

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



A szaruhártya gombás eredetű gyulladása

Biológiai gyógyszerek a szemészetben

Von Hippel-Lindau szindróma - Esetbemutató, elkülönítő diagnosztika

Kombinált műtét szürkehályog és asteroid hyalosis együttes előfordulása esetén

Salzmann-féle noduláris degeneráció

Az ultraszéles látószögű pásztázó oftalmoszkóp összehasonlítása az ETDRS 7-mezős standard fotóival diabéteszes retinopathiában

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Németh János

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:

Cataracta és refractív sebészet:

Dr. Nagy Zoltán Zsolt

Cornea: Dr. Módis László

Glaukóma: Dr. Holló Gábor

Gyermekszemészet:

Dr. Récsán Zsuzsanna

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Milibák Tibor

Továbbképzés: Dr. Kerényi Ágnes

Szerkesztőbizottsági tagok:

Dr. Berta András, Dr. Biró Zsolt,

Dr. Facskó Andrea, Dr. Hammer Helga,

Dr. Kolozsvári Lajos, Dr. Kovács Bálint,

Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,

Dr. Süveges Ildikó

Angol nyelvi lektorok:

Dr. Petrovski Goran, Dr. Szabó Áron

Szerkesztőség elérhetősége:

office.opht@med.u-szeged.hu vagy
sziklaipal@gmail.com

Kiadja a Promenade Publishing House Kft.

1125 Budapest, Tusnádi u. 19.

Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804

Felelős vezető: Veress Pálma

Lapmenedzser: Horváth-Gyarmati Edina

E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 427-5086

Marketing asszisztens: Tóth Enikő

E-mail: toth.eniko@promenade.hu

Tel.: 06-30 327-4143

Online menedzser: Barkó Zsolt

E-mail: barko.zsolt@promenade.hu

Tel.: 06-70 616-9929

Előfizetési ügyek: Bakos Attila,

E-mail: bakos.attila@promenade.hu

Tel.: 06-30 933-0434

Tördelőszerkesztő: Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás: ReálPress Kft.

Felelős vezető: Szlabik Ottó

A kiadvány az MSZT tagjai számára ingyenes,
orvosok számára megrendelhető és előfizethető
a Promenade Publishing House Kft.-nél

Szemészet © 2014. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi
anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A meg-
jelent anyagoknak, vagy egy részének bármely formában való má-
solásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez a
Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

Tartalomjegyzék

159

A szaruhártya gombás eredetű gyulladása

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

Fungal infection of the cornea

FÜST ÁGNES, IMRE LÁSZLÓ, SIMON GYULA

174

Biológiai gyógyszerek a szemészetben

Biologic agents in ophthalmology

SZEPESSY ZSUZSANNA

180

Von Hippel-Lindau szindróma – Esetbemutatás, elkülönítő diagnosztika

Von Hippel-Lindau syndrome — Case report and differential diagnosis

HORVÁTH HAJNALKA, DUNAI ÁRPÁD, RÉCSÁN ZSUZSA

190

Kombinált műtét (phacoemulsificatio+hátsó capsulorhexis+elülső vitrectomia+PC-IOL-beültetés) szürkehályog és asteroid hyalosis együttes előfordulása esetén – Esetismertetés

Combined surgery in a patient with cataract and asteroid hyalosis (phacoemulsification+posterior capsulorhexis+anterior vitrectomy+PC-IOL implantation) — Case report

KOVÁCS JUDIT, KOVÁCS DÓRA, BIRÓ ZSOLT

193

Salzmann-féle noduláris degeneráció

Salzmann nodular degeneration

TÓTH GÁBOR, SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ, TÓTH JEANETTE, BERTHOLD SEITZ,

NAGY ZOLTÁN ZSOLT, SZENTMÁRY NÓRA

200

Az ultraszéles látószögű pásztázó oftalmoszkóp összehasonlítása az ETRDS 7-mezős standard fotóival diabéteszes retinopathiában

Comparison of ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy and standard ETRDS 7 fields fundus photography in diabetic retinopathy

RESCH MIKLÓS, SUBIRAS XAVIER RODRIGUEZ, LUKÁCS REGINA,

SALINAS CECILIA, CORCOSTEGUI BORJA, NAGY ZOLTÁN ZSOLT

206

A Magyar Szemorvostársaság hírei

A szaruhártya gombás eredetű gyulladása

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

FÜST ÁGNES¹, IMRE LÁSZLÓ¹, SIMON GYULA²

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Mikromikomed Kft., Budapest (Ügyvezető igazgató: Dr. Széll András)

A gombás szaruhártya-gyulladás felismerése, laboratóriumi kimutatása és kezelése sok nehézségbe ütközik, igen időigényes, így jóval nagyobb kihívást jelent, mint egy bakteriális fertőzés.

A gombás szaruhártya-fertőzés szempontjából rizikófaktornak számít a növényi részekkel való sérülés, a különböző szemfelszíni betegségek, a kontaktlencse-viselés és a szteroid tartós helyi használata.

A klinikai képre jellemző, hogy a hámsérülés mérete nem éri el a stroma-infiltráció méretét, a szaruhártya állományának infiltrációja inkább szilárd állagú, felszíne kissé kiemelkedhet, színe lehet fehéres, szürkés, akár barnás is, alakja általában szabálytalan, térképszerű. Az infiltráció szélétől „pelyhes” elágazódó nyúlványok húzódnak ki, igen jellemző a szatellit infiltrációk jelenléte. Kifejezetten gombás keratitisre mutat, ha csak a stroma legmélyére lokalizálódik úgy, hogy a hátlapra hozzá csatlakozóan gennyes plakk tapad. A gyakran előforduló hypopyon állaga gyakran meglehetősen sűrű, nyúlós, kiemelkedő „piramis” alakot vesz fel.

Laboratóriumi diagnosztikában legfőbb eszköz a tárgylemezre kikent, megfestett kaparék mikroszkópos vizsgálata és a tenyésztés speciális táptalajokon.

A gombák okozta szaruhártya-gyulladások kezelése rendkívül nagy kihívást jelentő, igen nehéz és komplex feladat. A felismerés után a konzervatív kezelést azonnal meg kell kezdenünk. Amennyiben a gomba még egyáltalán nem ismert, az első választandó szer a 0,15-0,2% -os Amphotericin-B szemcsepp, amely az első napokban sűrűn adandó, a hámsérülés eltávolítása szükséges a szer megfelelő corneális penetrációjának érdekében. A hatástalannak bizonyuló Amphotericin-B helyett 1% voriconazol vagy gyári Natacyl szemcseppre érdemes váltani. Helyileg adott szteroid szemcsepp szigorúan tilos! Szisztémás gomba ellenes kezelés csak súlyos esetekben indokolt. Súlyos, konzervatív kezelésre nem reagáló esetben sebészi beavatkozásra (pl. keratoplastika, kötőhártya-fedés) kényszerülünk.

Fungal infection of the cornea

The recognition, laboratory diagnosis and therapy of fungal keratitis is difficult and time-consuming, consequently it is much more challenging than in bacterial keratitis.

Risk factors of fungal keratitis are the injury with vegetable, the different ocular surface diseases, the contact lens wearing and the long lasting local steroid use.

For the clinical picture it is characteristic that the size of the epithelial defect is smaller than the size of the stromal infiltration, the infiltration has dry texture, its surface can be raised, its color can be white, greyish or even brownish, its shape is irregular, geographic. It has feathery borders, and satellite lesions are almost pathognomonic. Infiltration localized to the deep stroma to which posterior plaque is connected is quite specific for fungal keratitis. Hypopyon is frequent, it is thick, ropy, its shape is often pyramidal.

In the laboratory diagnosis the two most important methods are the microscopical analysis of the stained smear and the culture on specific culture media.

The treatment of fungal keratitis is highly challenging, difficult and complex task. The therapy should be started immediately after recognition. If the species of the fungus is still not known, the first choice is 0,15-0,2% Amphotericin-B eye drops, which should be given with high frequency in the first days, and abrasion is necessary for better penetration. In case of ineffectiveness of Amphotericin-B change to voriconazole or Natacyl is recommended. Local steroid use is prohibited. Systemic antifungal therapy is justified only in severe cases. In severe cases which do not react to conservative therapy we have to perform surgery (e.g. keratoplasty or conjunctival flap).

KULCSSZAVAK

szaruhártya-gyulladás, gombás fertőzés, gombás keratitis diagnosztikája, gombás fertőzés kezelése

KEYWORDS

keratitis, fungal infection, diagnosis of fungalkeratitis, therapy of fungal keratitis

BEVEZETÉS

A gombás szaruhártya-gyulladás vagy keratitis mycotica a szaruhártyába bejutott gomba által keltett gyulladás. Bár viszonylag ritka betegség Európában, mégis nagyon fontos, hogy megfelelő ismeretekkel rendelkezünk róla, hiszen hatékony kezelés nélkül a látás, illetve még rosszabb esetben a szem elvesztése lehet a végkifejlet. Mivel mind felismerése, mind laboratóriumi kimutatása, mind pedig kezelése sok nehézségbe ütközik, és igen időigényes, a gombás szaruhártyagyulladásban szenvedő beteg gondozása jóval nagyobb kihívást jelent, mint egy bakteriális fertőzés. A gombás szaruhártya-gyulladás tüneteinek kialakulása és a diagnózis felállítása között eltelt idő jellemzően meglehetősen hosszú, egy dániai felmérésben átlagosan 24 napnak bizonyult (5).

EPIDEMIOLOGIA

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2001-ben megállapította, hogy a szaruhártya-betegségek a vakság okai között a második helyen szerepelnek a világon. A WHO erőfeszítéseinek hála a trachoma, az onchocerciasis és a lepra által okozott corneabetegségek száma jelentősen csökkent. Az utóbbi években a szaruhártya-fertőzéseket főleg a vírusok, gombák, baktériumok és az acanthamoebák okozzák (41). Az egyes kórokozók által generált fertőzés gyakoriságát leginkább a rizikófaktorok megléte határozza meg. Mivel a gombák elterjedésének a nedves és meleg környezet kedvez, nem meglepő, hogy a keratitis mycotica legnagyobb mértékben a trópusi-szubtrópusi vidékeken elterjedt. A magas prevalenciához az érintett országokban az is hozzájárul, hogy a lakosság nagy hányada mezőgazdasági munkából él. Indiai adatok szerint a kezelt keratitisek között 35-75% gombás eredetű (18, 28). A fejlett, mérsékelt égövi országokban a gombás szaruhártya-fertőzések ritkábban fordulnak elő, de a kontaktlencse-

viselés elterjedése, a széles spektrumú antibiotikumos és szteroidos cseppek egyre gyakoribb alkalmazása következtében számuk itt is egyre nő. Európai tanulmányokban incidenciaként nagyjából 0,5/1 millió lakost találtak évenként (35, 49). Az esetek felszaporodását észlelhettük pl. 2005–2006-ban több fejlett országban, aminek oka az volt, hogy egy bizonyos kontaktlencse-tároló oldat fertőződött *Fusarium*mal.

RIZIKÓFAKTOROK

A gombás keratitishez vezető tényezők bármilyen, fertőzőes eredetű szaruhártya-fekély kialakulásában szerepet játszhatnak. Bizonyos körülmények azonban fokozottan növelik a gombás szaruhártya-fertőzés kockázatát (9, 23).

A legtöbb kórokozóhoz hasonlóan a gomba sem képes áthatolni a szaruhártya hámján, ha viszont közvetlenül a stromába kerül, ott megtelepszik. Az epithel sérülése tehát rizikótényezőnek számít a keratitis mycotica kialakulásában. Mivel a növényeken jelentős mennyiségben élnek gombák, ha növényi részekkel, pl. szúrós pálmalevéllal történt sérülés szerepel az anamnézisben, mindig gondolni kell a gombás keratitis lehetőségére. A szemfelszíni betegségek nagy részében a szaruhártya hámjának stabilitása csökkent, gyakran keletkeznek kisebb – nagyobb eróziók. Hasonló módon növeli a szaruhártya befertőződésének kockázatát a kóros szemhéjállás is.

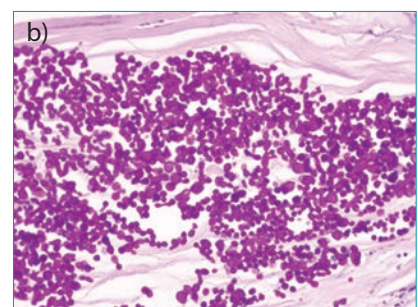
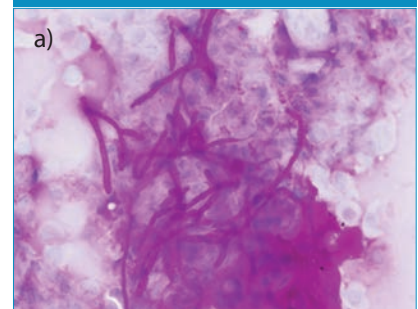
A kontaktlencse-viselés a másik tényező, ami jelentősen fokozza a gombás keratitis kialakulásának lehetőségét. A kontaktlencse felszínére – különösen a lencseápolási és tárolási szabályok be nem tartása esetén – jelentős mennyiségű kórokozó rakódhat le. A gombák nemcsak erősen tapadó biofilmet képeznek a kontaktlencse felszínén (21), hanem penetrálnak is annak anyagába (2). Szintén a kórokozók tartós jelenléte vezethet keratitis kialakulásához krónikus dacryocystitisben.

A cukorbetegség több úton is növeli a fogékonyságot a szaruhártya befertőződésére. A corneafelszín alatt futó idegek károsodása csökkenti a hám stabilitását, a könny megnövekedett cukortartalma és a csökkent könny turn-over kedvez a kórokozók életben maradásának és szaporodásának (40).

A helyi és általános szteroidkezelés, valamint az immunszuppresszív állapotok a lokális védekező-rendszer gyengítése által (31, 47, 49), a széles spektrumú antibiotikum-kezelés a lokális kolonizációs flóra megváltoztatása által segítheti elő a gombák szaporodását.

A gombacsoportok között különbség van a fő rizikófaktorok tekintetében. A sarjadzó gombák okozta fertőzésekre elsősorban azok hajlamosak, akik valamilyen szemfelszíni betegségben szenvednek vagy általános védekezőképességük le-

1. ábra: Gombával fertőzött szaruhártyából származó minta mikroszkopos vizsgálata. a: fonalas gomba az infiltrátumból vett kaparékban, PAS-festés. b: sarjadzó gomba keratoplastica során kivett anyagból készített metszetben. PAS-festés (a vizsgálatot és a képeket készítette dr. Tóth Jeannette)



gyengült, a penész-, ritkábban dermatophyton gombák pedig gyakran egyébként egészséges embereket fertőznek meg, akik természetes anyagokkal (növény, föld) sérülnek, vagy kontaktlencsét viselnek (13, 46, 47, 49).

KÓROKOZÓ

Ma már több, mint száz penészgomba (1. a ábra), és kb. 50 sarjadzó gomba (1. b ábra) okozta fertőzés ismert. Ehhez hozzájárul a modern diagnosztika, a megfelelő képalkotó eljárások alkalmazása, de legalább ilyen fontos az is, hogy egyáltalán gondoljanak a szakemberek a gombás fertőzések lehetőségére. Az elmúlt évtizedekben az antibiotikumok használata okozta a legtöbb téves diagnózist (és ennek megfelelően a nem hatékony kezelést). Földrajzi régiók tekintetében eltérő gombaspektrum izolálható, ennek ellenére a *Fusarium* fajok jelentős dominanciával bírnak, hiszen gyakori növényi kártevők, és széles a hőtoleranciájuk. Emellett *Aspergillus* fajok, sarjadzó gombák és ritkán egyéb gombák felelősek a betegségért (1. táblázat).

DIAGNOSZTIKA

A gombás eredet megállapításához egyaránt szükség van az anamnézis részleteire, a panaszok és tünetek

gondos kiértékelésére, és a speciális diagnosztikus módszerek alkalmazására.

ANAMNÉZIS

Az anamnézisben rendszerint szerepel valamilyen rizikófaktor. Jellemző, hogy a beteg viszonylag hosszú kórelőzménnyel rendelkezik. Leggyakrabban az fordul elő, hogy a betegeket bakteriális fekélylyel diagnosztizálják. Sajnos a mai viszonyok között legtöbb esetben nem történik mintavétel a kórokozó kiderítése céljából mikroszkópos vizsgálatra, illetve tenyésztésre. Mivel a gombás keratitisben a kapott antibiotikum nem hat, és a gyulladós folyamat terjed tovább, a beteg gyakran több fajta antibiotikum cseppel történő kúrán átesik, mire felmerül a gomba, mint kórokozó lehetősége. A megfelelően alkalmazott széles spektrumú antibiotikum hatástalansága mindenképpen fel kell, hogy vesse a gombás szaruhártya-gyulladás gyanúját.

PANASZOK

A gombás eredetű szaruhártya-gyulladásban szenvedők szubjektív tünetei nem különböznek a más eredetű keratitiszesekétől, de rendszerint lassabban, hosszabb idő alatt alakulnak ki. A fő panasz a fájdalom, amely eleinte enyhébb, inkább csak idegentest-érezésként jelentkezik. Gyakran alakul ki fényérzé-

kenység. A szem vörössége kezdetben általában kisebb mértékű, mint egy akut bakteriális fekély felléptekor, de későbbi, súlyosabb fázisban kifejezetten heves lehet. Váladékozás jellemző, a centrum érintettsége esetén a látás is romlik (26).

KLINIKAI KÉP

Bár tudjuk, hogy a „gombás szaruhártya-gyulladás” diagnózis felállításához sosem elég a klinikai kép önmagában, mégis nagyon fontos, hogy az apró részleteket is megfigyeljük. Ezek alapján merülhet fel bennünk a gyanú, ami nyomán el kell indítanunk a gomba kimutatására célzottan irányuló laboratóriumi vizsgálatokat.

BELÖVELTSÉG

A vegyes belöveltség eleinte általában enyhébb, a betegség előrehaladtával pedig hevesse válhat. A váladékképződés gyakori.

SZARUHÁRTYAHÁM

Magán a szaruhártyán rendszerint hámhiányt látunk. Kifejezetten jellemző, és ezért fel kell keltenie a gombás fertőzés gyanúját, ha a hámhiány mérete nem éri el a stroma-infiltráció méretét, annál jóval kisebb, mivel a gombasejtek a hám alatt is képesek terjedni, szaporodni (2. ábra). Előfordul, hogy a cornea behámosodik a stromában zajló gyulladás felett, így vizsgálatkor inaktív hámot, míg a cornea mély rétegeiben súlyos beszűrődést találunk (8).

Speciális tünet az ún. pseudodendritikus epithelialis keratitis, a csak a hámra lokalizálódó elágazódó vonal alakú beszűrődés, amit csak egész kezdeti stádiumban felfedezett esetekben észlelhetünk (25, 42).

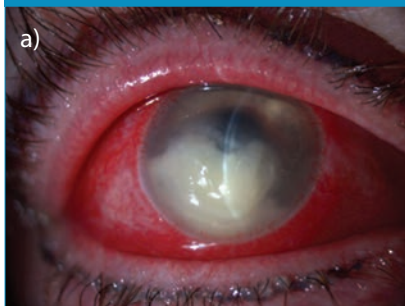
STROMÁLIS INFILTRÁCIÓ

A szaruhártya állományának infiltrációja a gombás keratitisre leginkább jellemzően inkább szilárd állagú (2., 4. ábra), a necrosis és fekélyképződés jellemzően a késői állapotban alakul ki (5. ábra). Felszíne kissé kiemelkedhet, akár pörkszerűen megkeményedhet. Színe lehet fehéres, szürkés (2., 4. ábra), bizo-

1. táblázat: Gombás szaruhártya-gyulladások: kórokozó gombák csoportjai

Gyakori kórokozók	Ritkábban előforduló kórokozók	Ritka kórokozók
<i>Fusarium</i> fajok (földrajzi szórással)	<i>Penicillium</i> fajok	<i>Bipolaris</i> fajok
<i>Aspergillus</i> fajok (földrajzi szórással)	<i>Alternaria</i> fajok	<i>Phialophora</i> fajok
<i>Candida</i> fajok (bármely földrajzi környezetben)	<i>Curvularia</i> fajok	<i>Exophiala jeanselmii</i> (trópusi, szubtrópusi területeken)
	<i>Acremonium</i> fajok	<i>Scopulariopsis</i> fajok
	<i>Pseudallescheria boydii</i>	<i>Geotrichum</i> fajok
		<i>Paecilomyces</i> fajok
		<i>Rhodotorula</i> fajok
		<i>Cladosporium</i> fajok
		<i>Trichotecium</i> fajok
		(egyéb, szórványosan közölt gombák)

2. ábra: a: Gombás keratitis. A hámsziányon túlérő, hátsó stromategekre lokalizálódó infiltráció sűrű, a hátlapra húzódó hypopyonnal. 2. b: a kinagyított részleten apró szatellit infiltrációk láthatók



nyos gombafajoknál akár barnás is (3. ábra), alakja általában szabálytalan, térképszerű. Az infiltráció széle nem egyenes, inkább „pelyhes” kis elágazódó nyúlványok húzódhatnak belőle kifelé (4., 6. ábra). Szinte patogénmikusnak tekinthető a szatellit infiltrációk jelenléte, azaz hogy a fő infiltráció

3. ábra: Gombás keratitis. Kiterjedt, barnás színű infiltráció, stabil szerkezetű stroma



körül több kisebb általában kerek beszűrődés is jelen van (2. b, 6. ábra). Az infiltráció lehet felszínes, terjedhet a mélybe, de kifejezetten erre a keratitisformára mutat, ha csak a stroma legmélyére lokalizálódik („hátsó corneatályog”), gyakran úgy, hogy a hátlapra hozzá csatlakozóan gennyos plakk tapad (2., 7. ábra). A beszűrődést esetenként immungyűrű veheti körül (8. ábra) (8, 24, 26, 42, 48).

ELÜLSŐ CSARNOK REAKCIÓ

A csarnokban a konszekutív iridocyclitis jeleként tyndallizáció és sejtek jelennek meg. Gyakori, bár nem feltétlen velejárá a hypopyon-képződés. A hypopyon állaga gyakran meglehetősen sűrű, nyúlós, ezért ilyenkor nem képez vízszintes nívót, hanem összeáll és kiemelkedő „piramis” alakot vesz fel (2., 8. ábra). Eltávolításakor csipesszel csaknem egyben kiemelhető a csarnokból. A sűrű fehér váladék gyakran felkenődik a cornea hátlapjára, ott erősen tapadó körülírt plakkot képez. Előrehaladottabb esetben a hypopyon mennyisége megnő, folyékonyabbá válik és vízszintes nívó alakul ki. (8, 24)

SZEMNYOMÁS-EMELKEDÉS

Mint minden keratitiszes esetben, főleg jelentős elülső csarnoki gyulladásos reakció kialakulásakor, figyelni kell a szemnyomásra. Tapintással minden vizsgálat alkalmával meg kell állapítani, hogy nem alakult-e ki másodlagos szemnyomás-emelkedés.

KIVIZSGÁLÁS

Nagyon fontos, hogy a klinikai kép csalóka is lehet, ezért mindig, rutinszerűen el kell végezni a megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat a kórokozó azonosítása céljából. Azt is figyelembe kell venni, hogy a gyulladásért néha nem egy, hanem több kórokozó is felelős lehet – ez különösen nehezen gyógyuló esetekben merül fel.

1. A tenyésztés elvégzése minden corneafekély észlelésekor kötelező (kivételt képeznek azok a fekélyek, amelyek átmérője kisebb 2 mm-nél,

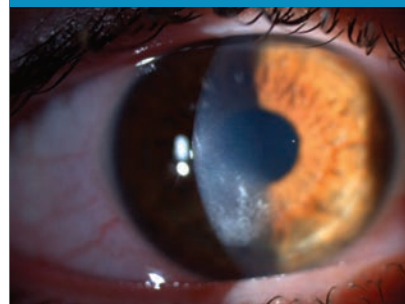
4. ábra: Gombás keratitis. A szabálytalan alakú infiltráció széle mellett hosszan kiterjedő „pelyhes” elágazódó nyúlványok. Második esetünk klinikai képe



5. ábra: Corneatranszplantátumban recidivált gombás keratitis. Az egész szaruhártya beolvadt, nekrotizált (fellette a korábban rávarrt amnionmembrán)



6. ábra: Kezdődő gombás keratitis. Elágazódó nyúlványszerű infiltráció, szatellit beszűrődések



perifériásan helyezkednek el és felszínesek – ezek empirikus alapon kezelhetők). A már megkezdett, de hatástalan kezelés esetén annak 24-48 órára való felfüggesztése után végezzük el a leoltást. Amennyiben

7. ábra: Gombás keratitis. Infiltráció csak a hátsó cornearétegekben, hátlapra plakkszerűen tapadó genny



8. ábra: Gombás keratitis. Immungyűrű az infiltráció körül, piramis alakú hypopyon



rendelkezésre áll, a kontaktlencsét és annak tároló folyadékát is el kell küldeni tenyésztésre. Baktérium-tenyésztésre minden fekélynél veszünk mintát. Amennyiben gombás fertőzésre van gyanúnk, a fekély széléről vett mintát vagy egyenesen speciális táptalajra kenjük ki, vagy a mikrobiológussal történt előzetes egyeztetés alapján megfelelő transzportközeget alkalmazunk. Táptalajok: élesztőkivonatos Sabouraud glucose táptalaj (antibiotikum-mentes), chloramphenicolal kiegészített Sabouraud glucose táptalaj (a kontamináns baktériumok visszaszorítására), chloramphenicolal és acti-dionnal kiegészített Sabouraud glucose táptalaj (a kontamináns penészek visszaszorítására). Korábban használatos volt a penicillinnel és streptomocinnal kiegészített táptalaj, ezt azonban az antibiotikumok hőérzékenysége miatt ma már nem használjuk. Országoként egyéb táptalajokat is alkalmaznak, a nemzetközi guideline-ok azonban fenti táptalajokat

javasolják. Fontos a tenyészetek napenkénti ellenőrzése, mivel a korábbi észlelés korábbi kezelést eredményez. Bár eredményt sokszor csak 1-2 hét alatt kapunk, hiszen a gombák lassan tenyésznek ki, nagy előnye, hogy arról is információt nyerünk, hogy a gomba melyik antimycotikus szerekre érzékeny, és melyikekre rezisztens. A laboratórium feladata a tényleges kóroki szereppel bíró gombák és az esetleges kontamináns baktériumok és penészgombák kiszűrése. A tenyésztés során fontos a szobahőn és 37 °C-on történő vizsgálat, hogy a termotoleráns és szelektíven bizonyos hőmérsékleti tartományban növekvő gombákat is izolálni tudjuk.

2. Minden corneafekély esetén, ahol fertőzőes eredet tételezhető fel, el kell végezni a kaparékk mikroszkópos vizsgálatát. A gombás keratitis gyors diagnosztikájához elengedhetetlen. Különösen fontos ez ún. súlyos gombás keratitis esetén, amiről akkor beszélhetünk, ha az infiltratum átmérője meghaladja a 2,5-3 mm-t, perifériásan helyezkedik el (ilyenkor fennáll a scleralis terjedés lehetősége), már a sclerába terjed, mélysége eléri, vagy meghaladja a stroma 50%-át, 2 mm-nél több a hypopyon, és a kórokozó *Fusarium* (5). A fekély széléről hokikéssel vagy 18 G-s (serum 1-es) tűvel vett kaparékot tárgylemezre helyezzük, egy másik tárgylemezzel szétkenjük. Festékek: PAS (perjódsvavas Schiff-festés, 1. a ábra) és Gömöri–Grocott-festés.

3. *Konfokális cornea mikroszkópia*: a konfokális mikroszkóp főleg akkor segít jelentősen, ha az infiltráció a mélyben van, vagy ha intracornealis implantátum mögött alakul ki. Jelentős előnye, hogy azonnali diagnózist ad. A fonalas gombák erősen reflektív vonalakként jelennek meg, amelyek elágazódnak és egymáshoz kapcsolódnak, illetve egymást keresztezik. Van, amikor izolált, jól látható, erősen reflektív kétféle való ágyszerű képletekként látunk. Az élesztőgombák, mint a *Candida albicans* 10–40 µm hosszú és 5–10 µm széles pseudohifái is ref-

lektív elágazódó sávokként jelennek meg a konfokális mikroszkópia során (27, 33, 34). Sajnos sok esetben nem láthatók konfokális mikroszkóppal a gombafonalak, illetve nehezen megkülönböztethetők a corneában felszínesen futó idegektől. További hátránya, hogy a műszer csak nagyobb cornea-centrumokban elérhető.

4. *Corneabiopszia*: ha e fenti vizsgálatok nem vezetnek eredményre és a beteg állapota nem javul, corneabiopsziát veszünk, amelyből szövettani vizsgálat és tenyésztések indíthatók.

5. *Keratoplastica során eltávolított corneakorong szövettani vizsgálata*: a keratoplastica során eltávolított szaruhártya-korongot minden esetben szövettani vizsgálatra küldjük. Ezzel egyrészt újra igazolhatjuk, hogy a korábbi diagnózisunk helyes volt. Másrészt, ha a gombás beszűrődés csak a cornea leghátsó rétegeit érintette, így sem a felszínes kaparékvétel, sem a corneabiopszia számára nem volt elérhető, objektív módon csak így igazolódhat a klinikai kép alapján kialakult gyanúnk (1. b ábra).

DIFFERENCIÁL-DIAGNÓZIS

Mivel a gombás keratitis megjelenése igen változatos és nem mindig mondható specifikusnak, számos olyan szaruhártya-betegség van, ami felmerülhet a beteg vizsgálata alapján. Az esetek túlnyomó többségénél természetesen valamilyen kórokozó merül fel, más esetekben azonban szóba jöhet nem infekciós eredetű gyulladás, sőt, akár nem inflammatorikus jellegű etiológiai faktor is. A következőkben próbáljuk azokat a gondolatokat leírni, amik felmerülnek bennünk a beteg meghallgatását, leleteinek elolvasását és réslámpás vizsgálatát követően. Igyekeztünk arra törekedni, hogy gyakorlati segítséget nyújtsunk a valószínű etiológia kiderítéséhez – aminek igazolására természetesen ezek alapján további lépéseket kell tenni.

Rizikófaktorok (2. táblázat)

Ha a betegről azt halljuk, hogy a szemét valamilyen sérülés érte, majd ezt követően gyulladt be a szaruhártya, természetesen elsősorban arra gyanakszunk, hogy valamilyen kórokozó jutott be a szaruhártyába a hámsérülésen keresztül. Ha a sérülést növény okozta, a gombás fertőzés mindig gyanúba kerül, de ily módon bekerülhet baktérium, – vagy ha a növény földdel is szennyezett volt, ami természetesen gyakori – akár *acanthamoeba* is bejuthatott a corneába. Megtörténhet azonban az is, hogy fertőzés nem következett be, maga a hám sérülése okozza a tüneteket, ilyenkor az infiltráció hiánya jellemző. Kontaktlencse-viselőknél ismét felmerül mind a három fent említett kórokozó: a baktérium, a gomba és az *acanthamoeba* is. Mindenképpen érdemes rákérdezni a kontaktlencse-viselési és kezelési szokásokra: a kontaktlencse mosása csapvízben vagy uszodalátogatás kontaktlencséjében inkább az *acanthamoeba* tereli a gyanút, és a környezeti tényezőkre: a mezőgazdasági tevékenység a gombás fertőzés esélyét növeli. De keletkezhetnek kontaktlencse-viselőknél szaruhártyáján steril infiltrációk is, ilyenkor a klinikai kép (szabályos kerek, halvány felszínes beszűrődé-

sek, ép hám) és a beteg követése segíthet a diagnózis felállításában.

Lefolyás, korábbi orvosi eredmények és kezelés (2. táblázat)

Ha a beteg arról számol be, hogy a gyulladási tünetek hevesek, és néhány óra vagy 1-2 nap alatt váltak azzá, leginkább a bakteriális eredetű szaruhártya-gyulladásra gondolunk. Az elhúzódó kezdet, lassan fokozódó gyulladási tünetek inkább a gombás vagy *acanthamoeba* fertőzésre jellemzőek. Ha a lassabb kezdet mellett a fájdalom nagyon erős, kízó jellegű – elsősorban kontaktlencse-viselőknél –, inkább az *acanthamoeba* irányában gondolkozunk. Ha nem mi vagyunk az első ellátó orvos, remélhetőleg már történt baktérium-tenyésztés, és valószínű, hogy a betegnél már elindították lokális széles spektrumú antibiotikum-kezelést. Ha a baktérium-tenyésztés eredménye negatív, és/vagy a szem állapota nem javult a megfelelően alkalmazott antibiotikum-kezelés ellenére, mindenképpen fel kell, hogy vesse annak lehetőségét, hogy nem bakteriális fertőzéssel állunk szemben!

Előző betegségek, társbetegségek (2. táblázat)

Ha a távolabbi anamnézisben korábban recidiváló keratitis, kerato-

uveitis vagy ismert herpeszes keratitis szerepel, mindig meg kell fontolni, hogy nem inkább herpeszes recidivával állunk-e szemben. Ez egyrészt a keratitis dendritica, másrészt nekrotizáló vagy nem nekrotizáló stromális keratitis klinikai megjelenési formáinál jelenthet nehézséget (lásd később).

Szintén fontos olyan krónikus illetve recidiváló szembetegségek felderítése, mint a súlyosabb típusú allergiás conjunctivitisek, így a conjunctivitis vernalis illetve atópiás conjunctivitis. Ezek szaruhártyaszövődményei szintén megtévesztőek lehetnek és felvethetik akár gombás keratitis gyanúját is.

Az autoimmun betegségek által okozott szaruhártya-gyulladás szintén jelenthet néha differenciáldiagnosztikai problémát.

A szaruhártya réslámpás képe (3. táblázat)

1. Pseudodendritikus keratitis: ha a hámban elágazódó vonal alakú elváltozást látunk, elsőként a herpeszes dendritikus keratitis jut az eszünkbe. Azonban kezdeti stádiumban, amikor csak a hámot fertőzik meg, más kórokozók, így a gomba és az *acanthamoeba* is létrehozhat hasonló alakú elváltozást. Arra, hogy mégsem herpesszel állunk szemben, elsősorban akkor kell gondolni, ha az anamnézisben nem szerepel korábbi herpeszes fertőzés, illetve a beteg kontaktlencse-viselő, vagy növény sértette meg a szemét. Az elváltozás alakja szintén nyomra vezethet: a herpeszes dendritikus fekélynél az „ágacsok” végén kis kerek kiszélesedések („bunkók”) láthatók, míg a többi kórokozó által okozott pseudodendriteknél ez nem található meg. Bár a *herpes zoster* vírus által okozott pseudodendritikus elváltozás alakja hasonló, ez a kísérő bőrtünetek miatt ritkán okoz differenciáldiagnosztikai problémát. Szintén gyakran elágazódó vonal alakja van a záródó hámsérülésnek is, itt elsősorban az anamnézis és az infiltráció hiánya segít az elkülönítésben.

2. Stromális infiltráció: a stromába

2. táblázat: A gombás keratitis differenciáldiagnosztikája az anamnézis alapján

Etiológia	Rizikófaktorok	Eddigi lefolyás	Baktérium-tenyésztés, reagálás antibiotikumra
GOMBÁS fertőzés	Növényi sérülés, kontaktlencse-viselés, szteroidkezelés	Általában hosszabb ideje fennáll	Neg.
Baktériális	Sérülés, kontaktlencse-viselés, szteroidkezelés	Rövid ideje áll fenn, gyorsan progrediál	Poz.
Herpeszes	Korábbi epizódok, stressz	Recidiváló, lassan halad előre	Neg.
<i>Acanthamoeba</i>	Kontaktlencse-viselés, kontaktlencse érintkezése vízzel	Ált. hosszabb ideje fennáll Lassan progrediál	Neg.
Shield-fekély (vernal is v. atópiás keratoconjunctivitis)	Allergiás anamnézis, viszketés,	Lassan alakul ki, súlyos stádiumban lép fel	Neg.

3. táblázat: A gombás keratitis differenciál-diagnosztikája a klinikai kép alapján

Etiológia	Szín	Szél, egyéb	Infiltráció mélysége, csarnokban a genny elhelyezkedése
GOMBÁS	Szürkés, esetleg barnás	Szélén kis elágazódó nyúlványok, szatellit infiltrációk	Lehet csak a mélyben, összefüggő gennyes plakkal az endothelen. Hypopyon ritkábban, sűrű, összeálló
Bakteriális	Sárgásfehér	Sima, elmosódott szél, körülötte ödéma	Felszínes vagy innen mélyre terjedő, hypopyon nagyon gyakran
Herpeszes	Fehér, „üveges”	Elmosódott szél, stromában erezettség	Gyakran mélyre terjedő
Acanthamoeba	Fehér	Gyűrű v. korong alakú	Felszínes, innen mélyre terjedhet, perineurális infiltráció
Shield fekély	Fehéres-szürkés	Éles szélű	Felszínes

jutott kórokozók és az ellenük védekező immunrendszer működése következtében a szaruhártya állományában beszűrődés keletkezik. A keletkezett infiltráció gyakran jellegzetes az okozó ágensre.

A gombás fertőzés által kiváltott infiltrációt elsősorban a hozzá leginkább hasonlító bakteriális infiltrációtól kell elkülöníteni. Egy indiai felmérésben réslámpás fotót készítettek 40 bakteriális illetve 40 gombás fertőzés következtében kialakult gyulladt szaruhártyáról, és ezt 15 cornea-specialistával értékeltették. A specialisták minden fotóról leírták, hogy szerintük ez inkább bakteriális vagy inkább gombás eredetű. 66%-ban sikerült a helyes diagnózist felállítani csupán a fénykép alapján (12).

A bakteriális fertőzéstől való elkülönítéshez figyelembe kell venni az infiltráció színét, szélének formáját, a felszínét, a szatellit infiltrációk jelenlétét. A különböző tanulmányok különböző tünetek jelenlétét értékeli alapvető segítségnek (8, 12, 24, 42, 48). Az infiltráció színe bakteriális fekélyben inkább sárgásnak mondható, gombás fekélyben inkább fehéres-szürkés, néha barnás színű. Míg bakteriális fertőzésnél nagyobb a hajlam a gyorsabb nekrozisra és a fekély

gyors mélyülésére, a szaruhártya állományának infiltrációja a gombás keratitisben inkább szilárdabb állagú, a necrosis és fekélyképződés inkább a késői állapotban alakul ki. Az infiltráció széle bakteriális keratitisben elmosódott, de egyenes, gombás fertőzésnél kis elágazódó nyúlványok húzódnak belőle kifelé. Igen jellemzőnek tekinthető a szatellit infiltrációk jelenléte a gombás fertőzésre, bakteriális infekciónál ez igen ritkán mutatkozik. Ellentétben a gombás infiltrációkkal, bakteriális keratitisben ritkán fordul elő, hogy az infiltráció csak a stroma legmélyére lokalizálódik („hátsó corneatályog”), gyakran úgy, hogy a hátlapra hozzá csatlakozóan gennyes plakk tapad, miközben a felszínesebb stromarétegek tiszták. Ezek a jelek nem különböztetik el biztosan egymástól a két fajta keratitist, de benyomást adnak, ami alapján a további kivizsgálást lefolytatjuk.

Elsősorban kontaktlencse-viselőknél van szükség az acanthamoeba és gombás fertőzés megkülönböztetésére. Az acanthamoeba inkább szabályos kerek, vagy gyűrű alakú infiltrációt okoz, szemben a gombás infiltrációk szabálytalanabb, „térképszerű” alakjával. Fontos tudni, hogy az acanthamoeba is

okozhat többfókuszú gyulladást, ami összekeverhető a gombás keratitis szatellit infiltrációival. A perineurális infiltrációk kialakulása az acanthamoeba irányába tereli a gyanút.

A gyűrű alakú infiltráció leginkább a pseudomonas és az acanthamoeba keratitis jellegzetességei. Ugyanakkor bármilyen kórokozó, így a gomba által keltett gyulladás körül is kialakulhat immungyűrű, vagyis ahol a kórokozók és a limbusból érkező immunsejtek találkoznak, gyűrű alakú beszűrődés jön létre (8. ábra).

Herpeszes stormális keratitisben az infiltráció általában inkább áttetsző, nem olyan tömött, mint a bakteriális vagy gombás keratitisben. Ha nekrotizáló típusú, hajlamos gyorsan perforálódni, míg nem nekrotizáló esetben gyakori az ereződés.

CSARNOKREAKCIÓ

Bár gombás keratitisben is gyakori a hypopyon-képződés, itt kevésbé jellemző, mint a baktérium okozta fertőzésnél. Míg a bakteriális keratitishez csatlakozó hypopyon jellegzetesen folyékony és vízszintes nívót képez, gombás keratitisben a hypopyon állaga gyakran meglehetősen sűrű, nyúlós, ezért ilyenkor összeáll és kiemelkedő 'piramis' alakot vesz fel. A sűrű fehér váladék gyakran felkenődik a cornea hátlapjára, ott erősen tapadó körülírt plakkot képez. Előrehaladottabb esetben a hypopyon mennyisége megnő, folyékonyabbá válik és itt is vízszintes nívó alakul ki (24, 47).

KEZELÉS

Konzervatív kezelés

A gombák okozta szaruhártyagyulladások kezelése rendkívül nagy kihívást jelentő, igen nehéz és komplex feladat. A jelentős nehézség részben abból adódik, hogy a gombás keratitis eseteket meglehetősen későn ismerik fel, gyakori, hogy akár többször is váltott, széles spektrumú antibiotikumokkal he-

tekig kezelés alatt áll a beteg, és csak akkor kerül megfelelő intézetbe, amikor állapota súlyosra fordul. Ilyenkor a diagnosztikai tevékenység és a kezelés megkezdése már ebben az előrehaladott stádiumban történik, ami a prognózist jelentősen rontja, és gyakran gyors sebészi beavatkozást tesz szükségessé. Komoly nehézséget jelent a szemcseppként adható gombaellenes szerek antibiotikumokhoz viszonyított csekélyebb száma, valamint a polirezisztens gombafajok előfordulása.

Amennyiben a keratitis kezdete és a kezelés megkezdése között eltelt idő meghaladja a 7-10 napot, a gyógyulási esély és a sebészi beavatkozás elkerülésének esélye jelentősen romlik (5). A prognózist ezen kívül értelemszerűen rontja a keratitis súlyossága. Súlyos keratitistről akkor beszélhetünk, ha az infiltratum átmérője meghaladja a 2,5-3 mm-t, perifériásan helyezkedik el (ilyenkor fennáll a sclerális terjedés lehetősége), már a sclerába terjed, mélysége eléri, vagy meghaladja a stroma 50%-át, 2 mm-nél több a hypopyon, és a kórokozó *Fusarium* (5). Fentiek értelmében érthető, hogy gyakori a „súlyos” gombás keratitis, hiszen például a legtöbb esetben 7-10 napon belül ki sem derül, hogy gomba a kórokozó.

A gombás keratitisekben használatos gombaellenes készítmények (4. táblázat).

AZOLOK

Ezek a szerek elsősorban a gombák ergoszterol bioszintézisét gátolják. Az imidazolok elsősorban helyileg adandóak, míg szisztémás alkalmazásra is alkalmasak a triazolok.

Az imidazolok közül a 2% econazol helyi adását hatékonynak találták (1, 37).

Az ún. első generációs triazolok közül a fluconazol elsősorban *Candida* és *Cryptococcus* ellen, míg az itraconazol *Aspergillus* és más penészgombák ellen hatékony.

A fluconazol szisztémás adása esetén viszonylag jól penetrál a csar-

nokba és a corneába, és helyileg is adható (0,2-0,3% szemcsepp).

A második generációs triazolok között az egyik legszélesebb antifungális spektrummal rendelkezik a voriconazol. *Candida* mellett sokszor penészgomba-félékre is hatásos. Adhatjuk helyileg (1%-os oldatát) és szisztémásan is (3, 7), sőt subconjunctivalisan, intracornealisan és intracamerálisán is (7, 16, 19).

A triazolok közül a hazánkban is elérhető széles hatásspektrumú pozakonazzal szemészeti tapasztalatunk nincs, de sikeres szisztémás adásáról már beszámoltak (6).

POLIÉNEK

Az amphotericin-B az egyik legrégebben ismert és mind a mai napig gyakran használt, helyileg adható antifungális készítmény. Helyileg adva 0,15-0,25% koncentrációban alkalmazzuk leggyakrabban. Alkalmazásának hátránya, hogy az intakt corneahámon rosszul penetrál, ezért a hámot rendszeresen el kell távolítani a kérdéses területről a megfelelő penetráció érdekében. A szer a szemészetben leggyakrabban előforduló kórokozó gombák szempontjából elég széles spektrumúnak minősül, ezért akár első választandó szer is lehet.

Az egyetlen, gyári szemészeti készítmény az 5%-os natamycint tartalmazó szemcsepp. Egy nemrégiben végzett tanulmány alapján *Fusarium* keratitisben jobb eredményt értek el Natamycinnel Voriconazzal szemben (38). Általában első választandó szernek ajánlják (4), azonban hazánkban igen nehezen szerezhető be.

Az allilaminok közé tartozó terbinafin (45) illetve az echinocandinok közé tartozó caspofungin (20) és mikafungin (30) használatával személyes tapasztalatunk nincsen, hazánkban elsősorban szisztémás adásuk jöhet szóba, azonban az irodalmi hivatkozások alapján sikerrel alkalmazták gomba okozta keratitisekben.

Ha a beteg szemészeti állapota sürgős szemsebészeti beavatkozást nem igényel (pl. nincs fenyegető

perforatoria utaló jel, nincs endophthalmitis jele), a konzervatív kezelést azonnal meg kell kezdenünk.

Ilyen esetben a gomba (és annak rezisztenciája) természetesen még nem ismert, de a kezelés ismeretlen gomba esetén is pontosabb lehet, ha rendelkezésünkre áll a citológiai vagy konfokális mikroszkópos vizsgálat eredménye, ezek birtokában a gomba típusa meghatározható.

Az antimikotikus szer adagolásának módja a kezelés megkezdésekor a szemcsepp!

Amennyiben a gomba még egyáltalán nem ismert, az első választandó szer saját gyakorlatunkban a 0,15-0,2%-os Amphotericin-B szemcsepp, mely 24 órán át 30 percenként adandó, még éjjel is (a beteg általános állapotától függően éjjel adhatjuk óránként is), majd újabb 24 órán át óránként. A cornea festődő területe gondosan figyelendő, hámosodás esetén abrasio szükséges a szer megfelelő cornealis penetrációjának érdekében. Az antimikotikus kezelést pupillatágító adásával egészítjük ki, hypopyonnal járó

4. táblázat: Antifungális szerek

Azolok
Imidazolok
Ketoconazol
Miconazol
Clotrimazol
Econazol
Triazolok
Első generációs triazolok
Fluconazol
Itraconazol
Második generációs triazolok
Voriconazol
Posaconazol
Poliének
Nystatin
Amphotericin-B
Natamycin (Pimarycin)
Allilaminok
Terbinafin
Echinocandinok
Caspofungin
Mikafungin

esetekben legtöbbször 1%-os atropinra van szükség. Szemnyomás-emelkedés esetén szemnyomás-csökkentő kezelést indítunk. Helyileg adott szteroid szemcsepp szigorúan tilos!

A gyári Natacyl szemcsepp (5% natamycin) kényelmesebb használatot biztosít, azonban hazánkban rendkívül nehezen beszerezhető és igen drága, ezért rutinszerű, első választandó szerként való alkalmazása nem lehetséges. Generikumként más néven is forgalomban van már.

A helyi kezeléssel egy időben megkezdett szisztémás gombaellenes kezelés csak súlyos esetekben indokolt.

Az ismeretlen gomba elleni kezelést napokig folytatjuk, 48 óra után nappal változatlanul óránként adjuk a szemcseppet, éjjel azonban a csepegtetés gyakorisága csökkenthető. A bakteriális keratitisekkel ellentétben a folyamat javulása lassabban következik be, így az első napok után a folyamat progressziójának lelassulása, vagy megállása mindenképp a javulás és az alkalmazott szer hatékonyságának a jele. Javulás esetén a kezelést nagyon lassan csökkentjük, a klinikai képnek megfelelően. Amennyiben 3-5 nap után viszont egyértelmű a keratitis progressziója, a kezelést (ha eddig nem tettük) szisztémás gombaellenes szerrel egészítjük ki, illetve kezelést váltunk (pl. a hatástalannak bizonyuló Amphotericin-B helyett 1%-os Voriconazol adható helyileg).

A gombás keratitisek kezelése során rendkívüli fontosságú a rendszeresen végzett UH B-scan vizsgálat, az esetlegesen kialakuló endophthalmitis időben történő felismerése érdekében.

A mikrobiológiai tenyésztés eredményének birtokában a helyzet legtöbbször egyértelműbbé válik. A mikológiai vizsgálat a gomba pontos identifikációján kívül a gombaellenes szerekre adott rezisztenciát is meghatározza, ezért annak alapján innentől a kezelés célzottan végezhető.

Amennyiben a gombaellenes szer ismert és rendelkezésünkre is áll, és az infekció mélysége a stroma elülső 2/3-át nem haladja meg, a keratitis a cseppek lassú, fokozatos csökkentése mellett meggyógyul.

Súlyosabb esetekben gyakran tapasztaljuk, hogy a kezdeti terápia hatástalansága esetén a folyamat progrediál, mielőtt a gomba pontos fajtája és érzékenysége meghatározható lenne, és fatális következményekkel járó szövődmények lépnek fel (pl. fenyegető perforatio, endophthalmitis). Ezekben az esetekben a további konzervatív terápia mellett már sebészi beavatkozás válik szükségessé, és a prognózis jelentősen romlik.

Sebészi kezelés

Sebészi kezelés alatt foglaltuk össze mindazokat az invazív kezelési lehetőségeket, amelyeket a gombás keratitisek kezelése során alkalmazhatunk, és amelyek közül számos beavatkozást a gyakorlatban sokszor el is kell végeznünk.

A gombás keratitisek hatékony oki kezelése ugyanis a legtöbb esetben túlságosan későn kezdődik, a folyamat a kezelés megkezdéséig olyan mértékben progrediál, ami a konzervatív kezelés mellett sebészi beavatkozást indokol. Gyakori, hogy a konzervatív kezelés megkezdéséig kialakuló, illetve annak megkezdése utáni szövődmények miatt kényszerülünk sebészi beavatkozásokra, és az is sajnos előfordul, hogy a kórokozó gomba multirezisztens, így kizárólag műtéti megoldások hozhatnak eredményt.

ABRASIO

A cornea hám lekaparása a kezelés alatt elősegítheti egyes antimikotikumok (pl. Amphotericin-B) jobb penetrációját a stromába, ezen kívül eltávolítják a necrotikus hám és stroma részeket, ezzel is csökkentve a keratolysis mértékét.

Amennyiben a gomba még felszínes volt, annak eltávolítása terápiás értékű is egyben.

Abrasioval jutunk megfelelő diagnosztikai anyaghoz is.

SUBCONJUNCTIVALIS INJEKCIÓ

Gombás keratitisek esetén is a gyógyszer adagolásának legfontosabb módja a szemcsepp, azonban subconjunctivális adagolás is indokolt lehet sclerális terjedés, immunbetegség vagy a szemcseppek alkalmazásának nehézsége esetén.

INTRACORNEALIS

(INTRASTROMALIS) INJEKCIÓ

A corneába több helyen beadott stroma injekcióról van szó, amelynek segítségével a gombaellenes szert igen nagy koncentrációban juttathatjuk az infiltrátum közelébe. Leggyakrabban Amphotericin-B (32), illetve Voriconazol (22) esetén kerül sor alkalmazására.

CRYOTERÁPIA

Az érintett cornea és/vagy sclerális terület cryo-véggel való érintése több évtizede ismert, de a mindennapi gyakorlatban ritkán alkalmazott eljárás. Elsősorban sclerális terjedés esetén jön szóba (39), de újabban kísérletes körülmények között a corneában is bizonyították hatékonyságát, a hatás mértéke a gombától függő (11)

INTRACAMERÁLIS INJEKCIÓ

(CSARNOKÖBLÍTÉS)

A csarnokban lévő hypopyon eltávolítása (és abból vett mikrobiológiai leoltás) mellett a csarnokba közvetlenül juttathatunk gombaellenes szert, amely egy kezdődő endophthalmitis esetén nagy jelentőségű lehet. Szükség szerint ismételni is kell.

KERATOPLASZTIKA

Perforáló keratoplasztika

A gombás keratitisek szövődményei (fenyegető vagy bekövetkezett perforáció, fenyegető endophthalmitis)-, vagy progressziója miatt leggyakrabban végzett sebészi beavatkozás (52). Prognózisa – a tiszta korong szempontjából – az esetek legnagyobb részében viszonylag gyenge, több mint 30% tönkremegy a műtét után, részben a gomba ismételt kiújulása, részben rejekció miatt.

A műtét során a recipiens trepanáció méretének kiválasztása során törekedni kell rá, hogy az infiltrátumot teljes egészében eltávolítsuk, sőt akár 1-1,5 mm-es biztonsági zónát hagyjunk, amennyiben ez lehetséges. (Ennek ellenkezőjét is publikálták [29]). Ha az infiltrátum eléri a sclerát, maximális méretű trepanáció szükséges, ha kell, excentrikusan is. A műtét során lehetőség nyílik a csarnok gombaellenes szerekkel való átöblítésére, a csarnokból való közvetlen mintavételre.

A donor átmérő szokásos módon kb. 0,5 mm-el nagyobb. Minden esetben 10/0 csomós varratokat használunk.

A posztoperatív kezelés során nagyon lényeges, hogy a megkezdett antifungális kezelést tovább kell folytatni, másrészt ki kell egészíteni a műtét után szisztémás gombaellenes kezeléssel is! Ugyanilyen fontos, hogy a műtét utáni első hetekben helyileg nem adunk szteroid szemcseppet, még azon az áron sem, ha emiatt a transzplantátum kilökődése megindul és az elborul. Sokkal fontosabb szempont ugyanis ezekben a súlyos esetekben, amikor már a szem megtartásáról van szó, hogy a bulbus gombamentes legyen! Amennyiben a gombát sikerül eradikálnunk, a későbbiekben, halvány, nem gyulladt szemben optikai keratoplasztika végezhető.

Amennyiben az eltávolított korong szövettani vizsgálata azt mutatja, hogy az infekciót teljes egészében és biztonságos módon sikerült eltávolítanunk, a gombaellenes kezelés fokozatosan elhagyható, és a szteroid cseppek elkezdhetők, áttérve a keratoplasztika „rutin” utókezelésének menetére.

Lamelláris keratoplasztika

Az elmúlt évtizedekben a lamelláris technikák fejlődése és népszerűsége okán gombás keratitisekben is számos esetben végeznek lamelláris transzplantációt (53), hasonló vagy jobb eredménnyel, mint perforáló keratoplasztika esetén (7). Jelenleg

megállapítható, hogy az infekciózus keratitisek területén is érvényesül a trend, a lamelláris transzplantáció térhódításának irányában.

KÖTŐHÁRTYAFEDÉS

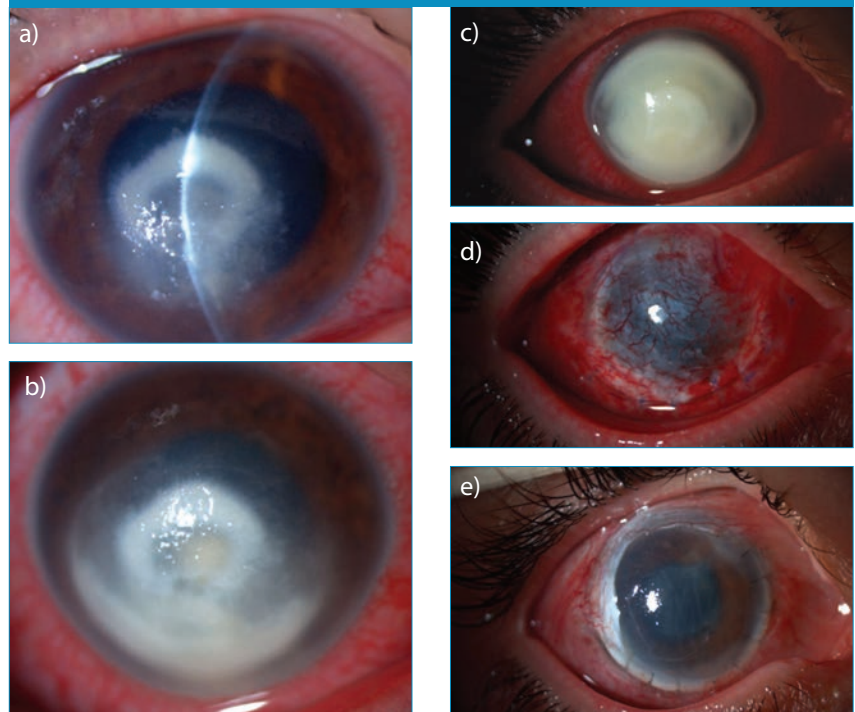
A kötőhártyafedés egy rendkívül hatékony műtéti eljárás a súlyos, konzervatív kezelésre nem reagáló, progrediáló, szövödményekkel fenyegető vagy járó infekciózus keratitisekben, és ezen belül különösen gombás eredetű keratitisekben. Olyan esetekben alkalmazzuk, amikor a funkcióromlás már súlyos, a használható visus megtartásának esélye csekély, vagy keratoplasztika nem végezhető (technikai okok miatt, vagy a páciens állapota miatt), de a bulbus integritása még megtartott, és természetesen a kötőhártya is ép. Előnye elsősorban az élő, erezett szövet jellegéből fakad, egyrészt az immunrendszer hatása érvényesülhet a cornea felszínén (ami egyes

esetekben rendkívül fontos szempont, pl. multirezisztens gomba esetén), másrészt a szisztémásan adott antifungális szerek is hatékonyabbak lehetnek.

Nagykiterjedésű cornea infiltrátum esetén teljes kötőhártyafedés javasolt *Gundersen* szerint (9. ábra) (17). Kisebb keratitisek esetén, elhelyezkedésüktől és visustól függően, monopedunculáris vagy bipedunculáris (híd) lebenyek is elegendőek lehetnek a folyamat gyógyulásához és elheggesedéséhez. Manapság a conjunctivát varratokkal és fibrinragasztóval rögzítjük. Szteroidok továbbra is kerülendőek, ezzel is elősegítve a conjunctiva megtapadását.

Cornea perforáció esetén a kötőhártyafedés nem alkalmazható, a folyamatos filtráció miatt a conjunctiva megtapadása nem várható, ezen túlmenően a cornea mechanikai stabilitása sem állítható helyre.

9. ábra: Gombás keratitis. 9. a: a kontaktlencsés betegen kialakult gyűrűalakú infiltráció inkább acanthamoeba fertőzés gyanúját veti fel, a kaparék mikroszkópos vizsgálatával és a tenyésztéssel azonban *Fusarium* gombafertőzés igazolódott negatív acanthamoeba PCR mellett. 9. b, c: konzervatív kezelés ellenére a folyamat fokozatosan progrediált (3 és 15 nappal később). 9. d: Teljes keratoplasztika+ kötőhártyafedés után. 9. e: a cornea behámosodott, az így módon feleslegessé vált kötőhártyafedés felcsúszott



AMNION-PLASZTIKA

Az amnion transzplantáció, vagy más néven amnion-plasztika elsősorban a nem gyógyuló hámszövetek és ulcusok gyógyítására alkalmas. Önmagában antiinfektív hatása nincs, így a gombás keratitisekben használatuk csak adjuváns szerepet játszhat (54). Alkalmazták már akut infekció esetén is a hámosodás elősegítésére, folyamatos antimikotikus kezelés mellett (10). Saját tapasztalataink szerint sikeres antimikotikus kezelés és lezajlott vagy egyértelműen javuló infekció mellett kialakuló hámosodási zavarok és ulcerációk kezelésére alkalmas, használatát más esetekben nem ajánljuk. A kötőhártyához hasonlóan, nem alkalmas cornea perforáció kezelésére sem.

CORNEALIS CROSS-LINKING

A keratoconus kezelésre használt ún. corneális cross-linking+Riboflavin az infekciós keratitis kezelésében az utóbbi évek egyik nagy lehetőségét jelenti. Gombás keratitisekben a cross-linking kezelés eredményei jelenleg még ellentmondásosak. A kezelés elvileg nemcsak a gombát pusztítja el, hanem a kollagén rostokat is ellenállóbbá teszi az enzimatis bontással szemben (44).

Az irodalomban előnyös hatásról (15, 43) és – konzervatív kezeléshez képesti eredménytelenségről (14), és akár gyakoribb szövődményekről (50) is olvashatunk közleményeket. Ezen kívül újabb technikai megoldások is körvonalazódnak (43). A következő évek fogják a kérdést eldönteni.

PROGNÓZIS

A diagnosztikus módszerek és kezelési lehetőségek javulása ellenére a szaruhártya gombás fertőzésekor az esetek 15-27%-ában keratoplastikára van szükség a gyógyszeres terápia elégtelensége, hatástalansága miatt (51).

A kezdeti stádiumban a progressziót elsősorban a kórokozó tulajdonságai határozzák meg: gyorsítja, ha

nagy mennyiségű gomba jut be a szaruhártya mélyebb rétegeibe, és nem vált ki megfelelő erősségű védekezési reakciót. A késői fázisban a súlyosbodás sebességét fokozhatja a szervezet részéről kiváltott heves, destruktív reakció (pl. a polimorfonukleáris sejtek által kibocsájtott különböző fehérjebontó enzimek működése következtében), befolyásolják a gombafaj tulajdonságai (a gombából felszabaduló proteázok és toxinok hatása), illetve az, hogy mennyire rezisztens, illetve polirezisztens a corneát megtámadó gomba (46, 51).

Egy másik tanulmányban (36) a gyógyulás után várható látóélességet vizsgálták. Azt találták, hogy ez rosszabb a beteg magas életkora, első vizsgálatkor tapasztalt gyengébb visusa, az infiltráció nagyobb mérete és a pigmentáltsága esetén. A nagyobb kezdeti beszűrődésméret esetén gyógyulás után nagyobb heg alakult ki, nagyobb kezdeti hámszövet pedig nagyobb valószínűséggel vezetett perforációhoz. Tehát az első megjelenéskor látott súlyosabb fekély rontja a késői kilátásokat. A kezdeti látóélesség és infiltrációs méret előrejelzi a prognózist, így segít a terápiás lehetőségek közti választásban.

ESETISMERTETÉSEK

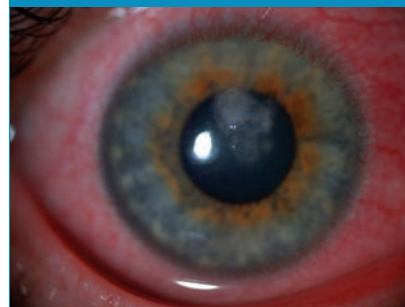
Végezetül 3 esetünket írjuk le a fentiek illusztrálására.

1. eset

Első esetünkkel azt akarjuk prezentálni, hogy a korai stádiumban felfedezett betegség, a rutinszerűen elvégzett vizsgálatok alapján felállított diagnózis és az ennek megfelelő kezelés teljes gyógyuláshoz vezetett.

A 37 éves kontaktlencse-viselő nőbeteg 3 napos panaszokkal jelentkezett más intézményben azzal, hogy a jobb szeme begyulladt, miután a korábban ügyeleten kapott tobramycin szemcsepp használata mellett rosszabbodást érzett. Itt szaruhártyagyulladászt diagnosztizáltak. Minta-vétel nem történt, az antibiotikumkezelést levofloxacinra cserélték. Két

10. ábra: Első esetünkben térkép alakú, csak a felszínes rétegekre kiterjedő infiltráció látszik egy szatellit beszűrődéssel az infiltráció jobb alsó szélé mellett



nappal később, mivel acanthamoeba-fertőzés gyanúja merült fel, klinikánkra irányították. Felvételkor a jobb szemén korrigált látóélessége 0,05, stenopeikus lyukkal 0,3 volt. A jobb szemén mérsékelt vegyes injekciót, a corneán ép hámat, a stromában viszonylag felszínes, szabálytalan térkép alakú, viszonylag éles szélű beszűrődést láttunk, mellette egy szatellit infiltrációval (10. ábra). A csarnokban gyulladós elemek nem látszóttak.

A kontaktlencse, mint rizikófaktor, 2 féle széles spektrumú (bár csak rövid ideig alkalmazott) antibiotikum hatástalansága és az atipikus klinikai kép miatt mi is azon a véleményen voltunk, hogy a látott szaruhártyagyulladás nem feltétlenül bakteriális eredetű.

Az in vivo confocalis cornea-mikroszkópia a hám alsó rétegeiben nagyszámú kerek reflektív képletet mutatott, amik megfeleltek acanthamoeba cystának ugyanúgy, mint gyulladós sejteknek. Gombafonalak nem voltak láthatóak. Az ép hám ellenére kaparékot vettünk mikroszkópos vizsgálatra, amin néhány igen vaskos szeptált gombafonal látszott PAS festéssel. A corneafelszínről vett leoltásból sem baktérium, sem gomba nem tenyésztett ki. Amphotericin-B csepp kezelést indítottunk, amelynek hatására a gyulladás megszűnt, a korrigált látóélesség 1,0-re javult.

2. eset

Második betegünk egy 19 éves kontaktlencse-viselő lány, 2014 novemberében más intézményben kezdték kezelni. Bár a szaruhártyáról vett mintáról nem tenyésztett ki kórokozót, a kontaktlencsén penészgombát és fonalgombát is találtak. Helyi fluconazole és amphotericin-B terápiában részesítették, de a konzervatív kezelés ellenére a folyamat progresszív, ezért szaruhártya-átültetés mellett döntöttek. A pszichésen meglehetősen labilis beteg ebbe nem egyezett bele, így érkezett 2015 januárjában klinikánkra. Felvételek korrigált visusa 0,1 volt, a cornea centrumában szabálytalan alakú, elágazódó, rojtos szélű infiltrációt láttunk (4. ábra). A beteg folyamatosan jelentős fájdalomról panaszkodott.

Az infiltrációból vett kaparékban fonalgomba volt jelen, ezért – a beteggel kapcsolatos korábbi tapasztalatokat felhasználva – voriconazole csepp alkalmazását kezdtük. A konzervatív kezelés hatástalanságát a csaknem 2 héttel későbbi eredményre vezetett tenyésztés magyarázta, ami egy polirezisztens *Phoma denisii* var. *oculi-hominis* nevű fonalgombát azonosított. A látóélesség fokozatosan szem előtti újjolvasásra romlott. Pszichológiai előkészítés után perforáló keratoplastikát végeztünk, amely után a fertőzés nem recidivált, a beteg visusa szemüvegkorrekcióval 1,0 lett.

3. eset

39 éves férfi betegünk nem volt ilyen szerencsés. 2014 áprilisában került

klinikánkra. Pár nappal korábban flexelt és úgy érezte, valami a bal szemébe került. Szemészeten idegen testet nem találtak, antibiotikum és szteroid cseppeket kapott. Felvételekor kiterjedt szaruhártya-infiltrációt találtunk hypopyonnal, fél méteres újjolvasás látóélességgel. A kaparék alapján fonalas gomba-fertőzést állapítottunk meg, amit a tenyésztéssel *Fusarium*ként azonosítottak. Mivel a cornea 2 nappal a felvételt követően perforálódott, sürgős szaruhártya-átültetést végeztünk. A korábban elkezdett amphotericin-B cseppkezelést és itraconazole tablettát tovább folytattuk. Ennek ellenére 2 héttel később endophthalmitis lépett fel, amit kombinált műtéti és konzervatív kezeléssel sem lehetett uralni, és végül phtisis bulbi alakult ki.

IRODALOM

- Sandwell and West Birmingham Hospitals: Guidelines for the management of fungal keratitis. SWBH/BMEC/Ophth/039. 23-05-2011. 1–6.
- Ahearn D, Simmons R, Zhang S, et al. Attachment to and penetration of conventional and silicone hydrogel contact lenses by *Fusarium solani* and *Ulocladium* sp. in vitro *Cornea* 2007; 26: 831–839.
- Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, et al. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clinical ophthalmology* 2010; 4:391–405.
- Alfonso EC, Galor A, Miller D. Fungal keratitis (Chapter 82). In: *Cornea 3rd Edition. Volume I*, edn. Edited by Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011.
- Alio JL, Abbouda A, Valle DD, Del Castillo JM, et al. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013 3: 47.
- Arnoldner MA, Kheirkhah A, Jakobiec FA, et al. Successful Treatment of *Paecilomyces lilacinus* Keratitis With Oral Posaconazole. *Cornea* 2014;
- Arora R, Gupta D, Goyal J, et al. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39: 434–440.
- Behrens-Baumann W. Diagnostik und Therapie der Keratomykose. *Ophthalmologie* 2009; 106: 471–481.
- Bharathi M, Ramakrishnan R, Meenakshi R, et al. Analysis of the risk factors predisposing to fungal, bacterial & *Acanthamoeba* keratitis in south India. *Indian J Med Res* 2009; 130: 749–757.
- Chen HC, Tan HY, Hsiao CH, et al. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers and perforations in acute fungal keratitis. *Cornea* 2006; 25: 564–572.
- Chen Y, Yang W, Gao M, et al. Experimental study on cryotherapy for fungal corneal ulcer. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:
- Dalmon C, Porco T, Lietman T, et al. The Clinical Differentiation of Bacterial and Fungal Keratitis: A Photographic Survey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; 53: 1787–1791.
- Dóczy I, Gyetvai T, Kredics L, et al. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 773–776.
- Esquenazi S, Bui V, Bibas O. Surgical Correction of Hyperopia. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 381–418.
- Galperin G, Berra M, Tau J, et al. Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking. *Cornea* 2012; 31: 176–180.
- Gilmour MA. Subconjunctival voriconazole for the treatment of mycotic keratitis in a horse. *Equine Vet Educ* 2012; 24: 489–492.
- Gundersen T. Conjunctival flaps in the treatment of corneal disease with reference to a new technique of application. *AMA Arch Ophthalmol* 1958; 60: 880–888.
- Gupta A, Capoor M, Gupta S, et al. Clinico-demographical profile of keratomycosis in Delhi, North India. 2014; 32: 310–314.
- Haddad RS, El-Mollayess GM. Combination of intracameral and intrastromal voriconazole in the treatment of recalcitrant *Acremonium* fungal keratitis. *Middle East African journal of ophthalmology* 2012; 19: 265–268.
- Hurtado-Sarrió M, Duch-Samper A, Cisneros-Lanuza A, et al. Successful topical application of caspofungin in the treatment of fungal keratitis refractory to voriconazole. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 941–942.
- Imamura Y, Chandra J, Mukherjee P, et al. *Fusarium* and *Candida albicans* biofilms on soft contact lenses: model development, influence of lens type, and susceptibility to lens care solutions *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 171–182.
- Jain V, Borse N, Shome D, et al. Recalcitrant fungal tunnel infection treated with intrastromal injection of voriconazole. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 723–725.
- Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal Keratitis: Changing Pathogens and Risk Factors. *Cornea* 2009; 28: 638–643.
- Kaufman H, Wood R. Mycotic keratitis. *Am J Ophthalmol* 1965; 59:

- 993–1000.
25. Knape R, Motamarry S, Sakhalkar M, Tuli S, Driebe W. Pseudodendritic fungal epithelial keratitis in an extended wear contact lens user. *Eye Contact Lens* 2011; 37: 36–38
 26. Krachmer J, Mannis M, Holland E: *Cornea*. In., 3rd edn: Elsevier; 2011.
 27. Labbé A, Gabison E, Cochereau I, et al. Diagnosis of fungal keratitis by in vivo confocal microscopy: a case report. *Eye (Lond)* 2011; 25: 956–958.
 28. Lalitha P, Prajna N, Manoharan G, Srinivasan M, Mascarenhas J, Das M, D'Silva S, Porco T, Keenan J. Trends in bacterial and fungal keratitis in South India, 2002–2012. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:192–194.
 29. Larghi EL, Kaufman TS. Modulators of complement activation: A patent review (2008–2013). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2014; 24: 665–686.
 30. Matsumoto Y, Murat D, Kojima T, et al. The comparison of solitary topical micafungin or fluconazole application in the treatment of *Candida* fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1406–1409.
 31. Mselle J. Fungal keratitis as an indicator of HIV infection in Africa. *Trop Doct* 1999; 29: 133–135.
 32. Muslikhan Y, Yusof NS, Teo KSS, et al. Successful treatment of a refractory stromal fungal keratitis by intrastromal injection of amphotericin B. *Int J Ophthalmol* 2010; 10: 2054–2057.
 33. Niederer RL, McGhee CNJ. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2010; 29: 30–58.
 34. Nielsen E, Heegaard S, Prause JU, et al. Fungal Keratitis – Improving Diagnostics by Confocal Microscopy. *Case Rep Ophthalmol* 2013; 4: 303–310.
 35. Nielsen S, Nielsen E, Julian H, et al. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:
 36. Prajna N, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. Predictors of outcome in fungal keratitis. *Eye* 2012; 26: 1226–1231.
 37. Prajna NV, John RK, Nirmalan PK, et al. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1235–1237.
 38. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. Mycotic Ulcer Treatment Trial G. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA ophthalmology* 2013; 131: 422–429.
 39. Reynolds MG, Alfonso E. Treatment of infectious scleritis and keratoscleritis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 543–547.
 40. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6: 92–108.
 41. Song X, Xie L, Tan X, et al: A multi-center, cross-sectional study on the burden of infectious keratitis in China. In: *PLoS One*. vol. 9 (12), December 1, 2014 edn; 2014.
 42. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 321–327.
 43. Tabibian D, Richoz O, Riat A, et al. Accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis. *J Refractive Surg* 2014; 30: 855–857.
 44. Tayapad JB, Viguilla AQ, Reyes JM. Collagen cross-linking and corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 288–290.
 45. Tayel SA, El-Nabarawi MA, Tadros MI, et al. Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: design, in vitro characterization and in vivo estimation of the ocular irritation and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits. *International journal of pharmaceutics* 2013; 443: 293–305.
 46. Thomas P. Fungal infections of the cornea. *Eye* 2003; 17: 852–862.
 47. Thomas P, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 210–220.
 48. Thomas P, Leck A, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1554–1558.
 49. Tuft S, Tullio A. Fungal keratitis in the United Kingdom 2003–2005. *Eye* 2009; 23: 1308–1313.
 50. Uddaraju M, Mascarenhas J, Das MR, et al. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: A randomized trial. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 131–134.
 51. Vemuganti G, Garg P, Gopinathan U, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: A histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology* 2002; 109: 1538–1546.
 52. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1070–1074.
 53. Xie L, Shi W, Liu Z, et al. Lamellar keratoplasty for the treatment of fungal keratitis. *Cornea* 2002; 21: 33–37.
 54. Zeng B, Wang P, Xu LJ, et al. Amniotic membrane covering promotes healing of cornea epithelium and improves visual acuity after debridement for fungal keratitis. *Int J Ophthalmol* 2014; 7: 785–789.

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használat” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív résztvevőkhöz fontos tudnivalókat.

Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei. Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni. Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1535 Budapest, Pf. 804) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket. Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell. A tesztek beküldési határideje a SZEMÉSZET c. lap aktuális számának megjelenését követő hónap utolsó napja. Nem adtuk fel azt a tervet, hogy a későbbiekben elektronikus úton is elérhetőek és kitölthetőek legyenek a tesztek, értesítést küldünk majd, ha ezen a téren változás történik.

A távoktatási program féléves „tanfolyamokból” áll. Mindegyik félévben két folyóiratszám jelenik meg, mindegyikben egy továbbképző cikkel. Egy félév „tanfolyamát” az aktuális félévben megjelenő mindkét folyóiratszám mindkét továbbképző cikkéhez tartozó teszt kitöltésével abszolválhatják. Ha egy félévben a lehetséges kettő helyett csak az egyik tesztet töltik ki és küldik be, akkor abban a félévben a távoktatási tanfolyam nem tekinthető elvégzettnek. Tudni kell azt is, hogy a „tesztvizsga” csak akkor sikeres, ha legalább 70% a helyes válaszok aránya.

A „tanfolyamon” való részvétel díját a Magyar Szemorvostársaság tagsági díja tartalmazza. Ne felejtsek el az éves tagdíjat befizetni (OTP 11708001-20567259)!

Reméljük, hogy továbbra is sokan élnek majd ezzel a távoktatási lehetőséggel.

Jó munkát, eredményes tanulást, kényelmes pontszerzést kívánunk!

Kerényi Ágnes
rovatvezető

(A kérdésekre csak egy válasz fogadható el.)

1. Melyik állítás igaz?

- A:** A gomba képes áthatolni az inaktív corneahámon, ezért a gombás keratitis kialakulásához nem szükséges hámszűrés jelenléte.
- B:** A növényi résszel történt sérülés a gombás keratitis rizikófaktora közé tartozik.
- C:** A kontaktlencse-viselés nem növeli a gombás keratitis kialakulásának kockázatát.

2. Mikor nem valószínű, hogy a corneafekélyt gombás fertőzés okozta?

- A:** Ha a megfelelően alkalmazott széles spektrumú antibiotikum cseppek hatástalanok.
- B:** A tünetek hirtelen alakultak ki és 1-2 nap alatt nagymértékű progresszió látható.
- C:** A beteg hosszabb idő óta szteroid cseppeket használ.

3. Gombás keratitisben a hámszűrés nem jellemző:

- A:** A hámszűrés mérete rendszerint meghaladja a stromális infiltráció méretét.
- B:** Kezdeti stádiumban a hámszűrés pseudodendrit alakulhat ki.

- C:** Ha az infiltráció a stroma legmélyebb rétegeire lokalizálódik, előfordulhat, hogy hámszűrés nem találunk felette.

4. Gombás keratitisben a cornea állományának beszűrésére nem jellemző:

- A:** Szabálytalan alakú, „térkép-szerű”.
- B:** Széle sima, egyenletesen elmosódott.
- C:** Viszonylag szilárd, gyakran kiemelkedő.

5. Ha igazolni akarjuk, hogy a szaruhártya gyulladását gombás fertőzés okozta, a leggyorsabb eredményt az alábbi vizsgálatról várhatjuk:

- A:** Corneafelszínről vett kaparék mikroszkópos vizsgálata.
- B:** Corneabiopszia szövettani vizsgálata.
- C:** Corneafelszínről vett mintából tenyésztés speciális táptalajon.

6. Súlyos gombás keratitis jele

- A:** A kórokozó *Candida albicans*
- B:** Az infiltráció mérete 1 mm-nél nagyobb.
- C:** Az infiltráció kiér a szaruhártya perifériájára.

7. Ha gombás keratitis igazolódott, a kezelést azonnal megkezdjük. Ennek módjára igaz:

- A:** A kezelést – ha a gombafaj illetve a rezisztencia még nem ismert – általában 2%-os Amphotericin-B cseppel kezdjük.
- B:** A gombaellenes cseppet az első naptól kezdve naponta 5-ször adjuk.
- C:** Szigorúan tilos helyileg szteroidot adni.

8. Melyik tartozik a második generációs triazolok közé?

- A:** Fluconazol.
- B:** Econazol.
- C:** Voriconazol.

9. Gombás keratitis miatt végzett perforáló keratoplastica során:

- A:** Lehetőség nyílik a csarnok gombaellenes szerrel történő átöblítésére.
- B:** A transplantatumot tova futó 10/0-s nylon varrattal rögzítjük.
- C:** Műtét után a gombaellenes szemcseppet és gyógyszert már nem kell alkalmazni.

10. Milyen esetben alkalmazunk kötőhártya-fedést gombás keratitisben?

- A:** Ha a fekély következményeként a cornea perforálódott.
- B:** Jó esély van a használható látóélesség megtartására.
- C:** Keratoplasztika nem végezhető technikai okok vagy a páciens általános állapota miatt.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2015. 4. szám**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Név:

Cím:

Aláírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

*A PONTSZÁMOK NYILVÁNTARTÁSA A WWW.OFTEX.HU INTERNETES PORTÁLON A PECSÉTSZÁM ALAPJÁN KERÜL AZONOSÍTÁSRA. EZÉRT ENNEK MEGADÁSA ELMARADHATATLAN FELTÉTEL A MEGSZERZETT PONTSZÁMOK IGAZOLÁSÁHOZ!

Biológiai gyógyszerek a szemészetben

SZEPESSY ZSUZSANNA

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

A biológiai gyógyszerek megjelenése változásokat hozott az időskori maculadegeneráció, a retinális vénás elzáródások, a diabéteszes maculaödéma, valamint az immunmediált, nem fertőzőes eredetű gyulladással szemészetbeni betegségek kezelésében is.

A közleményben ismertetésre kerülnek a szemészetben alkalmazható, törzskönyvezett biológikumok, illetve azok az off-label biológiai gyógyszerek, amelyek hatékonyságát a szemészeti kutatásokban már bizonyították. Hazánkban szemészeti indikációval a biológiai gyógyszerek közül csak a ranibizumab és az aflibercept alkalmazható, amelyek az anti-VEGF családba tartoznak. A bevacizumab, amely ugyancsak anti-VEGF szer, off-label alkalmazás.

Biológiai terápia jelenleg nem törzskönyvezett önállóan uveitisek kezelésére. Immunmediált uveitiseknél a háttérbetegségek kezelése azonban történhet biológikumokkal, leggyakrabban TNF α -gátlókkal. Ígéretes szemészeti tanulmányok folynak napjainkban több biológiai gyógyszerrel is (pl. golimumab, certolizumab, abatacept, gevokizumab, canakinumab, tocilizumab).

Biologic agents in ophthalmology

The presence of the biologic agents has changed the treatment of age-related macular degeneration, macular edema due to retinal vein occlusions, diabetic macular edema and immune-mediated eye-disease, noninfectious uveitis. In this review we describe the most important „on-label” and „off-label” biologic agents in ophthalmology. We review the current and in-development systemic and local biologic agents for the treatment of age-related macular degeneration and noninfectious uveitis.

Ranibizumab and aflibercept, which are VEGF inhibitors, have been approved in Hungary. Bevacizumab has been used off-label to treat age-related macular degeneration. To date, none of the biologic agents has been approved for treatment of uveitis or ocular inflammation. The most commonly studied biologic agents for immun-mediated uveitis are TNF α inhibitors. Many hopeful studies, clinical trials on such agents for uveitis are currently underway (golimumab, certolizumab, abatacept, gevokizumab, canakinumab, tocilizumab).

KULCSSZAVAK Maculadegeneráció, ranibizumab, aflibercept, TNF α , uveitis

KEYWORDS Age-related macular degeneration, ranibizumab, aflibercept, TNF α , uveitis

Biológikumnak nevezzük a biotechnológiai módszerekkel baktérium-, élesztő- vagy állati/humán sejtenyészetekben termelt, egyedileg azonosítható makromolekulákat. Biológiai gyógyszerek fehérjékből és más, élő szervezetek (például sejtek, vírusok,

baktériumok) által természetes módon termelt anyagokból készített termékek. Ide tartoznak pl. a vakcinák, és sejt-, illetve génterápiás készítmények is. A biológiai terápia lényege, hogy a komplex gyulladással hálózat egyetlen elemén, egyetlen pontján specifikusan (pl.

egy adott citokin szintjén) hatnak és szakítják meg az immunológiai folyamatot.

A biológiai gyógyszerek térhódítása a szemészeti betegségek terápia-jában, kutatásában jelentős változásokat hozott. A XX. század végéig az autoimmun betegségek sze-

mészeti manifesztációinak kezelésére kortikoszteroid és immun-suppresszív terápia állt rendelkezésre. Az időskori maculadegeneráció nedves típusú formáiban a lézerkoaguláció és a fotodinámias terápia volt alkalmazható. A biológikumok megjelenésével, fejlődésével új lehetőségek adódtak a nedves típusú maculadegeneráció és az autoimmun gyulladással szembebetegségek kezelésében.

Hazánkban szemészeti indikációval a biológiai gyógyszerek közül a ranibizumab (Lucentis) és az aflibercept (Eylea) alkalmazható. Mindkét gyógyszer közös jellemzője a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) hatásának gátlása. Biológikum és anti-VEGF szer a bevacizumab (Avastin) is, amely a mai napig szemészeti indikációval hazánkban off-label alkalmazás.

ANTI-VEGF SZEREK

A ranibizumab, VEGF-A elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest-fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (pl. VEGF110, VEGF121 és VEGF165), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR1 és VEGFR2-receptorokhoz.

A VEGF-A-receptorhoz való kötődés eredményezi az endothelsejtek proliferációját és a choroidális neovaszkularizációt, amely létrejötté vezet az időskori maculadegeneráció érújdonképződéses formájához. A MARINA- és ANCHOR-tanulmányok bizonyították a ranibizumab hatékonyságát maculadegenerációban (1, 19, 20). Diabétiszben és szemfenéki keringészavarokban is kimutatták a VEGF-molekula kulcsszerepét. Diabéteszes és vénás elzáródásban bekövetkező maculaödémában a VEGF-szint emelkedését találták állatkísérletekben. A VEGF-molekulának szerepe van a vér-retina-gát sérülésében, az érpermeabilitás fokozódásában, amelyek mind hozzájárulnak a maculaödéma kialakulásához. A legújabb kutatások szerint

szoros összefüggés van a VEGF gén-polimorfizmusok és a diabéteszes retinopathia súlyossága között. RESTORE és RESOLVE multicentrikus tanulmányok egyértelműen bizonyították diabéteszes maculaödémában az anti-VEGF (ranibizumab) kezelés eredményességét (2, 24). A BRAVO- és CRUISE-tanulmányok pedig a vénás elzáródásokban igazolták hatékonyságukat (3).

A ranibizumab indikációi közé a nedves típusú időskori maculadegeneráción kívül, a diabéteszes maculaödéma, a retinális vénás elzáródások következtében kialakuló maculaödéma és a nagyfokú rövidlátás (patológiás myopia) miatt létrejövő chorioidea neovaszkularizáció (CNV) okozta látásromlás tartozik.

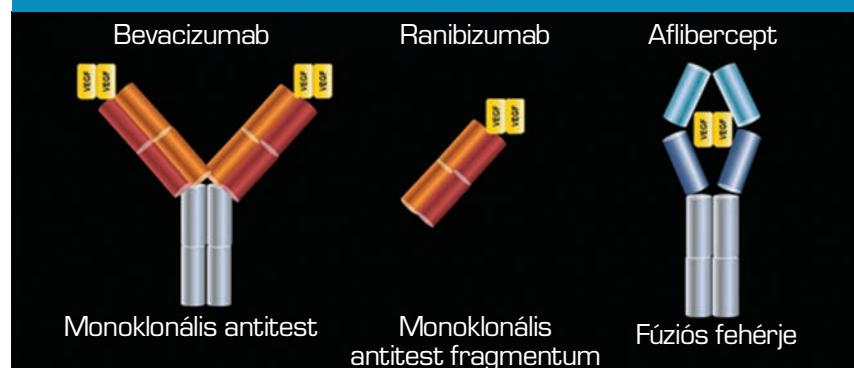
Az aflibercept egy fúziós fehérje, amely a humán VEGF-receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza. Nemcsak VEGF-A-t, hanem VEGF-B-t, illetve PlGF (placental growth factor) megkötésére is képes, amely ugyancsak fontos eleme az angiogenezisnek (1. ábra). Indikációs köre: érújdonképződéses (nedves) maculadegeneráció, vénás elzáródáshoz kapcsolódó maculaödéma és diabéteszes maculaödéma kezelése. A VIEW1 és VIEW2 multicentrikus klinikai tanulmányok bizonyították, hogy időskori maculadegenerációban a bevezető aflibercept kezelések után kéthavonta adott aflibercept intravitreális injekció azo-

nos hatást mutatott a havonta adott ranibizumab intravitreális injekcióval (4, 27). Ez a ritkább alkalmazás a szükséges szemészeti vizsgálatok és kezelések számát csökkenti, illetve a költséghatékonyságot növelheti.

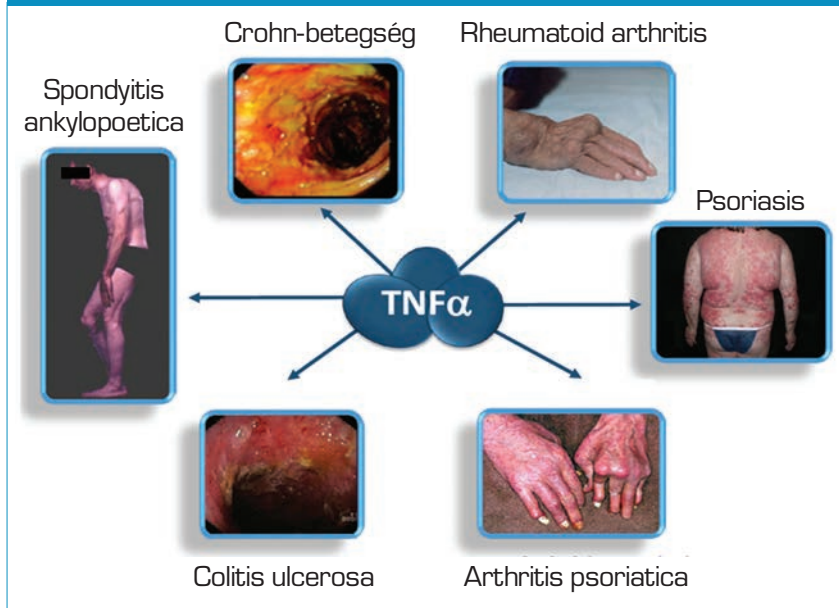
Bevacizumab, ugyancsak VEGF-molekula ellen termelt monoklonális antitest, amelyet az onkológiai kezelése során hazánkban is alkalmaznak. Ez a gyógyszer jelenleg hazánkban szemészetileg off-label alkalmazás, de sok tanulmány alátámasztotta (18, 21, 22, 23, 25, 26, 28) havonkénti intravitreális adásának hatékonyságát időskori maculadegenerációban, diabéteszes maculaödémában és vénás retinális elzáródások után kialakult maculaödéma kezelésében (5).

Biológiai terápia jelenleg az Európai Gyógyszerügynökség által nem törzskönyvezett önállóan uveitisek, gyulladással szembebetegségek kezelésére (off-label), de nem fertőzőes eredetű, immunmediált uveitisek esetén a háttérbetegségek kezelése kapcsán alkalmazható. A nem fertőzőes eredetű uveitis gyakran szisztémás autoimmun megbetegedéshez kapcsolódik, mint pl. szeronegatív spondylarthropathia, juvenilis rheumatoid arthritis, gyulladással bélbetegség, Behcet-betegség. A hagyományos kortikoszteroid és immun-suppresszív terápia hatástalansága vagy súlyos mellékhatásai esetén akkor indítható biológiai gyógyszer, ha az adott biológikum törzskönyvezett a háttérbetegségre. Így az uveitises

1. ábra: Anti-VEGF biológiai szerek a szemészetben [16]



2. ábra: A $TNF\alpha$ számos immunmediált gyulladásos betegség kialakulásában játszik fontos szerepet (17)



beteg kivizsgálása, háttérbetegségének kiderítése, a társszakkákkal történő szoros együttműködés döntő fontosságú a kezelésben. Leggyakrabban reumatológiai betegségekhez (pl. juvenilis idiopathiás arthritis, spondylitis ankylopoetica, nem röntgen axiális spondylarthritis) kapcsolódó immunmediált uveitisben részesülnek a betegek biológiai terápiában. A hazánkban engedélyezett biológiai gyógyszerek közül leginkább alkalmazott és tanulmányozott szerek a $TNF\alpha$ -gátlók csoportjába tartoznak.

A következő immunmediált gyulladásos betegségek esetén engedélyezett hazánkban $TNF\alpha$ -gátló kezelés: rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis (JIA): polyarticularis és enthesitis asszociált forma, arthritis psoriatica, nem röntgen axiális spondylarthritis, spondylitis ankylopoetica, gyulladásos bélbetegségek (IBD) és psoriasis (2. ábra).

$TNF\alpha$ -INHIBITOROK

$TNF\alpha$ egy pleiotróp citokin, amely fontos célpont a biológiai terápiában, amelyet a gyulladásos folyamatok fő szabályozójának tartanak, köszönhetően a gyulladásos citokin

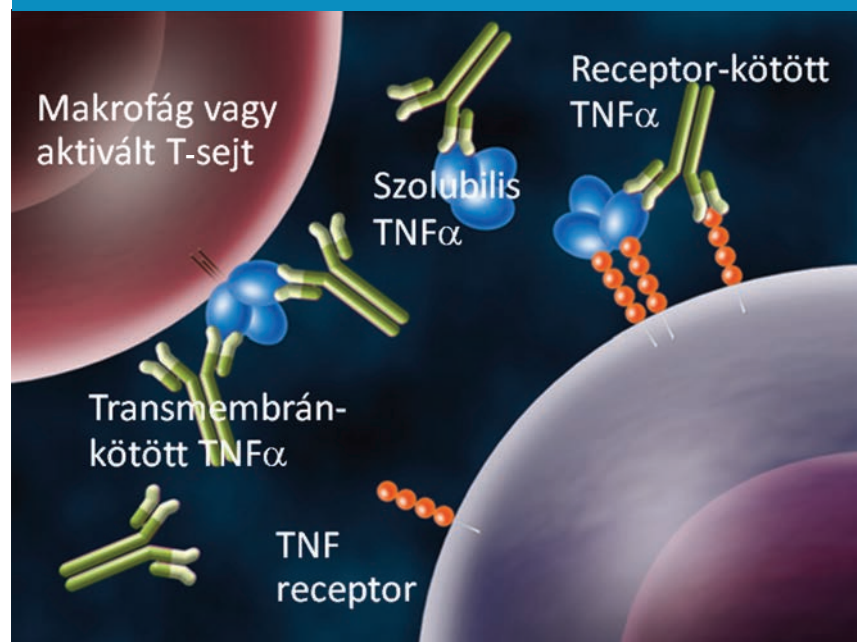
kaszád hierarchiájában elfoglalt helyének és az általa kifejtett hatások széles skálájának. Számos immunkompetens sejt működését befolyásolja; hatását részben direkt módon, részben más proinflammatorikus citokinek közvetítésével feje ki. A kezelés célja az immunrendszer saját struktúrák által kiváltott kóros működésének csök-

kentése: az immunkompetens sejtek depléciója, a citokinhatások és adhézións molekulák gátlásán keresztül (17) (3. ábra).

Állatkísérletek bizonyították, hogy a $TNF\alpha$ -molekula kiemelkedő szerepet játszik a szem gyulladásos betegségeiben. Uveitises állatmodellekben $TNF\alpha$ -szint emelkedését és $TNF\alpha$ -receptorok számának növekedését találták. Uveitises betegeknél a szérum és a csarnokvíz $TNF\alpha$ -szintjének is szignifikáns emelkedése mutatkozott, bizonyítva ezen molekula kiemelkedő szerepét a szem gyulladásában (1. táblázat).

A biológiai terápiák bevezetésekor nagy reményt fűztek az első $TNF\alpha$ gátló molekulához, az etanercepthez, különösen juvenilis idiopathiás arthritishez (JIA) társuló uveitisek kezelésében. Mára azonban több tanulmány bizonyította, hogy a $TNF\alpha$ -gátlók közül, a szolubilis, rekombináns fúziós fehérje, az etanercept nem hatékony. Csökkent okuláris penetrációja miatt, illetve a nem szelektív $TNF\alpha$ gátlása következtében nem csökkenti az uveitises fellángolások számát, hanem még fokozhatja is azokat. Az etanercept specifikusan kötődik két $TNF\alpha$ -molekulához, valamint a

3. ábra: $TNF\alpha$ molekulák több formában lehetnek jelen a szervezetben (17)



1. táblázat: TNF α inhibitorok alkalmazása

TNF α inhibitorok		
Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Alkalmazás
Etanercept	Szulobulus fehérje TNF α , β gátlás	UVETIS-ben hatásossága ellentmondásos hetente intravénásan 50 mg, gyerek: 0,8 mg/kg/hét
Infliximab	Kiméra monoklonális antitest TNF α gátlás	Intravénásan 3-5 mg/kg 0., 2., 6. héten, majd 3-10 mg/kg minden 4-8 héten
Adalimumab	Monoklonális teljesen humán antitest TNF α gátlás	Subcutan 40 mg két hetente gyermekeknél <30 kg esetén 20 mg két hetente
Certolizumab	Humanizált, pegilált Fab fragment, monoklonális antitest TNF α gátlás	Subcutan 400 mg 0., 2., 4. héten, aztán 200 mg 2 hetente
Golimumab	Humán monoklonális antitest TNF α gátlás	Subcutan 50 mg havonta

TNF α -hoz is, és így gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-et termelő sejteket (6).

Ezzel ellentétben tanulmányok sokasága az infliximab és különösen az adalimumab nagyfokú hatékonyságát írja le JIA-hoz társuló uveitisben (7, 8). Az infliximab monoklonális antitest, de 25%-ban még egérfehérjét tartalmazó ún. kiméra ellenanyag, ezért nagyobb mértékben immunogén. Az adalimumab már teljesen humán monoklonális antitest, így az infliximab használatakor, főleg gyerekeknél jelentkező allergiás reakciók száma jelentősen csökkent bevezetésekor, illetve szubkután alkalmazása könnyebb elérhetőséget tett lehetővé. Egyes tanulmányok az adalimumab hatékonyságát gyermekeknél JIA-hoz kapcsolt uveitisben több mint 80%-nak találták az ízületi gyulladások csökkenése mellett (8, 9, 10). A szteroidok növekedésre kifejtett hatása, a hormonális mellékhatásai miatt gyerekkori uveitisekben az adalimumabot első választandó szerként javasolják alkalmazni (9, 10).

A golimumab és certolizumab szemészeti tanulmányai jelenleg folynak. A golimumabot spondylarthropathiához társuló uveitisek kezelésében vizsgálják, a certolizumabot pedig rheumatoid arthritishez

kapcsolt scleritisekben. Az elmúlt évek tapasztalatai és eredményei alapján a TNF α -gátló kezelésnek a szemészeti gyulladásokban is van létjogosultsága.

Meg kell azonban említeni TNF α -gátló biológiai gyógyszerek mellékhatásait, amelyek közül a tuberkulózis kialakulását, reaktivációját, a fertőzésekre való fogékonyságot és a daganatos megbetegedések gyakoribb előfordulását kiemelném. A chorioidea immuneredetű gyulladásai között szereplő serpiginosus chorioiditisekben több munkacsoport leírta, hogy Európában több mint 60%-ban Quantiferon pozitívítást lehet kimutatni, látens TBC-t igazolva (8). Ezért a TNF α -inhibitorok ebben a betegcsoportban nem ajánlottak.

A TNF α -gátlók elindítását megelőzően, majd az alkalmazás során rendszeres pulmonológiai és belgyógyászati kontroll szükséges, kizárva a tuberkulózis és akut fertőzés lehetőségét. Mivel néhány esetben biológiai terápia alatt demyelinizációs betegség alakult ki, és az anti-TNF kezeléssel való összefüggés nem zárható ki, ezért demyelinizációs kórkép fennállásakor sem indítható. Kutatócsoportok vizsgálják a TNF α -ellenes kezelés és a malignus kórképek közötti összefüggést, de az eredmények napjainkban nem egyértelműek. Több

csoport inkább a tartós gyulladás meglétét a szervezetben nagyobb rizikónak tartja a daganatos betegségek kialakulásában, mint magát a biológiai terápiát. Gyermekeknél fontos, hogy biológiai terápia alatt élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók. Terhességben és szoptatás alatt nem használhatóak biológikumok, ugyanis néhány esetben fejlődési rendellenességet, születési anomáliákat figyeltek meg (6, 7, 8). Az elmúlt évek tapasztalatai és gyógyszer-biztonságossági eredmények alapján azonban a TNF α -gátló kezelés jól beazonosított biztonságossági profillal bír és alkalmazásuknak a szemészeti gyulladásokban is van létjogosultsága.

A TNF α -gátlók csoportján kívül is folyamatosan bővül a biológiai szerek száma.

A limfocita-inhibitorok egyik jeles képviselője a rituximab, amely egy kiméra, monoklonális CD-20-elleni antitest. Non-Hodgkin-lymphomában, krónikus lymphoid leukémiában régóta használják már. Szemészeti vonatkozásban nem fertőzések eredetű scleritisek, uveitisek és az orbita autoimmun gyulladásainak hatékony kezelését mutatták ki. A tanulmányok azt bizonyították, hogy szteroid és rituximab kezelés jóval hatékonyabb, mint a korábbi konvencionális terápia: szteroid és immunszuppresszív kezelés. Behcet-uveitisben, vasculitisben és JIA-hoz társult uveitisben, amelyek TNF α -gátló kezelésre nem reagáltak, rituximabbal eredményes kezelést értek el (11, 12). A rituximab indikációja jelenleg hazánkban a TNF α -gátló kezelésre nem reagáló rheumatoid arthritis.

A limfocita-inhibitorok közé tartozik az abatacept is, amely egy szulobulus T-limfocita-gátló fúziós fehérje. Leginkább TNF α -gátlókra és rituximabra sem reagáló rheumatoid arthritisben és juvenilis idiopathiás arthritisben folynak az abatacepttel klinikai tanulmányok (6).

A gevokizumab és a canakinumab egy-egy speciális humanizált mo-

noklonális antitest, amely IL-1 α -hoz kötődik. A jövő nagy lehetőségeinek tartják a nem fertőzőes uveitisek kezelésében. Multicentrikus klinikai tanulmányok folynak jelenleg a gevokizumab szubkután alkalmazásával Behcet-uveitisben (EYEGUARD-B) és aktív nem infekciós uveitisben (EYEGUARD-A) (6).

A másik reménység lehet a receptor-antagonisták csoportjába tartozó tocilizumab, amely egy IL6-receptor elleni monoklonális antitest. Rheumatoid arthritishez, juvenilis idiopathiás arthritishez, Behcet-kórhoz társuló uveitisben, uveitises maculaödémában és különböző vasculitisekben (Takayasu-arteritis, Castleman-kór) is eredményesnek találták (6, 14). Itt jegyezném meg, hogy a JIA szisztémás formájában (gyermekkori Still-kór) a TNF-gátlók nem hatnak, ezért komoly terápiás kihívást jelentenek. Elsősorban az IL-6-gátló tocilizumabmal folytatott tanulmányok mutatnak biztató eredményeket.

A jövő kérdése a lokálisan adható TNF α -gátló terápia, mint a szemészetben már jól bevált, és alkalmazott intravitreális szteroid-implantátumok, vagy maculadegenerációban engedélyezett ranibizumab és aflibercept kezelés. Ezáltal ugyanis a gyógyszerek szisztémás mellékhatásai csökkenhetnek, megszűnhetnek. Intravitreális gyógyszerek esetében a retinára kifejtett hatás, toxicitás kérdése döntő fontosságú. Állatkísérletekben már bizonyították, hogy intravitreálisan kis dózisu TNF α -gátló kezelés a retinára nem

toxikus, szövettanilag a retina megőrzi szerkezetét (13).

Prospektív, multicentrikus tanulmányok folynak (SAVE és SAKURA) noninfekciós uveitisben sirolimus (rapamycin) intravitreális és subconjunctivális alkalmazásával. A sirolimus egy antifungális szer, amelynek immunosuppresszív és antiproliferatív hatása is van. Interleukin 2, 4 és 15 expresszióját gátolja, amelyeknek kulcsszerepük van az adaptív immunválasz és sejtproliferáció kialakulásában. Mind az intravitreális, mind a subconjunctivális alkalmazást hatékonyan találták a vizsgálatokban, amelyek során szignifikánsan csökkent a gyulladásos sejtek száma az üvegtestben. Ezen tanulmányok először bizonyítják azt, hogy biológiai gyógyszerek lokális alkalmazásai is hatékonyak lehetnek az uveitis kezelésében. Nagy előnyük a szisztémás mellékhatások elkerülése, kizárása (14).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva elmondható, hogy a biológiai gyógyszereknek a szemészetben nagy lehetőségei vannak az időskori maculadegeneráció, a retinális vénás elzáródásokhoz kapcsolódó maculaödéma, diabéteszes maculaödéma és az autoimmun gyulladásos szembetegségek gyógyításában. Az anti-VEGF szerek törzskönyvezése hazánkban lehetővé tette a nedves típusú maculadegeneráció mellett a vénás ágelzáródáshoz kapcsolódó maculaödéma és a diabéteszes macula-

ödéma hatékonyabb kezelését. Hazánkban szemészeti indikációval a biológiai gyógyszerek közül csak a ranibizumab és az aflibercept alkalmazható.

Ismeretlen eredetű uveitisben a szteroidra, immunosuppresszív kezelésre rezisztens esetekben is igen nagy jelentősége lenne a biológiai terápiáknak, különösen a TNF α -gátló kezelésnek, amelyek ma még önállóan uveitis kezelésében off-label alkalmazások. Különösen gyermekkorú immunmediált uveitisben a szteroid növekedésre kifejtett hatása, illetve a zavart okozó hormonális hatásai miatt lehetnének a biológikumok kedvezőek. Háttérbetegség nélküli, ismeretlen eredetű uveitisekben a társszakmák segítségével, szemészek csak a hagyományos szteroid és cyclosporin kezelést alkalmazhatják. Természetesen az uveitisek változatos, sokféle etiológiai háttere nehézséget okozhat, amely más-más patomechanizmust és különféle terápiás válaszokat eredményezhet. A hatékonyság és a mellékhatások (előny/kockázat) mérlegelése a terápia kiválasztása szempontjából mindig egyedi elbírálást és interdiszciplináris összefogást igényel.

Napjainkban még sok prospektív, klinikai tanulmány tart, amelyek bizonyíthatják nem fertőzőes uveitisben, Behcet-kórban, scleritisben, vasculitisben az egyes biológikumok hatékonyságát és biztonságos alkalmazását a szemészetben, amely a betegek hatékonyabb kezeléséhez vezethet.

IRODALOM

1. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120 (11): 2292–9.
2. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118 (4): 615–25.
3. Thach AB, Yau L, Hoang C, et al. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2014; 121(5): 1059–66.
4. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121 (1): 193–201.
5. Ito Y, Saishin Y, Sawada, et al. Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2015; 23 (9): 175–80.
6. Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: -interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmunity Reviews* 2012 (o2013); 774–783.
7. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4): 481–486.

8. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* Jan 2013; 40 (1): 74–79.
9. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11 (1): 16.
10. Diaz-Lopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuna C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012; 119 (8): 1575–1581.
11. Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, et al. Rituximab for uveitis. *Ophthalmology* 2011; 118 (1): 223–224.
12. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology* 2011; 50 (8): 1390–1394.
13. Myers AC, et al. Retinal function and morphology in the rabbit eye after intravitreal injection of the TNF alpha inhibitor adalimumab. *Curr Eye Res* 2014 Nov; 39(11): 1106–16.
14. Ibrahim MA, Sepah YJ, Watters A, Bittencourt M, Vigil EM, Do DV, Nguyen QD. One-Year Outcomes of the SAVE Study: Sirolimus as a Therapeutic Approach for Uveitis. *Transl Vis Sci Technol* 2015 Mar 10; 4 (2): 4.
15. Papo M, Bielefeld P, Vallet H, Seve P, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug; 32 (4 Suppl 84): S75–9.
16. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol* 2012; 96 (9): 1157–1158.
17. Poór Gy. A reumatológia tankönyve. *Medicina Könyvkiadó*; 2008.
18. Daniel F, Martin, Maureen G, Maguire, Stuart L, Fine, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results. *Ophthalmology* 2012 Jul; 119 (7): 1388–1398.
19. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.
20. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431.
21. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363–72.
22. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* 2015 Mar 26; 372(13): 1193–1203.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860–7.
24. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615–25.
25. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078–86.
26. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2013; 33: 403–13.
27. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–54.
17. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013–22.
28. Taiichi Hikichi, Makoto Higuchi, Takuro Matsushita, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 (2): 195–199.

Von Hippel–Lindau szindróma – Esetbemutatás, elkülönítő diagnosztika *

HORVÁTH HAJNALKA, DUNAI ÁRPÁD, RÉCSÁN ZSUZSA

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest (Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Célkitűzés: Klinikánkon évek óta gondozott von Hippel–Lindau (VHL) szindrómában szenvedő betegek bemutatása és az elkülönítő diagnosztikai kórképek ismertetése.

Betegek és módszer: Két férfi (36, illetve 37 éves) a szemészeti vizsgálatokat (elülső és hátsó szegment biomikroszkópia, fundusfotó, fluorescein angiográfia, optikai koherencia-tomográfia) mellett részletes teljes test tumor keresésen és genetikai vizsgálaton esett át. Követési idő: 12–20 év.

Eredmények: A genetikai vizsgálat mindkét esetben I. típusú VHL-szindrómát igazolt. A 37 éves férfi esetében a kórkép első tünete a szemben jelentkezett 17 éves korában. A betegnek csak a bal szeme volt érintett, a papillán, illetve a periférián 3 gócban mutatkozott retinalis haemangioma. A perifériás haemangiomákat lézerkoaguláltuk. A 36 éves férfi betegnél 23 éves korában neurológiai tüneteket okozó cerebellaris haemangioma volt az első tünet, ezt követően került diagnosztizálásra mindkét szem érintettsége, a gerincvelői haemangiomák és a világossejtes veserák. Mindkét beteg esetében a lassan növekvő angiomák serosus retinaleváláshoz vezettek, szekunder glaukóma alakult ki, a szemek fényérzés nélkülivé váltak. A 36 éves férfi súlyosan mozgáskorlátozottá is vált.

Következtetések: A VHL-szindróma szemészeti kezelése nehéz. A szemorvos nagyon fontos szerepet játszik a kórkép felismerésében, az életet veszélyeztető szövődmények megelőzésében.

Von Hippel–Lindau syndrome – Case report and differential diagnosis

Aims were: To present case histories of patients with von Hippel–Lindau syndrome (VHL) having been treated at our department for years and to review the differential diagnosis.

Patients and methods: Following the ophthalmic examinations (anterior and posterior segment biomicroscopy, fundus photography, fluorescein angiography, optical coherence tomography) 2 males (36 and 37 years old) underwent a detailed tumor work-up, and genetic testing. Follow-up period is of 12–20 years.

Results: In both cases, VHL-syndrome type I. was justified by the genetic test. For the 37-year-old man, the first symptom of the disease appeared at the age of 17. Only the left eye of this patient was affected, retinal hemangioma was found on the optic nerve head and in 3 foci on the periphery. The peripheral hemangiomas were laser coagulated. The cerebellar hemangioma causing neurological symptoms at the age of 23 was the first sign for VHL in the 36-year-old man. It was subsequently diagnosed that both eyes were involved, as well as spinal hemangiomas and clear cell renal cancer were revealed. In both patients, the slowly growing angioma led to serous retinal detachment, and secondary glaucoma developed while vision deteriorated to no light perception. The 36-year-old man became severely disabled.

Conclusions: The treatment of ocular VHL-syndrome is difficult. The ophthalmologist plays an important role in the detection of the disease, and prevention of life-threatening complications.

KULCSSZAVAK

von Hippel–Lindau szindróma, retinalis kapilláris haemangioblastoma, genotípus-fenotípus korreláció, retinalis vaszkuláris tumorok

KEYWORDS

von Hippel–Lindau syndrome, retinal capillary haemangioblastoma, genotype-phenotype correlation, retinal vascular tumors

*A közlemény a 2015. évi Március 15-i Pályázaton I. helyezést ért el.

BEVEZETÉS

A von Hippel-Lindau szindróma (VHL) egy ritkán előforduló, autoszomális domináns öröklésmenetű tumor szindróma, amelyet egy hibás gén okoz. A névadó sérülések az angiomatosis retinae (von Hippel) és a központi idegrendszerben előforduló haemangioblastoma (a kisagyban legtöbbször ciszta formájában jelentkező Lindau-daganat) (1). További jellegzetes elváltozások a gerincvelő területén és ezeknél valamivel ritkábban a hasnyálmirigyben, a vesében, a tüdőben és a májban előforduló haemangiómák/haemangioblastomák, valamint a világossejtes veserák, a phaeochromocytoma, az endolymphatikus zsák tumora mellett a multiplex vese, mellékhere és hasnyálmirigyciszták (2). A VHL-szindrómának két fő klinikai altípusa ismert. A VHL 1-es típusában a phaeochromocytoma nagyon kis valószínűséggel fordul elő, míg a többi említett manifesztáció mindegyike kialakulhat. A 2-es típus fő komponense a phaeochromocytoma; a 2A típusban a világossejtes veserák kialakulásának kockázata kicsi, míg a 2B típusban nagy gyakorisággal fordul elő ez a tumortípus. A 2C altípusban a phaeochromocytoma egyéb más kísérőelem nélkül jelenik meg (3).

A betegséget a Latif és munkatársai által 1993-ban felfedezett VHL-gén mutációja okozza, amely tumorszuppresszor-gén a 3-as kromoszóma rövid karján lokalizálódik (3p25-26) (4). A betegek általában egy VHL-mutációt örökölnek, és az érintett szervben az egészséges VHL-allél az élet folyamán bekövetkező mutálódása vezet a daganat kialakulásához (Knudson-féle kettős sérülés hipotézis) (5). Az elmúlt években folytatott kutatások a betegség hátterében több mint 800 genetikai eltérést igazoltak. Bár a mutáció típusa (genotípus) és a klinikai megjelenés (fenotípus) közötti összefüggést még nem ismerjük teljesen, az elmúlt években több olyan esettanulmány leírásra került, amelyek segíthetnek a genotípus-fenotípus összefüggés megis-

merésében és használhatók a betegség szövödményeinek előrejelzéséhez, illetve a betegség szűrővizsgálatainak személyre szabásában (6). A betegek várható élettartama átlagosan kevesebb, mint 50 év (3). A retinalis haemangioblastomák 43%-ban a betegség első klinikai manifesztációi (2). Retinalis haemangioblastoma esetén a szemészek szerepe potenciálisan életmentő, életminőség javító lehet a VHL-szindróma, mint kóroki háttér lehetőségének felvetésével, megteremtve ezáltal a genetikai szűrővizsgálatok fiatalabb életkorban történő elvégzésének, a különböző megjelenési formák korai stádiumban való felfedezésének, terápiás ellátásának lehetőségét, a betegség prognózisát javítva ezáltal (2).

Jelen tanulmányunkban két, klinikánkon évek óta gondozott VHL-szindrómás beteg kórtörténetét, valamint a differenciáldiagnosztika során felvetődő betegségeket mutatjuk be.

MÓDSZER ÉS ESETISMERTETÉS

Valamennyi betegünk esetében az anamnézis felvételét követően automata refraktométerrel meghatároztuk a fénytörést, a látóélességet Kettesy-táblán vizsgáltuk, szemnyomást mértünk (Goldman applanációs tonométer), a réslámpás vizsgálat után pupillatágításban a szemfeneket néztük át Volk- (Superfield) lencsével. Digitális fundusfotót (Topcon-kamera), optikai koherencia tomográfiai leképezést (Stratus OCT: 4.1 verzió) készítettünk, fluoreszcein-angiográfiát, illetve a klinikai képtől függően indocianin-zöld érfestést, valamint ultrahangvizsgálatot (10 MHz fej, Erbe-Sonomed) végeztünk.

VHL SZINDRÓMÁS BETEGEK ESETISMERTETÉSE

1. beteg

Az 1979-ben született férfi betegünk-nél 2002-ben diagnosztizálták a

VHL-szindrómát (genetikai kivizsgálás a VHL-gén del 2-es exonjában lokalizált mutációt). Családi anamnéziséből kiemelendő édesapja VHL-szindróma szövödményei miatt bekövetkezett fiatalkori halála. A betegség első manifesztációja jelen esetben cerebellaris haemangioma volt, amelyet 2002-ben műtétiileg elláttak. A beteg genetikai kivizsgálása még ebben az évben megtörtént. Két év múlva a gerincvelő területén is megjelentek a haemangiómák, ezeket szintén operálni kellett. 2009-ben jobb oldali multiplex vesecisztákban leírt neoplazma gyanú miatt jobb oldali nephrectomia történt. A bal vesében szintén multiplex veseciszták kerültek leírásra, 2014 májusában elvégzett hasi és kismencedencei ultrahangvizsgálat neoplázia lehetőségét a bal oldalon is felvetette. 2014-re a beteg súlyosan mozgáskorlátozottá vált.

A betegség első ocularis manifesztációját 2003-ban észleltük, akkor jobb oldali perifériás retinalis kapilláris haemangioma (RCH) miatt kezdetben szemfenéki lézerkezelést végeztünk. 2005-re a korábbi haemangioma területén serosus retinaleválás alakult ki, ezért pars plana vitrectomiával egybekötött lensectomiát végeztünk, az üvegtesti teret szilikonolajjal töltöttük fel. A műtét után néhány héttel a beteg jobb szemét tompa ütés érte, azóta a jobb szem inveterált ablatio retinae miatt fényérzés nélküli.

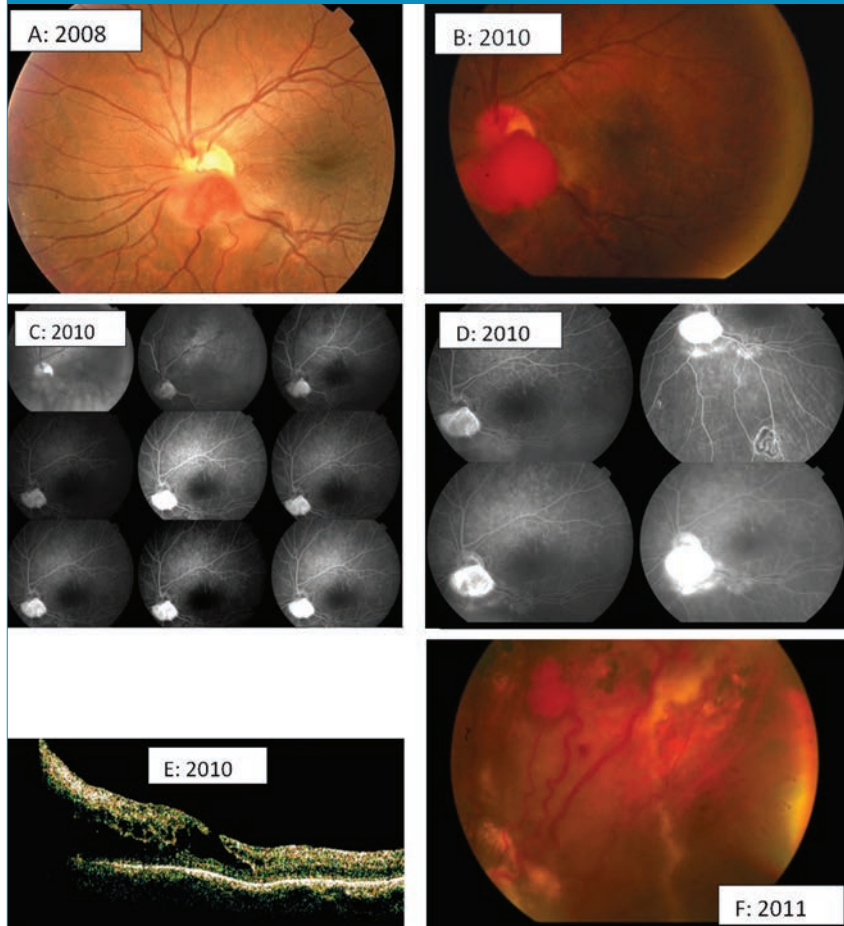
Bal szemén az első ocularis manifesztációk 2005-ben kerültek észlelésre, akkor prepapillarisan és a perifériás retinán 11 óránál elhelyezkedő haemangiómát találtunk, a perifériás léziót lézerkezeléssel demarkáltuk. 2008-ban maculatáji epiretinalis membrán és a korábbi perifériás haemangioma területén kialakult serosus retinaleválás miatt pars plana vitrectomiát végeztünk, korai posztoperatív időszakban legjobb korrigált látóélessége a bal szemén ekkor 0,8 volt. A műtét után az alsó temporális érárkád mentén kialakult maculaödéma miatt több ülésben fokális lézerkezelést végeztünk, amelynek hatására az ödéma felszívódott. 2009-ben a perifériás retinán

7 óránál friss haemangioma jelent meg, ezt szintén lézerrel demarkáltuk. A korábbi 11 órás RCH területén ismételten kialakult lapos serosus retinaleválást találtunk, amelyet a centrális határban a korábbi lézerkezelés jól hegesedett göcai zártak. Ekkor bal szem legjobb korrigált látóélessége 0,7 volt. 2010 novemberére a maculaödéma fokozódása, maculátájon ismét kialakult celofáncsillogás mellett a prepapillaris haemangioma növekedését észleltük a periféria felé. Ekkorra látóélessége már csak 0,25 volt. 2011 júliusában, Németországban 12 ülésben a prepapillaris haemangioma célzott, frakcionált irradiációját végezték, amelynek hatására a lézió nasalis alsó része zsugorodásnak indult. Ekkorra azonban a periférián 4 és 6 óra között három kisebb, új haemangioma jelent meg, közelükben az üvegtesti tér felé törő proliferációkkal, trakciót okozó kötegekkel. 2011 augusztusában az egyik friss haemangioma bevérzése miatt a bal szem legjobb korrigált látóélessége már csak 1 méteres ujjolvasás (1 mou) volt. Az üvegtesti vérzés végül 2011 decemberére szívódott fel, ekkor a látóélesség 0,2-re javult. 2012 májusára a látóélesség és a szemfenéki kép nem változott jelentős mértékben. Ekkor intravitrealis dexamethason (Ozurdex) kezelést végeztünk a maculaödéma csökkentése céljából. A kezelés hatására a maculátáji ödéma minimális csökkenését figyeltük meg, a beteg látóélessége azonban nem változott jelentős mértékben. A kezelés után három hónappal kialakult ismételt bal oldali üvegtesti vérzést követően, goniorubeosis talaján kialakult, konzervatív terápia mellett is magas szemnyomásértékek (30-40 Hgmm) miatt a beteg osztályos felvétele mellett döntöttünk. Felvételtkor látóélessége kézmozgás-látás volt. Bentfekvése alatt antiglaukómás cseppterápia beállítását követően az elülső csarnok átöblítését végeztük el intracameralis bevaczumab (Avastin) adásával, amelynek hatására az elülső szegmentumra lokalizálódó érújdontképződés megszűnt, a szemnyomás azonban továbbra is ingadozó maradt.

Perzisztáló üvegtesti vérzés miatt bentfekvése alatt a továbbiakban szürkehályogműtéttel kombinált pars plana vitrectomiát végeztünk, amely

során az üvegtesti térből a vérzést eltávolítottuk, az epiretinalis membránt levontuk, végül az üvegtesti teret levegővel töltöttük fel. Korai poszt-

1. ábra: A 36 éves férfi betegünk (1. beteg) fundusfotói időrendi sorrendben követik egymást. A 2008 márciusában készült bal oldali fundusfotón a bal oldali prepapillaris retinalis kapilláris haemangioma mellett maculátájon celofáncsillogás figyelhető meg (A). A fotó készítése után pars plana vitrectomiát végeztünk, műtét utáni legjobb korrigált látóélessége 0,7 volt. A 2010 novemberében készült szintén bal oldali fundusfotón a prepapillaris haemangioma növekedése mellett ismételten megjelent maculátáji celofáncsillogás, maculaödéma és a periférián serosus retinaleválás látható (B). A beteg legjobb korrigált látóélessége ekkor már csak 0,25 volt. A fluoreszcein angiográfiás felvételen a prepapillaris haemangioma területén igen gyors telődés és a késő fázisban intenzív festékszivárgás látható, valamint egy perifériás kapilláris haemangioma is megfigyelhető (C-D). A bal oldali maculátáját leképező optikai koherencia tomográfia (OCT) vizsgálat bal oldali maculaödéma és epiretinalis membrán mellett a papillo-makuláris zónában serosus retinaleválást mutat (E). A legutolsó ábra 2011-ben készült, amelyen a lézerrel demarkált haemangiomák területében kialakult serosus retinaleválás figyelhető meg (F)



operatív időszakban az üvegtesti tér utóvérzése mellett ismét szemnyomás-emelkedést észleltünk. Ekkor látóélessége már csak fénysejtés volt. A műtét utáni kontrollvizsgálatokon változatlan szemfenéki státusz mellett konzervatív terápiára a normálérték felső határába került szemnyomás-értékeket mértünk, látóélessége továbbra sem változott (1. ábra).

2. beteg

Az 1977-ben született férfi betegünk első szemészeti vizsgálatára 1995-ben, 17 éves korában került sor klinikánkon bal oldali homályos látás miatt. Akkor bal szem legjobb korrigált látóélessége 0,4 volt. Szemfenéki vizsgálata során a papilla területében, valamint V és VI óránál a periférián retinalis haemangiómákat találtunk, utóbbiakat lézerkezeléssel demarkáltunk. A jobb szemben a 20 éves követési idő során eltérést nem találtunk. A haemangiómák lassú növekedése miatt 2007-ben serosus retinaleválás alakult ki. A papillán

elhelyezkedő haemangioma meghatározó volta miatt műtétet nem végeztünk. A cseppekkel nehezen befolyásolható szekunder glaukóma miatt ciklo-fotokoaguláció mellett döntöttünk, 2008-ra a bal szem fényérzés nélkülivé vált (2. ábra).

A beteg rendszeresen járt hozzánk ellenőrzésre, a szemészeti vizsgálatok mellett évente koponya mágneses rezonancia (MR) és hasi ultrahangszűrővizsgálatot szerveztünk. A kezdeti években a VHL-szindróma egyéb lokalizációja nem mutatkozott. 2004-ben a koponya MR-vizsgálat a kisagy-híd szögletben haemangiómát mutatott, amely miatt műtétet végeztek. 2006-ban lehetőség nyílt a beteg genetikai vizsgálatára: VHL szuppresszor génmutáció-analízis alapján a 3-as exonban R161X-mutáció heterozigóta formában (161-es kodonban arginin helyett stop kodon épül be). A beteg az édesanyját az ő megszületésekor bekövetkező hirtelen halál miatt veszítette el. A család többi tagjában genetikai eltérést nem talál-

tak. 2008-ban a hasi képpalkotó vizsgálatok (hasi ultrahangvizsgálat, hasi komputertomográfias vizsgálat) során, bal oldalon 4 cm-es világossejtes vesetumort találtak, amely miatt a vese alsó részét laparoszkóposan reszekálták. 2013-ban a cerebellaris haemangioma kiújult, ismételt idegsebészeti beavatkozás történt. Az elmúlt 20 évben a beteg életminősége nem változott, az egészséges embereknek megfelelő életet él.

MEGBESZÉLÉS

Incidencia

A VHL-szindróma gyakorisága 1:36 000. Az első manifesztáció ideje egyénenként nagyon változó (7, 8). A tünetek először általában 10 és 40 év között jelentkeznek, átlagos megjelenési idejük 26 év. Egy, az 1990-es évek elején indított angliai tanulmány szerint a diagnózis felállításának átlagos ideje a 31. életév (9, 10). A betegség penetranciája 65 éves életkorra 100%-os. A szindróma mindkét nemet egyformán érinti, rasszbeli különbséget nem említ az irodalom (7, 10). A várható élettartam kevesebb, mint 50 év. Leggyakoribb halálok a metasztatikus világossejtes veserák és a kisagyi haemangioblastomák esetleges szövődményei. Nemzetközi klinikai vizsgálatok eredményei alapján a VHL-szindróma minden harmadik központi idegrendszeri haemangioblastoma, a retinalis haemangiómák 50%-ában, világossejtes veserák miatt kezelt betegek 1%-ában, az izolált familiáris phaeocromocytomák 50%-ában, míg a sporadikus phaeocromocytomák 11%-ában azonosítható kóroki háttérként (9, 10).

Genetikai megjelenés; genotípus-fenotípus korreláció

A VHL-gén a 3. kromoszóma rövid karján a 3p25-26 régióban található. A VHL-gén 3 exonból áll és két splicing variánssal rendelkezik, melyek a pVHL19 és pVHL30 fehérjéket kódolják (pVHL: VHL-fehérje; a szám a molekulatömeget jelenti kilodalton egységben) (11). A VHL-

2. ábra: A 37 éves férfi betegünk (2. beteg) bal oldali fundusfotói, amelyek 2004-ben, 2006-ban, 2007-ben és 2008-ban készültek: az ábrák jól szemléltetik a kiterjedt prepapillaris haemangioma méretbeli növekedését az évek során, valamint a prepapillaris huzódó proliferációs köteg mellett a perifériás haemangiómákat demarkáló lézergócok és a 2007-re kialakult serosus retinaleválás is megfigyelhető az ábrán



fehérje egyik legfontosabb feladata a sejt oxigénérzékelő rendszerében betöltött szerepe: normoxiás körülmények között a HIF-1alfa megkötésével annak ubiquitin mediálta proteolitikus lebontásáért felel, megakadályozva ezáltal az általa indukált fehérjék (erythropoetin – EPO, vaszkuláris endothelialis növekedési faktor – VEGF, vérlemezke eredetű növekedési faktor – PDGF) termelődését (6, 12, 13). A VHL-gén mutálódása a VHL-fehérje funkcióvesztéséhez vezet, jelentősen megemelve ezáltal a HIF-faktorok és az általuk indukált fehérjetermékek szintjét. A megemelkedett szintű növekedési faktorok (VEGF, PDGF) érújdoképződést indukálnak, magyarázva ezáltal a VHL-asszociált tumorok jelentős hányadának vaszkularizáltságát (13, 14).

A VHL-gén mutációs adatbázis (www.umd.be/vhl) alapján összesen több mint 800 különböző mutáció ismert. Bár ismertek genotípus-fenotípus összefüggések, a legtöbb VHL-szindrómás család egyéni fenotípussal rendelkezik (6). A VHL-szindróma 1-es típusában (amelyet phaeochromocytoma nem kísér) jellemzően a fehérje hidrofób magját érintő missense és nonsense mutációk, illetve deléciók fordulnak elő, amelyek súlyosan károsodott, megrövidült fehérje képződéséhez vezetnek és ezáltal teljes funkcióvesztést okoznak. Klinikai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy a nonsense mutációk a lokalizációjuktól függetlenül fiatalabb életkorban okoznak VHL-szindrómát és magasabb korfüggő angioma és veserák kockázattal járnak. A VHL-szindróma 2-es típusában, amely csoport fő komponense a phaeochromocytoma, a missense mutációk inkább a fehérjekötő helyeket érintik, ezáltal részleges funkciókiestést okoznak. A genotípus-fenotípus összefüggést kutató vizsgálatok eredményei a prognózis meghatározásában, a különböző tumor-típusok (különösen a phaeochromocytoma) előfordulási valószínűségének megállapításában hasznosíthatók (12, 13, 15).

A VHL-szindróma hátterében álló mutáció típusa és a kialakult oculáris menifesztációk kapcsolatát Y. Chew és munkatársai 873 genetikailag és klinikailag igazolt VHL-szindrómában szenvedő beteg közreműködésével vizsgálták. Vizsgálataik során megállapították, hogy komplett deléciók mellett a retinalis kapilláris haemangioblastoma előfordulási valószínűsége szignifikánsan alacsonyabb (14,5%), mint nonsense (40,1%) és missense (38,0%) mutációk esetében. Komplet deléciók esetében a látóélességet is szignifikánsan jobbnak találták (84,7 betű, szemben a missense és nonsense mutáció során mért 54,9 és 51,7 betűvel a rosszabb látóélességű szemén) (13, 14).

Diagnózis, klinikai manifesztációk, alapvető általános vizsgálatok

A diagnózis alapjául a léziók klinikai kimutatása és a családi kórelőzmény szolgál. Azoknál a betegeknél, akiknek a családi kórelőzményében korábbi VHL-szindróma szerepel, egyetlen retinalis vagy cerebellaris haemangioblastoma, pheochromocytoma, világossejtes veserák vagy multiplex hasnyálmirigyciszták megjelenése esetén VHL-szindróma fennállása erősen valószínűsíthető. Pozitív családi anamnézis mellett előforduló vese- vagy mellékheresciszták önmagukban VHL-szindróma fennállását nem valószínűsítik, az átlag populációra jellemző magas megjelenési gyakoriságuk miatt (2, 7, 9).

Pozitív családi anamnézis mellett megjelenő két vagy több retinalis vagy cerebellaris haemangioblastoma, vagy egy haemangioblastoma és egy visceralis tumor együttes előfordulása egyértelműsíti a diagnózist. Friss mutációk az esetek csupán 1-3%-ában felelősek VHL-szindróma megjelenéséért (10).

A pontos, végleges diagnózis felállításának napjainkban kihagyhatatlan lépése a molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzése (11).

A cerebellaris haemangioblastomák leggyakrabban ciszta formájában jelentkeznek, amelyek helyi tünete-

ket (járászavar, ataxia) okoznak, vagy az agyra gyakorolt nyomásfokozódás jelei (fejfájás, rosszullet, hányás) figyelhetők meg. Erythrocytosis az esetek 5-20%-ában került leírásra. Cerebellaris haemangioblastoma mellett az esetek mintegy 30%-ában VHL-szindróma a kóroki háttér. A spinalis haemangioblastomák VHL-szindrómára sokkal specifikusabbak, mintegy 80%-uk VHL-szindrómában fordul elő, megjelenési gyakoriságuk VHL-szindrómában pedig mindegy 13-59%. Mind a ciszták, mind a nagyon kicsi szolid tumorok egyértelmű kimutatási módszere napjainkban a kontrasztanyaggal végzett mágneses rezonancia (MR) vizsgálat (9).

Veseciszták világossejtes veserák lehetőségét vehetik fel. A tumorok rendszerint lassan növekednek (<2 cm/év), komputertomográfiás (CT) vizsgálattal követésük fél évente javasolt (7).

A pheochromocytoma a VHL-szindrómában adrenálisan, extra-adrenálisan, egyedi vagy multiplex formában fordulhat elő. Klinikailag tachycardia, izzadás, fejfájás és magas vérnyomás jelentkezik. Diagnosztikus és követési célzattal a nagyfokú érzékenység miatt az MR-vizsgálat és a 24 órás vizeletben lévő catecholaminok meghatározása a legfontosabb (15).

VHL-szindróma szemészeti manifesztációinak jelei és tünetei

Az oculáris VHL-szindróma tipikus megjelenési formája a retinalis kapilláris haemangioblastoma (RCH), amely leggyakrabban a perifériás retinára és/vagy a juxtapapillaris régióra lokalizálódik. Többszörös léziók megjelenhetnek mindkét szemben, de gyakori a két szem közötti asszimetria (16, 17). A léziók vörös-narancs színű, jól körülhatárolható vaszkuláris tumorok, amelyre tágult afferens artéria és efferens véna mutat. Az 1 mm-nél nagyobb átmérőjű tumorokhoz társuló erek promineálnak, rajtuk irregulárisan orsószzerű tágulatok figyelhetők meg. A tumor nemcsak a

retina ereiből fejlődhet ki, hanem megjelenhet a látóideg főn is. A színe hasonlóan világosvörös, mint az extrapapillaris elhelyezkedésűeké, de határa kevésbé jól körülírható a környező szövetekben felhalmozódó folyadékgyülem miatt. A retinalis léziók endophyticus és exophyticus növekedésűek is lehetnek. Látásromlást a tumor által kibocsátott exsudátumok következtében kialakuló maculaödéma mellett a gliasejt proliferációja okozhat. Az exsudatio következtében exsudatív retinaleválás alakulhat ki, míg a gliasejt proliferáció traktionális retinaleváláshoz vagy a macula redőződéséhez vezethet. Üvegtesti vérzést, az íriszen kialakult érújdonképződés következtében megjelenő másodlagos zöldhályogot és a szindróma mellett kialakult szürkehályogot szintén említi az irodalom (2, 14, 16).

T. Wong és munkatársai által a 2000-es évek közepén 890 VHL-szindrómában szenvedő beteg közreműködésével végzett vizsgálatok a betegség szemészeti manifesztálódásával kapcsolatban az alábbi következtetéseket vonták le. A kétoldali látásvesztés prevalenciája a VHL-szindróma ocularis manifesztálódása esetén 1:18. A látásvesztés kockázata magasabb az idős betegekben, a juxtapapillaris léziók és magas számú RCH előfordulása esetében. Minden 4 érintett szemből egynél a látóélességet rosszabbnak találták 0,125-nél, míg minden ötödik érintett szem esetében phthisis bulbi alakult ki, enucleatiót indikálva ezáltal (13, 14).

A szemészeti diagnosztika fő eszköze a szemfenék biomikroszkópos vizsgálata. Fluoreszcein angiográfias vizsgálat során az aktív tumor igen gyors telődése mellett intenzív festékszivárgás figyelhető meg. Optikai koherencia tomográfias (OCT) vizsgálatok a szemfenéki exsudatio következtében kialakult maculaödéma követését teszik lehetővé. A RCH diagnosztikájában a szemészeti ultrahangvizsgálat kevésbé informatív a daganat kis mérete miatt (2, 16).

A retinalis haemangioblastomák szövettani vizsgálata során a VHL-tumor apró kapilláriszerű erekből való összefonódása figyelhető meg, amely ereket endothelsejtek és finom stroma állomány alkot. A stromában vacuolizált, fibrosus astrocyták mutathatók ki. A citogenetikai tanulmányok szerint a 3p25-26 kromoszóma-rendellenességet a stromasejtek hordozzák (15, 18).

Differenciáldiagnosztikai szempontból megemlítendő a különböző típusú idiopathiás retinalis teleangiectasiák (Coats-betegség, Leber-féle aneurizma), a szerzett fibrovaszkuláris retinalis léziók és a retinoblastoma mellett az ideghártya egyéb vaszkuláris tumorai: a Wyburn-Mason-szindróma, a racemose haemangiomatosis, a retina egyéb vazoproliferatív tumorai és cavernosus haemangiomái. Ezekben az esetekben a legfontosabb differenciálási tényező a lézióhoz vezető széles tápláló erek hiánya a különböző kórképekben. A retinalis kapilláris haemangioblastomákhoz hasonlóan a retina egyéb vaszkuláris tumorai is szignifikáns összefüggést mutatnak különböző szisztémás betegségekkel. Mivel a RCH-hoz hasonlóan a fenti tumorok gyakran a szisztémás betegségek első manifesztáció, a szemorvosok szerepe ezen kórképek esetében is jelentős a korai diagnózis, a megfelelő időben elvégzett terápia és ezáltal a prognózis javítása céljából. A legtöbb esetben a szemfenéki biomikroszkópos vizsgálatok egyértelműsítik a diagnózist a különböző kórképekben. Bizonyos esetekben kiegészítő vizsgálatok elvégzése válhat szükségessé a diagnózis egyértelműsítéséhez: fluoreszcein-angiográfia, OCT, szemészeti ultrahangvizsgálat (A-scan, B-scan). A juxtapapillaris és az endophyticus tumorok esetében egyéb kórképek lehetősége is felmerül: papillaödéma, iszkémiás opticus neuropathia, chorioidea neovaszkularizáció (16, 17, 18).

Az 1. táblázat a különböző differenciáldiagnosztikai kórképek klinikai jellegzetességeit, terápiás lehetőségeit és az esetlegesen társuló

szisztémás betegségeket mutatja be. A táblázatban bemutatott valamennyi beteget klinikánkon vizsgáltuk és jelenleg is gondozzuk.

Kezelési lehetőségek ocularis VHL-szindróma esetében

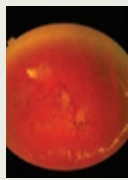
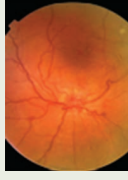
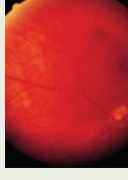
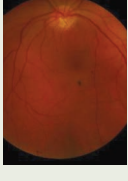
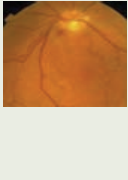

A retinalis kapilláris haemangiomák esetében a különböző terápiás módszerek univerzális célja a haemangiomák méretének csökkentése és az esetleges szövődmények megelőzése/mihamarabbi stádiumban történő felfedezése/ellátása mellett a látóélesség és a látótér épségének megőrzése a tumor körüli ideghártya-terület épségének lehetőségeihez mért maximális megőrzése által.

A két fő terápiás lehetőség a perifériás haemangiomák esetében a kisebb léziók demarkálása fotokoagulációval, míg a nagyobbaké krioterápiával. Általában mind fotokoaguláció, mind krioterápia esetén több beavatkozás szükséges a léziók végleges ellátásához (17, 19). Azon kisebb léziók esetében, amelyek mérete egy év alatt növekedést nem mutat/csökken, szoros követés is elégséges lehet. Irodalmi adatok a különböző léziók argon lézer fotokoagulációval történő korai ellátása során jó eredményekről számolnak be, a nagyobb, krioterápiával ellátott haemangiomák esetében már nem ilyen kedvezők az eredmények. A perifériás tumorok mind fotokoagulációval, mind krioterápiával történő ellátása esetén több esetben leírásra került a terápia után masszív retinalis exsudatio, amely maculaödéma kialakulásához vezetett, a látóélességet csökkentve ezáltal (17, 19). Pre- és/vagy posztoperatív alkalmazott szisztémás/lokális kortikoszteroidok jótékony hatásáról számoltak be ezen esetekben (20).

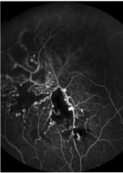
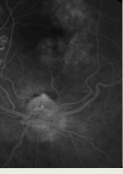

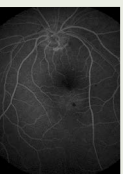
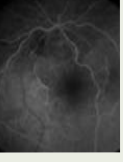
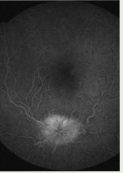
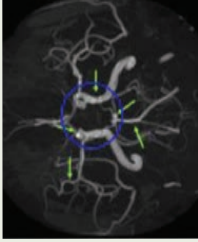

5 mm vagy kisebb átmérőjű haemangiomák esetében alkalmazott 106-ruthenium/106-rhodium brachyterápia során jó eredményekről számol be az irodalom olyan esetekben, amikor preoperatív exsudatív retinaleválás még nem volt megfigyelhető (21).

1. táblázat: A táblázat a retinalis kapilláris haemangiómák esetében felmerülő különböző differenciáldiagnosztikai kórképek klinikai jellegzetességeit, terápiás lehetőségeit és az esetlegesen társuló szisztémás betegségeket mutatja be. A táblázatban szereplő képek klinikánkon kezelt betegek kivizsgálása során készültek

- 24 éves férfi betegünkben rutin szemészeti vizsgálat során derült ki a bal oldali retinalis kapilláris haemangioma. A betegnek szemészeti panasa nem volt, bal szem látóélessége 1,0, a jobb szem ép. Általános anamnéziséből gyerekkorban non-Hodgkin-lyphoma miatti teljes koponyát érintő kobaltbesugárzás emelendő ki. Obszervációt követően az exsudatumok spontán felszívódását tapasztaltuk. Koponya és gerinc MR, valamint bőrgyógyászati kivizsgálás eltérést nem igazolt (A1, A2).
- 32 éves nőbetegünk első vizsgálatára bal szem véletlenül észrevett látásromlása miatt került sor. Automata refraktometria után meghatároztuk a legjobb korrigált látóélességet: amely a jobb szemén 1,0, a bal szemén pedig 0,1 volt. Réslámpával megvizsgáltuk az előlso szegmenseket. Jobb oldalon a pupilla és macula volt látható, az artériák és a vénák közötti távolságok normálisak voltak. Bal oldalon az előlso szegmensek ép, békés volt. Szemfenékén jobb oldalon ép papilla és macula volt látható, az artériák és a vénák közötti távolságok normálisak voltak, csaknem hurok-szerű kanyarulatokat lehetett megfigyelni. A papillától nasalisan egy igen tág kanyargós chorioidea eret láttunk. Bal szemén az elmosódott szélű, mérsékelt hyperaemiás papilla szélén apró csíkos vérzések mutatkoztak, a peripapillaris kiserék teltek, kanyargósak, torz lefutásúak voltak. A papilla körül dugóhúzószzerűen kanyargós erek voltak megfigyelhetők. A macula megvastagodott, ödémás, a vénák, különösen az alsó temporális ág, telt, kanyargós volt. Az alsó temporális vénába elzáródás magyarázta (B1, B2). A mindkét szemben megfigyelt szokatlan retinalis és chorioidea érhurkok alapján a racemosus haemangioma lehetősége vetődött fel. A koponya MR-en és az MR-angiográfián, DSA-felvételeken az agy alapon aneurizmák ábrázolódtak (B3).
- Fiatal nőbetegünkél Sturge-Weber-szindróma részeként a bal szemben megjelenő chorioideális haemangiómára rutin szemészeti vizsgálat során, 10 éves korban derült fény. Szemészeti vizsgálaton felfedezett bal oldali perifériás chorioideális haemangioma miatt lézerkezelést végeztünk (C1, C2, C3).
- Az 52 éves nőbetegünket mindkét oldalt érintő, fokozatos látásromlás miatt vizsgáltuk először. A bal szemfenéken maculáris teleangiectasia miatt lézerkezelés történt más intézetben. A jobb szemfenéken a teleangiectasiához juxtafoveális subretinalis érijdönkzódás, cystoid maculaödéma társult. Emiatt intravitrealis ranibizumab terápiát alkalmaztunk (D1, D2).
- 75 éves nőbetegünk klinikai felvételére jobb oldali hirtelen látásromlás miatt került sor. Felvételekor a beteg hetek óta fennálló abroncsszerű fejfájásról panaszkodott, legjobb korrigált látóélessége 3 méteres ujjolvasás volt. Jobb oldali látóideg felvételkor készített képe látható a táblázatban szereplő ábrán. A klinikai kép miatt felvétele után sürgősséggel elvégzett laborvizsgálatokban emelkedett gyulladásos paraméterek (magas CRP és süllyedés) találtunk, ezért a beteg belgyógyászati kivizsgálását elindítottuk, amely során a hirtelen kialakult látásromlás hátterében jobb oldali, szövettanilag igazolt óriássejtes arteritist diagnosztizáltak (E1, E2).
- A 32 éves nőbetegünk első szemészeti vizsgálatára fejfájás miatt került sor, ekkor mindkét oldali látóélessége 1,0 volt. Bal oldal pangásos látóidegképe miatt szemészeti vizsgálatát követően sürgősséggel koponya MR-vizsgálatot kértünk, amely koponyaalapi meningeomát igazolt (F1, F2).

Kórkép	Retinalis cavernosus haemangioma	Racemosus haemangiomatosis	Chorioidea haemangioma	Retinalis teleangiectasiák	EION	Pangásos papilla
Fundus-kép	Szőlőfürtszerűen tágult éracsok, körülöttük gyakran exsudatumok	Tágult kanyargós retina erek papillától periféria felé; 3 csoport: 1. abnormális capillarisok, 2. nincs capillarishálózat az artériák és vénák között, 3. artéria és véna sem megkülönböztethető	Narancs-vörös színű, hipervaszularizált chorioidea-massa, kanyargós tapláló artériák hiánya	Kanyargós, dilatált retinalis erek, intra- és subretinalis sárga (koleszterintartalmú) exsudatumok, mikro/makro aneurizmák	Éles határu/ sápadt/dekolorált papillakép; társzem elváltozása esetén elmosódott határu, enyhén promineáló, papillaödéma; szklerotikus érhálózat	Dekolorált papilla, papillaödéma, papilla hyperaemia, promineáló, csíkoló vérzések a papilla területében
Fundusfotó	 A1	 B1	 C1	 D1	 E1	 F1

1. táblázat: A retinalis capillaris haemangioma elkülnítő diagnosztikája (folytatás)

Kórkép	Retinalis cavernosus haemangioma	Racemose hemangiomatosis	Choroidea haemangioma	Retinalis teleangiectasiák	EION	Pangásos papilla
FLAG	Vénás fázisban lassú telődés, hyperfluorescens sacculusok, ninos tápláló tágult artéria	Rendellenes arteriovenos kommunikáció; abnormalis/hiányzó capillarissok; késői fázisban nincs festékszívárgás	Korai choroidealis fázisban hyperfluoreszcencia, késői fázisban intenzív festékszívárgás	Aneurysmák, változó mértékű festékszívárgás, iszkémia	Arteritises eredet esetén meghosszabbított choroidealis fázis	Peripapillaris capillaris dilatatio, késői fázisban fokozott festékszívárgás
Fundusfotó						
Szövődmény	Üvegtesti vérzés, epiretinalis fibrosis	Vérzés nagyon ritka, inkább trombozisos és iszkémia iris-rubeosis, szekunder glaukóma	Subretinalis folyadék, maculaödéma, exszudatív retinaleválás, iris-rubeosis, szekunder glaukóma	Subretinalis folyadék, exszudatív retinaleválás, iris-rubeosis, szekunder glaukóma	Második szem-érintettség	Kísérő, állandósuló, kifejezett látásromlás
Terápia	Observatio, photocoagulatio	Hatékony terápia még nem ismert, szövődmények kezelése	Photocoagulatio, radio-terápia, transpupillaris termoterápia (TT), és photodynamias terápia	Anti-VEGF, photocoagulatio, PDT	Általános szteroidterápia (arteritises esetben mindenképpen)	Neurológiai kivizsgálás, gyulladáscsökkentés esetében szisztémás szteroidterápia
Szisztémás társbetegség	Központi idegrendszeri és bőرهاemangiómák	Agyi arterio-venos malformációk; érintett lehet még: (bőr ritkán), csontok, vese, izmok, gasztrointesztinális traktus	Neuro-oculocutan haemangiomatosis, Struge-Weber-szindróma		Vaszkulitises háttér (óriás-sejtes arteritis), szisztémás vasculopathiák (hipertónia, diabetes mellitus, atherosclerosis), hematológiai rendszerbetegség (polycytemia vera)	Központi idegrendszeri tumoros megbetegedés, idiopathiás intracranialis nyomásfokozódás, bármilyen koponyatüri, vagy orbitalis térszűkítő folyamat, csökkent CSF-felcsívódás, fokozott CSF-termelés
						

A különböző terápiás eljárások kombinálása után (fotokoaguláció, krioterápia, ruthenium plakk radio-terápia, fotodinámis terápia – PDT) több esetben is a haemangiómák regresszióját tapasztalták különböző munkacsoportok (21, 22, 23).

A VHL-szindrómában előforduló tumorok, ezáltal a retinalis haemangioblastomák kialakulásában a különböző növekedési faktorok (VEGF, PDGF) patobiokémiai szerepe ismert. Különböző érújdonképződést gátló ágensek (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib) és különböző VEGF-receptor-inhibitorok (SU5416) intravitrealis/intravénás alkalmazását több esetben említi az irodalom. Bár az esetek nagy részében a különböző intravitrealis anti-VEGF-ek hatására a maculatáji exsudatio mérete csökkent, ezáltal a látóélesség javult, a léziók mérete a leírt esetekben nem változott számottevő mértékben (24, 25).

Néhány esetben a retinalis haemangioblastomák eltávolítását pars plana vitrectomia során kísérelték meg, különböző eredményekkel. A különböző szövödmények – úgymint trakcionális vagy exsudatív retináleválás, a nagyobb léziók megrepedése során keletkező üvegtesti vérzés – esetén pars plana vitrectomia elvégzése szintén szükségesé válhat (25).

A juxtapapillarisan elhelyezkedő vagy a nervus opticus területére lokalizálódó haemangiómák ellátása

még napjainkban is (elfogadott nemzetközi konszenzus hiányában) terápiás dilemmát jelent az esetleges szövödményként fellépő, a látóidegfő közelségéből fakadó irreverzibilis nervus opticus károsodás veszélye miatt. Általánosan elfogadott irányelv, hogy tünetmentes stádiumban, a haemangioma növekedésének stagnálása mellett szoros obszerváció javasolt, terápiás beavatkozás nélkül. Amint azonban a tumor mérete növekedésnek indul, vagy a látóélesség romlik, különböző terápiás lehetőségek közül választhatunk, úgymint a lézer fotokoaguláció, a brachytherápia, a transpupillaris termoterápia, a fotodinámias terápia (PDT) vagy a léziók esetleges műtéti ellátása. A lézeres fotokoaguláció, a brachyterápia és a transpupillaris termoterápia néhány esetben pozitív eredményeket említi az irodalom, a látóidegfő közelsége miatt ezen beavatkozások során fokozott a következményes nervus opticus károsodás veszélye. Verteporfin PDT alkalmazása esetében jelentősen alacsonyabb a látóidegfő-károsodás veszélye, szelektív vaszkuláris okklúzió révén eredményesen csökkentheti a különböző lokalizációjú haemangiómák méretét, a tumorokat kísérő maculaödéma kezelésében is jótékony hatású lehet. A különböző anti-VEGF terápiák PDT-vel történt kombinálása esetén több esetben is jó eredményekről számol be

az irodalom. A juxtapapillarisan elhelyezkedő vagy a nervus opticus területére lokalizálódó haemangiómák műtéti ellátása esetleges szövödményes esetekben (serosus vagy trakcionális ideghártya-leválás, epiretinalis membrán) indikált. A különböző terápiás eljárásokkal (PDT, intravitrealis anti-VEGF) kombinált pars plana vitrectomiák során jobb eredményekről olvashatunk. Az endophyticus növekedésű, juxtapapillarisan elhelyezkedő vagy a nervus opticus területére lokalizálódó haemangiómák sikeres műtéti lefejtését is említi néhány esetben az irodalom (24, 25).

A betegség következtében kialakult irreverzibilis, fájdalmas, terápiareszisztens glaukóma esetén enucleatio elvégzése válhat szükségessé (14).

KÖVETKEZTETÉS

Betegeink bemutatásával a szemorvosok szerepét szerettük volna hangsúlyozni retinalis kapilláris haemangioma miatt gondozott betegek esetében az esetleges kóroki háttérként szereplő VHL-szindróma diagnosztizálásában, megtevéstve ezáltal a genetikai szűrővizsgálatok fiatalabb életkorban történő elvégzésének, a különböző megjelenési formák korai stádiumban való felfedezésének, terápiás ellátásának lehetőségét, a betegség prognózisát javítva ezáltal.

IRODALOM

1. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991; 338: 258.
2. Chan CC, Collins AB, Chew EY. Molecular pathology of eyes with von Hippel-Lindau (VHL) disease: a review. *Retina* 2007; 27 (1): 1–7.
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von-Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059–2067.
4. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317–1320.
5. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820–3.
6. Losonczy G, Fazakas F, Pfliegler G, et al. Three novel germ-line VHL mutations in Hungarian von Hippel-Lindau patients, including a nonsense mutation in a fifteen-year-old boy with renal cell carcinoma. *BMC Medical Genetics* 2013; 14: 3.
7. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 1248–1254.
8. Wong WT, Agrón E, Coleman HR, et al. Clinical characterization of retinal capillary hemangioblastomas in a large population of patients with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2008; 115 (1): 181–188.
9. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, et al. The natural history of central nervous system hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 82–94.
10. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991; 338: 258.

11. Richards FM, Payne SJ, Zbar B, et al. Molecular Analysis of De-Novo Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. *Hum Mol Gen* 1995; 4: 2139–2143.
12. Gergics P, Patócs A, Tóth M, et al. Germline VHL gene mutations in Hungarian families with von Hippel-Lindau disease and patients with apparently sporadic unilateral phaeochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2009; 3: 495–502.
13. Chew EY. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 495–511.
14. Wong WT, Chew EY. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 May; 19 (3): 213–7.
15. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic phaeochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–1621.
16. Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 615–23.
17. Saldanha MJ, Edrich C. Treatment of vasoproliferative tumors with photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39: 143–5.
18. Heimann H, Bornfeld N, Vij O, et al. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1162–9.
19. Blodi CF, Russell SR, Pulido JS, Folk JC. Direct and feeder vessel photocoagulation of retinal angiomas with dye yellow laser. *Ophthalmology* 1990; 97: 791–7.
20. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud A, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 309–315.
21. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, Wessing A, Foerster MH. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 1998; 105: 1386–92.
22. Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2002; 109: 1256–66.
23. Szabo A, Gehl Z, Seres A. Photodynamic (verteporfin) therapy for retinal capillary haemangioma, with monitoring of feeder and draining blood vessel diameters. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(4): 512–513.
24. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416. *Ophthalmol* 2002; 109: 1745–1751.
25. Fong AH, Li KK, Wong D. Intravitreal ranibizumab, photodynamic therapy, and vitreous surgery for the treatment of juxtapapillary retinal capillary hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249 (4): 625–7.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Horváth Hajnalka, 1085 Budapest, Mária u. 39.
E-mail: hajnalkahorvath88@gmail.com

Alapítvány a Tudományos Szemészetért

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2016-ben 2 díjat oszt ki: szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában.

A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje 2016 . április 30, az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika

Prof. Dr. Janáky Márta címére: 6720 Szeged, Korányi fásor 10–11.

Szeged, 2015. 11. 13.

Prof. Dr. Janáky Márta
az Alapítvány a Tudományos Szemészetért
Kuratórium elnöke

Kombinált műtét (phacoemulsificatio+hátsó capsulorhexis+elülső vitrectomia+PC-IOL-beültetés) szürkehályog és asteroid hyalosis együttes előfordulása esetén – Esetismertetés

KOVÁCS JUDIT, KOVÁCS DÓRA, BIRÓ ZSOLT

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Pécs
(igazgató: Prof. Dr. Biró Zsolt egyetemi tanár)

Idősebb betegeknél szürkehályog mellett gyakran üvegtesti borúság (pl. asteroid hyalosis) is rontja a látásélességet, a szemfenék emiatt nem vizsgálható, illetve szükség esetén (pl. AMD, diabéteszes retinopathia, melanoma malignum gyanúja) nem kezelhető. Ilyen esetekben végezhetünk kataraktműtét után pars plana vitrectomiát az üvegtesti tér kitisztítására, vagy egy ülésben kombinált műtét is lehetséges: phacoemulsificatiót követően a hátsó tokon capsulorhexist (PCCC=posterior continuous curvilinear capsulotomy) készítünk, majd ezen keresztül elülső vitrectomia következik az üvegtesti homályok eltávolítása céljából a hátsó csarnok műlencse-beültetés előtt. Ezt a kombinált műtétet Mossa és társai úszkáló üvegtesti homályok esetén „floaterectomy” néven írták le 2002-ben [6].

Jelen közleményünkben asteroid hyalosis miatt hátsó capsulorhexissel és elülső vitrectomiával kombinált szürkehályog-műtét esetét ismertetjük. Klinikánkon korábban több alkalommal sikeresen végeztünk hasonló okok miatt kombinált műtétet, betegeinknél jó posztoperatív eredményeket értünk el, emiatt döntöttünk jelen esetben is az egy ülésben végzett kombinált műtét mellett.

Combined surgery in a patient with cataract and asteroid hyalosis (phacoemulsification+posterior capsulorhexis+anterior vitrectomy+PC-IOL implantation) – Case report

In older patients cataract and vitreous opacities (e.g. asteroid hyalosis) are often simultaneously present, which not only lead to decreased visual acuity for the patient, but also make the fundus more difficult to be examined and treated if necessary (e.g. AMD, diabetic retinopathy, suspicion of malignant melanoma). In these cases either pars plana vitrectomy is performed after cataract surgery to extract vitreous floaters, or a combined, one-stage surgical technique is applied: after phacoemulsification a posterior continuous curvilinear capsulotomy (PCCC) is prepared on the posterior capsule, through which the vitreous opacities are removed by anterior vitrectomy, this is followed by a PC-IOL implantation into the capsular bag. Mossa et al. described this technique of removing vitreous floaters in 2002 and named it “floaterectomy” [6].

In this paper we describe a case of cataract surgery combined with PCCC and anterior vitrectomy, due to asteroid hyalosis. Combined surgery is performed many times in similar cases in our department with good postoperative results.

KULCSSZAVAK asteroid hyalosis, kombinált műtét, hátsó capsulorhexis, elülső vitrectomia

KEYWORDS asteroid hyalosis, combined surgery, posterior capsulorhexis, anterior vitrectomy

BEVEZETÉS

Az üvegtesti homályok okozta úszkáló pontok-foltok látása az egyik leggyakoribb panasz, amivel az idősebb betegek a szemészeti szakrendelést felkeresik. Az Egyesült Királyságban 2002-ben havonta minden optometristánál átlagosan 14 beteg jelentkezett ilyen panaszokkal (1).

Az asteroid hyalosis az üvegtest leggyakoribb degeneratív elváltozása, amely általában idősebb egyéneken, gyakran csak az egyik oldalon fordul elő. Sárgásfehér, csillogó gömböcskék, kalcium-foszfát tartalmú lipidek (ún. asteroid testek), melyek az üvegtest rostjain helyezkednek el. Az elváltozás legtöbbször tünetmentes, a betegek legtöbbször jól látnak annak ellenére, hogy tömeges jelenlétében a szemfeneket alig lehet vizsgálni. Ehhez nagyon hasonló képet mutat a synchysis scintillans (vagy más néven cholesterosis bulbi), amely súlyos szemészeti gyulladás, trauma vagy vérzés után alakul ki, inkább fiatalabb életkorban jelentkezik és gyakran kétoldali. Az üvegtesti térben szabadon úszkáló, a szem mozgását követő, nyugalomban a bulbus aljára lesüllyedő apró csillogó koleszterin-kristályok jellemzik. Differenciáldiagnosztikai szempontból egyéb üvegtesti borúságok is szóba jönnek: üvegtesti amyloidosis, régi vérzés, neoplasztikus eredet (óriássejtes lymphoma), gyulladás (uveitis, pars planitis, sarcoidosis), fertőzések (propionibacterium acnes).

Az operatőrnek a kombinált műtéti eljárás során több nehézséggel is szembe kell néznie: az üvegtesti borúság miatt sárgás-fehéres visszfénynél a tokfestés elengedhetetlen a biztonságos capsulorhexis elkészítéséhez. A PCCC helyes kivitelezése nagy odafigyelést, gyakorlatot, pontos műtéti technikát kíván, emellett a lencsetokba történő (ún. „in-the-bag”) műlencse-implantáció technikailag nehezebben kivitelezhető. A hátsó rhexisnek elég nagyra kell lennie a vitrectom befogadására, de nem lehet túl nagy, mert a műlencse hátsó támasztékát

nem veszítheti el, a lencsét stabilizálni kell (3). Műtét előtt a lencse-tervezéskor a fokozott törőerőt nem szabad figyelmen kívül hagyni, a biometria során kapott értékeknel ezzel számolnunk kell, mert az üvegtesti borúság a biometria eredményét befolyásolhatja, jelentős refrakciós eltérést okozhat. A posztoperatív refrakció myopia irányába tolódhat, esetenként a beültetett műlencse explantációja, megfelelő törőerejű lencse reimplantációja válhat szükségessé (4). Elülső vitrectomiával természetesen nem lehet olyan alapos üvegtest-eltávolítást végezni, mint a konvencionális, 3-kapus ppV (pars plana vitrectomia) során, de az így végezhető ún. „core” vitrectomia legtöbbször elegendő az üvegtesti homályok teljes eltávolítására. Egyes szerzők szerint ennél a műtétnél nagyobb az endophthalmitis rizikója és hátsó rhexis mellett az ideghártya-leválás valószínűsége is (3).

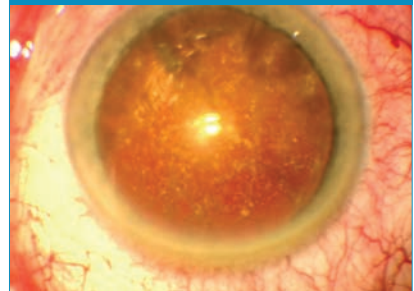
Kontraindikált a kombinált (egy ülésben végzett) műtét, ha UH B-scan alapján a hátsó üvegtesti leválás nem teljes és ezért fennáll a trakció veszélye. Nem javasolt a kombinált műtét diabéteszes retinopathia esetén sem, illetve, ha ideghártya-leválásra van gyanúnk. Ezekben az esetekben inkább két ülésben javasolt a műtét (phacoemulsificatio hátsó csarnok műlencse-beültetéssel, majd pars plana vitrectomia).

ESETISMERTETÉS

A 88 éves, jó általános állapotú, bal szemén atrófiás macula és glaukómás papilla excavatio miatt kb. 15 éve monocusus nőbeteg jobb szemén katarakta mellett masszív asteroid hyalosis is rontotta a látásélességet (1. ábra), a szemfenéki státus és az esetleges kezelés szükségességének megítélését, emiatt az említett kombinált műtétet végeztük.

A műtét helyi (csepp) érzéstelenítésben zajlott. Egyszer használatos késsel 2,8 mm-es „clear cornea” sebészítést, majd az elülső tok meg-

1. ábra: Jelentős asteroid hyalosis, ami a szemfenék vizsgálatát megakadályozza



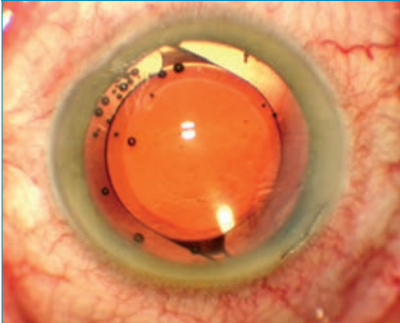
festését (Vision Blue, DORC International Company) követően a szokásos módon csipesszel elkészítettük az elülső capsulorhexist. Phacoemulsificatio és irrigálás aspirálás után a hátsó tokon centrálisan körkörös, de az elülsőnél jóval kisebb capsulorhexist készítettünk csipesszel, majd izomhoroggal a sclerát is bedomborítva elülső vitrectomiával eltávolítottuk az üvegtesti asteroid hyalosis (2. ábra). Ezután az egytestű, összehajtható, (sárga színű) hidrofób akril műlencsét „in-the-bag” ültettük, sikeresen helyére igazítottuk. Az OVD-t az elülső csarnokból eltávolítottuk és szintén az elülső csarnokba 1 mg/0,1 ml cefuroximot adtunk. A műtét végén mind az elülső, mind a hátsó rhexis jól látszott, az elülső rhexis körbevette a műlencse szélét, a hátsó rhexis pedig jól láthatóan az optika mögött helyezkedett el centrálisan, tehát a lencse biztosan a helyén volt (3. ábra).

A zavartalan lefolyású műtét után betegünk látásélessége sajnos nem javult. Látóélesség az operált jobb

2. ábra: Elülső („core”) vitrectomia a hátsó capsulorhexisen keresztül



3. ábra: Hátsó csarnok műlencse a lencsetokban („in-the-bag”). Jól látszik az elülső (CCC) és a hátsó (PCCC) capsulorhexis is. A jó vörös visszfény az üvegtesti tér tisztasága mellett szól



szemen kézmozgás látás maradt. A katarakta és asteroid hyalosis eltávolításával a szemfenék vizsgálhatóvá vált: a másik szemhez hasonlóan ezen a szemén is heges macula, előrehaladott stádiumú

4. ábra: Posztoperatív szemfenéki fotó. A funduselváltozás (AMD) a tiszta üvegtest mellett jól vizsgálható, dokumentálható. A látóélesség a műtét után nem javult, amit a szemfenéki kép magyaráz



AMD igazolódott, melyet szemfenéki fotó készítésével (4. ábra) és macula OCT-vel is dokumentáltunk. Emiatt sajnos látásjavulást nem várhatunk a későbbiekben sem.

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt 2 évben 10 hasonló kombinált műtétet végeztünk a PTE Szemészeti Klinikán, közülük a legtöbbet részletesen elemeztük. Ismertetett esetünkben eddigi kedvező tapasztalataink alapján javasoltuk a kombinált műtét elvégzését a monocus betegnél.

A fenti kombinált műtét végzését javasoljuk azokban az esetekben, amikor a katarakta mellett az üvegtesti borúság szubjektív panaszt is okoz, illetve amikor a szemfenék állapotának megítélését és az esetleges elváltozás (pl. AMD, diabéteszes retinopathia, melanoma malignum) kezelését az üvegtesti borúság gátolja.

A megfelelő indikáció, az alapos betegtájékoztató és a gondos műtét alapvetően fontos, mindezek megléte esetén, ha a szemfenéki státusz lehetővé teszi, jó posztoperatív eredmények érhetőek el (2, 5).

IRODALOM

1. Alwitary A, Chen H, Wigfall S. Optometrists' examination and referral practices for patients presenting with flashes and floaters. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002 May; 22 (3): 183–8.
2. Gimbel HV. Endophthalmitis: immediate management using posterior capsulorhexis and anterior vitrectomy through reopened cataract surgery incision. *J Cataract Refract Surg* 1997 Jan-Feb; 23(1): 27–31.
3. Goldshmidt C, Burton T, McMullen T. Floaterectomy Versus Conventional Pars Plana Vitrectomy For Vitreous Floaters. *Digital Journal of Ophthalmology* 2007 July; 13 (2).
4. Grigorian AP, Grigorian F. Biometry in patientst with cataract and synchisis scintillans. *Oftalmologia* 2005; 49 (1): 46–9.
5. Liu X, Li M, Cheng B, et al. Phacoemulsification combined with posterior capsulorhexis and anterior vitrectomy in the management of malignant glaucoma in phakic eyes. *Acta Ophthalmol* 2013 Nov; 91(7): 660–5.
6. Mossa F, Delaney YM, Rosen PH, et al. Floaterectomy: combined phacoemulsification and deep anterior vitrectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002 Apr; 28(4): 589–92.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Kovács Judit, 7624 Pécs, Nyár u. 8.
E-mail: dkovacsjudit@gmail.com

Salzmann-féle noduláris degeneráció

TÓTH GÁBOR¹, SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ¹, TÓTH JEANETTE², BERTHOLD SEITZ³,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT¹, SZENTMÁRY NÓRA^{1,3}

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Tímár József egyetemi tanár)

³Saarvidéki Egyetem, Szemészeti Klinika, Homburg/Saar, Németország
(Igazgató: Prof. Dr. Berthold Seitz egyetemi tanár)

Célkitűzés: A Salzmann-féle noduláris degenerációról való ismereteink összefoglalása, beleértve a kórkép epidemiológiáját, etiológiáját, klinikumát, patológiáját és kezelését.

Módszer: A Salzmann-féle noduláris degenerációval kapcsolatos közlemények áttekintése a szerzők néhány saját esetének illusztrálásával, amelyek alapján a szerzők olyan összefoglaló írást szeretnének közzé tenni, amely híven tükrözi mai ismereteinket a Salzmann-féle noduláris degenerációról.

Eredmények: Salzmann-féle noduláris degeneráció kialakulásának pontos oka jelenleg sem ismert. Jellemzően korábbi krónikus szemfelszíni gyulladást követően, középkorú nőkben jelenik meg. A kórkép ismerete és felismerése a megfelelő konzervatív és sebészi kezelés melletti kedvező látóélességbeli prognózis miatt fontos.

Következtetések: Javasolt a Salzmann-csomók szuperficiális keratectomiával történő eltávolítása, esetlegesen fototerápiás keratectomiával (PTK) kombinálva. A perforáló keratoplasztikának (PKP) nincsen előnye a szuperficiális keratectomiával szemben ebben a kórképben.

Salzmann nodular degeneration

Purpose: To summarize the epidemiology, etiology, clinical characteristics, pathology and therapy of Salzmann nodular degeneration (SND).

Methods: Pubmed review of publications on Salzmann nodular degeneration, illustrated with some pictures of the authors, in order to summarize and describe up-to-date knowledge on this corneal disease.

Results: Etiology of Salzmann nodular degeneration remains unknown. It appears typically among middle-aged women, after chronic ocular surface inflammation. In case of early and adequate diagnosis, using appropriate conservative and surgical treatment it has an excellent visual prognosis for the patients.

Conclusions: As a first treatment of choice, superficial keratectomy should be performed, in some cases in combination with phototherapeutic keratectomy (PTK). Penetrating keratoplasty has no advantages compared to superficial keratectomy in these patients.

KULCSSZAVAK

Salzmann-féle noduláris degeneráció; szaruhártya degeneráció, astigmia

KEYWORDS

Salzmann nodular degeneration, corneal degeneration, astigmatism

BEVEZETÉS

Fuchs (13) 1901-ben esettanulmányt készített egy 27 éves férfiről kétoldali, kékesfehér multiplex szaruhártya-léziókkal, azonban a találtakat nem jelölte meg külön klinikai enti-

tásként. Feltehetően az általa leírt eset lehetett az első irodalmi leírása a Salzmann-féle noduláris degenerációnak. Maximilian Salzmann (34) osztrák szemorvos 1925-ben írta le először a később róla elnevezett

kórképet (Salzmann-féle noduláris degeneráció – SND), amely az általa vizsgált betegeknél korábbi szemfelszíni gyulladást (phlyctenulosis, trachoma) követően, szekunder módon alakult ki.

DEFINÍCIÓ

A legújabb magyar Szemészet tankönyv a Salzmann-féle noduláris degenerációt Salzmann-degenerációként, illetve degeneratio corneae nodularisként említi. „A cornea szekunder degenerációja”-ként definiálja, „amelynek oka a corneában lejátszódott, gyakran recidivált, gyulladásos folyamat. Jellemzője: csomó formájú homályok jelenléte a cornea stromájában, amelyekben hialinlerakódás figyelhető meg. Bőven erezett, felületes és mély erek egyaránt előfordulnak” (41).

Nemrégiben a perifériás hipertrófiás szubepitheliális szaruhártya-degenerációt (16, 20, 21) és annak egy altípusát, kétoldali nasalis és temporalis cornealis elváltozásokkal (35) új szaruhártya-entitásként írták le, amely azonban kísértetiesen hasonlít, illetve a leírás alapján megegyezik az SND-vel (10). 2013-ban *Gore és szerzőtársai* (16) jelentettek meg egy közleményt, amelyben definiálják és leírják a perifériás hipertrófiás szubepitheliális szaruhártya-degenerációt (PHSCD). A közlemény szerint a PHSCD kétoldali, idiopathiás, perifériás cornealézió. Véleményük szerint ezzel szemben az SND egyoldali, perifériás, noduláris lézió és krónikus szemfelszíni gyulladást követően alakul ki.

DEGENERÁCIÓ VAGY DISZTRÓFIA?

Salzmann az SND-t leíró első közlemény címének az „Über eine Abart der knötchenförmigen Hornhaut-Dystrophie” címet adta. Mindemellett *Maximilian Salzmann* közleményének szövegében helyenként a degeneráció, helyenként a disztrófia megnevezést használta (34, 40). A szerzők a *Salzmann* által leírt szaruhártya-elváltozást szintén Salzmann-féle noduláris degenerációként definiálták.

Az SND megnevezés a nemzetközi szakirodalomban először a *Duke-Elder* által szerkesztett, 1965-ös „System of Ophthalmology”-ban jelent meg, itt degenerációként szerepel (8).

Arról hogy a *Salzmann* által leírt szaruhártya-kórkép degeneráció vagy disztrófia, időszakonként napjainkban is vita zajlik.

Szaruhártya-disztrófiának nevezük a cornea többnyire kétoldali, progrediáló, örökletes, nem gyulladásos eredetű szaruhártya-homályát (33). A Szemészet tankönyv szerint degenerációnak nevezzük azokat az életműködés csökkenésével járó folyamatokat, ahol a sejtek és a szövetek regresszív strukturális elváltozásai következnek be (41).

Sundmacher megvizsgálta *Salzmann* eredeti közleményét, amelyből látható, hogy az általa leírt entitás először egyoldali, azonban, ha az utánkövetés elég hosszú, akkor a betegség kétoldalivá válik (5, 10, 40). Az SND lassan, asszimmetrikusan progrediál és az esetek 80%-ában kétoldali (44). *Sundmacher* közleménye szerint ezért Salzmann-disztrófiáról és nem degenerációról kell, hogy beszéljünk.

Sundmacher disztrófia melletti érvelésével ellentmond, hogy az SND öröklődését eddig nem tudták kimutatni, illetve, hogy nem mindig kétoldali a megjelenése (40). *Salzmann* szerint a betegség először mindig egyoldali, majd pedig idővel kétoldalivá válik (34). Az első ellenérvet gyengíti, hogy eddig a Fuchs-disztrófiák, vagy epitheliális bazálmembrán-disztrófiák nagy részénél sem sikerült kimutatni családi öröklődést (40), illetve szintén az első ellenérvet gyengíti, hogy korábban

autoszomális domináns öröklődésmenetű SND-t bemutató közlemények jelentek meg (30, 37).

DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKA

Az elmúlt évtizedekben született közleményekben már nem szerepelnek az SND etiológiájában korábban klasszikusnak tartott phlyctenulosis és trachoma etiológiai tényezőként, részben mivel a TBC-s megbetegedések száma Európában lényegesen csökkent (a phlyctenulosis a 20. század elején, a TBC-ferőtőzést követően kialakuló késői túlérzékenységi reakció gyakori következménye volt), a trachoma pedig mostanra eltűnt. Még fontosabb, az a ma már ismert tény, hogy a TBC és trachoma okozta keratoconjunctivitisek, illetve szaruhártya-gyulladások a szaruhártya-stromában hagynak hegeket, amelyek nem a Bowmann-membrán felett helyezkednek el (2, 3).

A korábbi irodalomban az SND és a phlyctenulosis, illetve trachomás hegek fogalma gyakran összemósított.

EPIDEMIOLÓGIA

Az SND ritka előfordulása miatt kevés az irodalomban fellelhető nagy esetszámot feldolgozó közlemények száma (1. táblázat). Leggyakrabban kaukázusi nők között (17) fordul elő. Az életkorra vonatkozó adatok nem egységesek, a meg-

1. táblázat: Jelentősebb közleményekben szereplő epidemiológiai adatok (n.n. – csak azokról a szemekről számol be a közlemény, amelyeken szuperficiális keratectomiát végeztek)

Szerzők	Folyóirat	Eset-szám (fő)	Kétoldali	Nemek	Átlagéletkor (év)
Salzmann	Ztschr A. (1925)	23	21,7%	78,3% nő	15–20 és 45–55 között
Bowers et al.	JCRS (2003)	25	n.n.	69% nő	62
Das et al.	Cornea (2005)	23	52%	60,1% nő	43
Farjo et al.	Cornea (2006)	93	63,4%	89,2% nő	54,3
Graue-Hernández et al.	Cornea (2010)	108	72%	72,2% nő	60,8

jelent közlemények szerint leggyakrabban középkorúakban fordul elő. *Salzmann* (34) az eredeti közleményében 23 páciens vizsgálta; 18 nőt és 5 férfit. A legtöbb beteg vagy 15–30, vagy 45–55 év közötti életkor tartományban volt. *Bowers* (4) 26 páciens vizsgáló tanulmányában 18 nő- és 8 férfi beteg szerepelt, átlagos életkoruk 62 év (28–82) volt. *Das* (7) 23 beteg 35 szemét vizsgálta (14 nő és 9 férfi), ebben a betegcsoportban az átlagéletkor 43 év volt. *Farjo* (11) 2006-os tanulmányában már jóval több, 93 páciens 152 szemét vizsgálta, ennek 89,2%-a volt nő (83 páciens), átlagos életkoruk pedig 54,3 év (11–82) volt. *Graue–Hernández* (17) még több, 108 beteg 180 szemét vonta be tanulmányába, amelynek 72,2%-a (79 fő) nő volt, az átlagéletkoruk pedig 60,8 év (13–92).

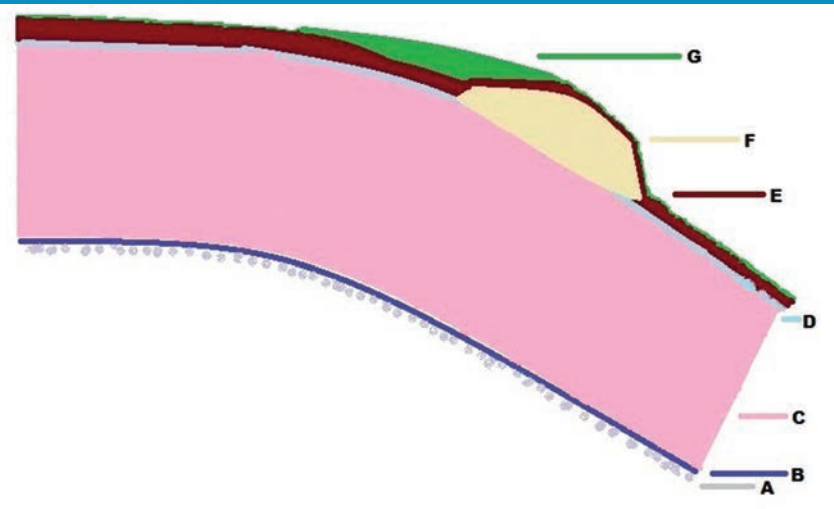
ETIOLÓGIA

A kórkép etiológiája nem egyértelmű. Egyes szerzők az esetek többségét krónikus szemfelszíni gyulladással hozzák összefüggésbe, míg mások idiopathiás eredetűnek vélik.

Salzmann leírása szerint az általa vizsgált SND-s szemek klinikai megjelenése hasonlít a korábban szemfelszíni gyulladáson átesett szemek állapotához. Ugyanakkor az általa vizsgált 23 eset egyikén sem írt le a vizsgálati időpontokban florid gyulladást (40).

Az SND-s páciensek szemészeti anamnézisben leggyakrabban előforduló társbetegségek (2. táblázat)

1. ábra: Salzmann-féle noduláris degeneráció sematikus ábrázolása. A: Endothelsejtek B: Descemet-membrán C: Stroma D: Bowman-membrán, amely a nodulus alatt feltöredezett, destruálódott F: Salzmann nodulus, felette az epithelréteg E: Elvékonyodott G: Perifériás csomók környezetében meggyűlő könnyfilm torzító hatására hyperopizáció és irreguláris astigmia alakulhat ki. [A szerző saját rajza]



és szemészeti előzmények *Graue–Hernández* tanulmánya (17) szerint a Meibom-mirigy-diszfunkció (41,7%), száraz szem (36,1%), kontaktlencse-viselés (30,5%), korábbi szemészeti műtét (27,8%) és rosacea (21,7%). *Farjo* (11) felmérésében 54,6%-ban Meibom-mirigy-diszfunkciót, 34,2%-ban korábbi kontaktlencse-viselést, 33,6%-ban szaruhártya-neovaszkularizációt, 13,2%-ban epitheliális bazálmembrán-disztrófiát, 9,9%-ban szemszárazságot és 9,9%-ban pterygiumot találtak. Más tanulmányok az SND etiológiájában említnek még Thygeson-féle felszínes pontszerű kera-

topathiát („Thygeson superficial punctate epitheliopathy”), kanyarót, keratitis vernalist, filamentosus keratitist és krónikus uveitist opacitas zonularisszal (1, 44, 45), szemfelszíni gyulladással járó etiológiai tényezőként.

Egyes elképzelések szerint az SND kialakulásában a nemi hormonok is fontos szerepet játszhatnak. Az androgén deficiencia Meibom-mirigy-diszfunkcióhoz vezethet, amely a leggyakrabban előforduló társbetegség az SND-s páciensekben (27, 39).

Mindemellett, szaruhártyaműtétet és Bowman-membránt érintő cornealis sérüléseket követően kialakult SND-ról is jelentek meg közlemények, amelyek PRK (31) és LASIK-műtétet (24, 43), radiális keratotómiát (12), illetve perforáló ketatoplasztikát követően kialakuló SND-ról számoltak be (14).

Ugyanakkor nem bizonyított, hogy a fent leírt társbetegségek az SND etiológiájában oki szerepet töltenek be. Az SND ritka előfordulása és a deskriptív statisztikákat igen, kontrollcsoportokat nem használó tanulmányok megtevesztők lehet-

2. táblázat: Jelentősebb közleményekben szereplő társbetegségek és etiológiai tényezők

Leggyakoribb társbetegségek és etiológiai tényezők	Graue–Hernández 2010	Leggyakoribb társbetegségek és etiológiai tényezők	Farjo 2006
Meibom-mirigy-diszfunkció	41,7%	Meibom-mirigy-diszfunkció	54,6%
Szemszárazság	36,1%	Szaruhártya-neovaszkularizáció	33,6%
Kontaktlencse-viselés	30,5%	Kontaktlencse-viselés	34,2%
Korábbi szemészeti műtét	27,8%	Bazálmembrán-disztrófia	13,2%
Rosacea	21,7%	Szemszárazság	9,9%

nek, hiszen elképzelhető, hogy a kimutatott társbetegségek csak koincidenenciák (11).

KLINIKAI KÉP, TÜNETEK

Az SND egy általában szemfelszíni gyulladásokat követően kialakuló, progrediáló, degeneratív szaruhártya-betegség, amely szoliter, vagy

multiplex, fehéres, a szaruhártya felszínéből előemelkedő szubepitheliális csomók alakjában jelenik meg (2. A, 3. A ábra). A klinikai diagnózis réslámpás vizsgálattal felállítható. A nodulusok elhelyezkedése gyakrabban perifériás, de helyzetük centrális is lehet. A csomók száma eltérő (általában 1–8), idővel

konfluálhatnak (7, 17). A tipikus nodulus átmérője a leírások szerint 1 és 2 mm között van (26). *Wood* megfigyelte, hogy a korábban szemfelszíni gyulladással kezelt betegek esetében a csomó jellemzően a szaruhártya alsó, vagy felső részén van (45). *Farjo* megfigyelése szerint kontaktlencse-viselőknél a csomó 3 és 9 óra körül jelenik meg (11). A léziók környezetében cornealis szubepitheliális homályok, pannus, vaslerakódás vagy felszínes érújdonképződés alakulhat ki. Az elváltozás eleinte általában panaszt sem okoz. A betegség progressziójával a betegek leggyakrabban az irreguláris astigmia okozta látásromlás, a könnyfilm egyenetlensége okozta idegentest-érzés, fotóphóbia miatt keresik fel a szemészeti rendelőt (7).

Az irreguláris astigmia kialakításában fontos szerepet játszik a perifériás csomók környezetében meggyűlő asszimmetrikus könnyfilm-torzító hatása (1. ábra) (29). A perifériás nodulus- és hegeképződés a szaruhártya centrális részének optikai lelapulásához, a perifériás rész meredekebbé válásához és így a fénytörés hyperopiás irányba való eltolódásához vezet. Az SND az érintett szaruhártya-felület nagyságától függően, kvadránsenként 0,38 D-val növelheti a corneális astigmatiát (17).

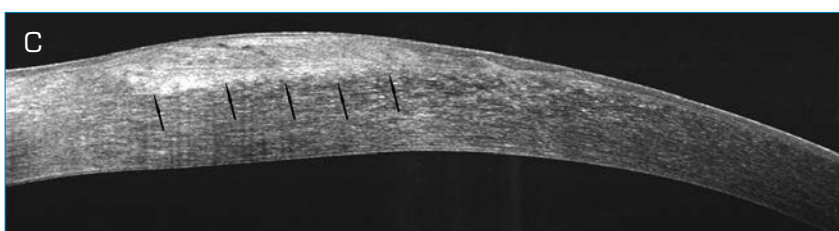
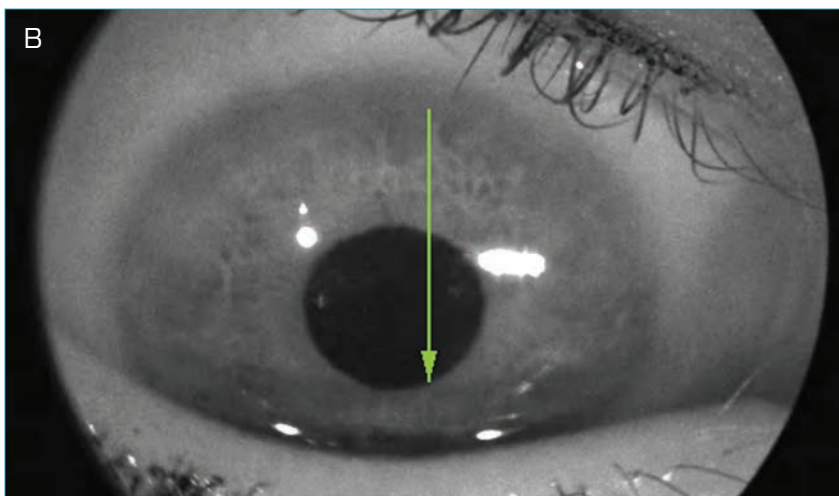
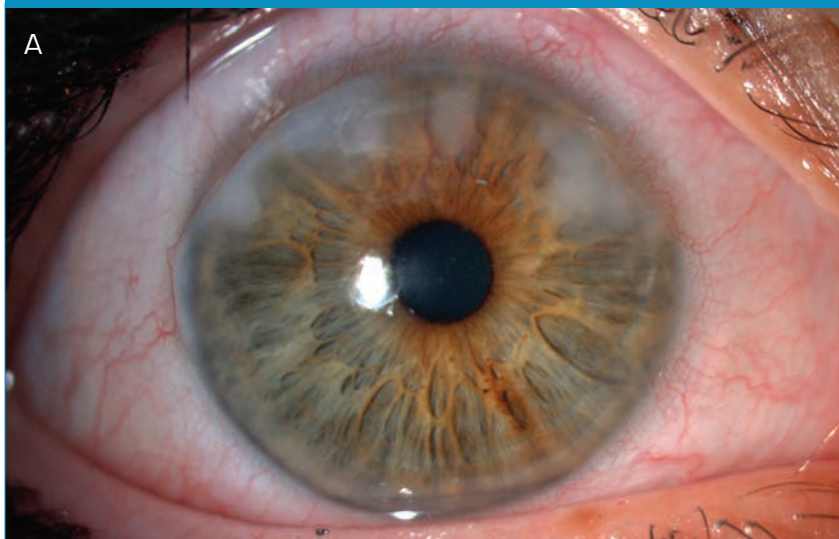
PATOLÓGIA

Hisztopatológia

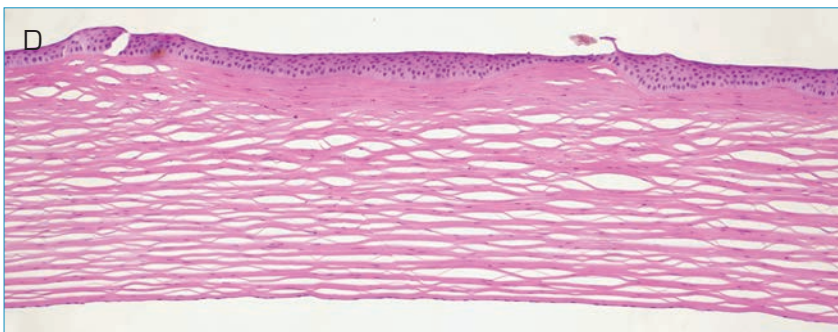
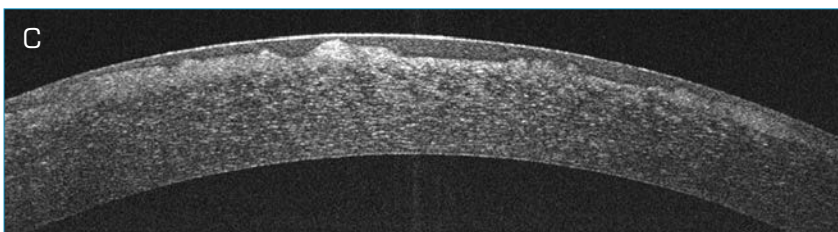
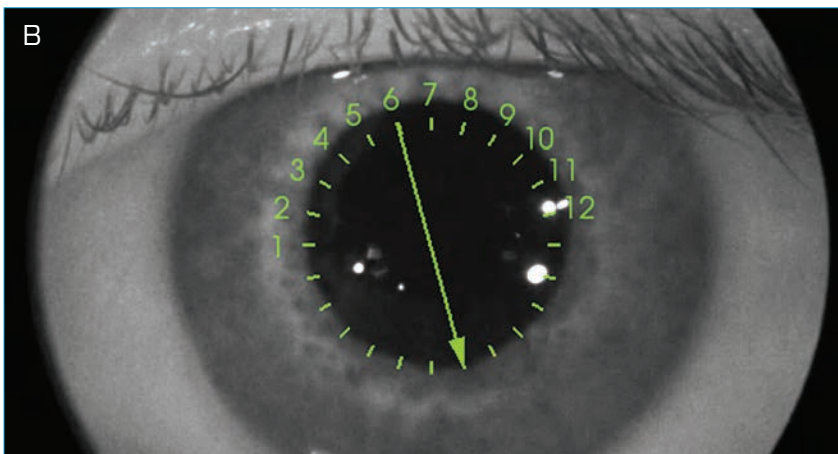
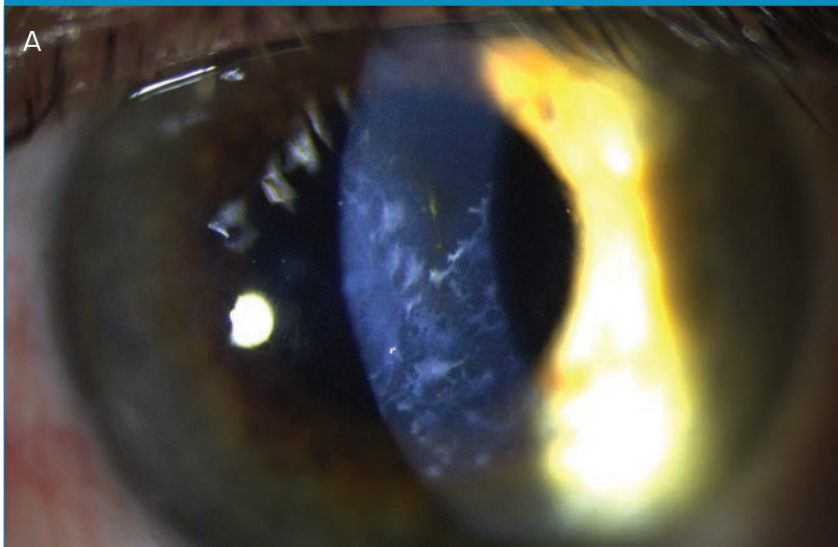
Az elvékonyodott epithel és a feltöredezett Bowman-membrán között elhelyezkedő keloid-szerű nodulusok extracelluláris mátrixból és rendezetlen kollagén rostokból állnak (3. D ábra). Az elváltozás következtében a Bowman-membrán helyenként kirágottá válhat, illetve széteshet (18).

Stone (38) a nodulus feletti hámsejtekben megnövekedett Matrik Metalloproteáz-2 (MMP-2) expressziót talált. Elképzelése szerint a krónikus szemfelszíni irritáció sebgyógyulási folyamatokat aktivál, amelynek során megnövekszik az MMP-2 expresszió a keratocytákban, ez pedig elősegítheti a Bow-

2. ábra: A: idiopathias eredetű Salzmann-féle noduláris degeneráció klinikai képe. B: a szaruhártya azon átmetszeti síkját mutatja, ahol a C OCT felvételen a Bowman-membrán és az epithel réteg közötti Salzmann-csomó (nyílak) látható



3. ábra: A: fotorefraktív keratectomiát (PRK) követően kialakult Salzmann-féle nodularis degeneráció klinikai képe, B, C: OCT képe az átmetszeti sík jelölésével, D: Haematoxilin-eozin festéssel készült szövettani metszete, hozzávetőlegesen ugyanazon metszési síkban



man-membrán enzimatisz szét-
esését, a keratocyták előrefelé mig-
rációját és proliferációját, illetve a
csomó területén az extracelluláris
mátrix feldúsulását.

Ezen elméletet támasztják alá azok a
megfigyelések is, hogy szaruhártya-
műtéteket követően a sebészi bemet-
szések helyén, a Bowman-membrán
mechanikus sérülései mentén SND
alakulhat ki. A csomó felszínes részé-
ben magasabb a fibroblasztok száma,
amely szintén alátámasztja azon el-
méletet, hogy a kiváltó stimulus az
epithel felől indul.

Eberwein (9) az SND-s csomó feletti
epithelium karakterisztikáját vizs-
gálta, és a nodule feletti epithel-
sejtekben jóval nagyobb metaboli-
kus aktivitást talált, mint a cornea
centrumában lévő, érett hámsejtek-
ben. A hámsejtekben beálló válto-
zások valószínűleg fontos szerepet
játszanak a szubepithelialis kolla-
gén képződésben.

In vivo hisztológia

OPTIKAI KOHERENCIA- TOMOGRÁFIA (OCT)

Hurmeric (19) ultranagy felbontású
OCT-vel (felbontóképesség: 3 μm)
vizsgálta az SND-s nodulusokat.
Vizsgálatában intraepitheliális ros-
tos csomókat talált, amelyek pro-
mineáló, fényes fehér depozitu-
mökként ábrázolódtak (2. B, C, 3.
B, C ábra). A csomók felett az epi-
thel-réteg elvékonyodott volt és a
cornea felszíne a csomónak megfe-
lelően előemelkedett. Tizenkét eset-
ből 9-nél a Bowman-membrán in-
takt maradt, a csomók a Bowman-
membrán felett terültek el.
Amennyiben a Bowman-membrán
nem maradt intakt, minden eset-
ben irreguláris stromális heget talál-
tak. *Hurmeric* véleménye szerint az
SND csak előrehaladott állapotban
destruálja a Bowman-membránt.

KONFOKÁLIS MIKROSZKÓPIA

Ku (23) és *Meltendorf* (28) konfo-
kális mikroszkóp segítségével vizs-
gálták az SND-t. Az epithelsejteket
szabálytalan alakúnak és meg-
nyúltak találták. E mellett magas
reflektivitású struktúrák irreguláris

hálózatát írták le, amely véleményük szerint keratocytáknak felelt meg. Ezenkívül láthatóak voltak konfokális mikroszkóp segítségével a csomóban lévő hialin-depozitumok és szabálytalanul rendezett kollagénrendszerek.

A SALZMANN-FÉLE NODULARIS DEGENERÁCIÓ KEZELÉSE, MŰTÉTI LEHETŐSÉGEK

A Salzmann-féle noduláris degeneráció okozta szaruhártya irreguláris száraz szemhez hasonló panaszait műkönyv-készítményekkel enyhíthetjük. Amennyiben az SND enyhe panaszokat okoz (pl. idegentest-érzés) konzervatív kezeléssel (műkönyv, szemgél, szteroid szemcsepp, Meibom-mirigy-diszfunkció esetén szemhéjtoalett és esetenként szisztémás doxycyclin) javulást érhetünk el.

Emellett a száraz szemes panaszok és a leromlott látóélesség gyógyítása kizárólag sebészi úton oldható meg. Spontán gyógyulásról, vagy regresszióról ezideáig nem számoltak be.

A műtétnél a cornealis epithelium és a csomók sebészi eltávolítását végezzük, szuperficiális keratectomia segítségével. Amennyiben a Salzmann-csomók a Bowman-membránt uzurálták, fototerápiás keratectomia (PTK) segítségével és maszkírozó folyadék használatával lehet a Bowman-membrán egyenetlenségeit polírozni. Mitomycin-C-t a PTK során akkor használunk, ha recidívára, illetve posztoperatív szaruhártya-homály (haze) későbbi képződésére van gyanúnk (32, 42). Az MMC egy alkalmas szer, amely a DNS-szintézist gátolja, így csökkentve a recidívák előfordulásának gyakoriságát.

Rendkívül ritka esetekben a Bowman-membránon áttört és a stroma felszínes rétegeit is destruáló Salzmann-csomók esetén elülső lamelláris keratoplasztika (aLKP), illetve esetleg perforáló keratoplasztika is szóba jön.

Farjo (11) tanulmányában 52 hónapos átlagos utánkövetés mellett

vizsgált 56 beteg (60,2%) 103 szeme (67,8%) jól reagált a konzervatív kezelésre. Hatvankét alkalommal kellett 37 beteg (39,8%) 49 szemén (32,2%) sebészi beavatkozást végzi. A leggyakoribb sebészi kezelést indikáló panaszok között szerepelt a látásromlás (85,7%; centrális nodulus, irreguláris astigmatizmus), a diszkomfort érzet (8,2%) és a kontaktlencse-intolerancia (6,1%). Negyvenhétszer (75,8%) végeztek szuperficiális keratectomiát, 14 alkalommal PTK-t (22,6%) és egyetlen (1,6%) esetben aLKP-t. Tizenhárom esetben (8 szuperficiális keratectomia, 4 PTK, 1 aLKP), 6 betegnél (16,2%) történt második beavatkozás recidíva miatt. *Graue-Hernández* (17) 108 beteg 180 szeméről készített tanulmányában 30 páciens 41 szemén végeztek szuperficiális keratectomiát. Huszonhat szem (63,4%) esetében a látásromlás (39%-nál myopiás astigmatizmus), 7 szemnél (17,1%) glare jellegű panaszok, 5 szemnél (12,2%) kontaktlencse-intolerancia és 2 szem esetében (4,9%) idegentest-érzés volt a fő műtéti indikáció. Kilenc betegnél (22%) fejlődött ki recidíva 20,6 hónapos átlagos utánkövetést követően, amelyből 3 beteget ismételtelen megműtöttek. *Maloney* (25) és szerzőtársai 52 szemet kezeltek PTK-val. 1-24 hónap követési időnél 2 esetben fejlődött ki recidíva.

Das (6) 14 beteg 24 szemét vizsgálta, PTK-t követően a látóélesség $0,4 \pm 0,2$ -ről $0,7 \pm 0,3$ -ra javult, az átlagos myopiás eltolódás $1,5 \pm 0,7$ dioptria volt és az átlagos astigmia 1,0 D-ról, 0,7 D-ra változott. *Das* (7) véleménye szerint csak intakt Bowman-membrán esetén szabad önmagában szuperficiális keratectomiát végezni, amennyiben a csomó a membránt már destruálta, a PTK-kezelés elvégzése is javasolt.

Bowers (4) a szuperficiális keratectomiát MMC-kezeléssel kombinálta. Az eljárás során a csomót eltávolította, az elváltozás alapját gyémántkéssel kisimította, majd pedig kétszer tíz másodpercig 0,02%-os MMC-kezelést végzett. A két MMC-kezelés között fiziológiás só-

oldattal átmosást végzett, ezzel elkerülve az MMC lehetséges corneális mellékhatásait. 25 beteg 30 szemén, átlagosan 28 hónapos utánkövetés mellett recidíva nem fordult elő és az átlagos myopiás eltolódás $-0,84$ D volt a műtétet követően.

Khairuddin (22) közleményében a szuperficiális keratectomia PTK-val és MMC-kezeléssel való kombinálásának eredményeiről számolt be. A csomó eltávolítását követően a nodulus alapját PTK-val simára csiszolta, majd 30 másodpercen keresztül 0,02%-os MMC-kezelést végzett. A 10 beteg 8 szemén végzett kezelés átlagos utánkövetése 23 hónap volt, amely során recidívára utaló jelet nem találtak. A kezelést követően a refrakció myopiás irányba tolódott el, a látóélesség átlagosan négy sort javult.

A stroma mélyebb részeit elérő csomó esetén aLKP elvégzése megfontolandó. A PKP-nek emellett, hogy semmilyen előnye nincs a szuperficiális keratectomiával szemben még komoly szövődményei is lehetnek (kilökődés, fertőzés, posztoperatív astigmia, sebruptura). Emiatt SND kezelésére PKP ma már csak rendkívüli esetben javasolt. Jó endothelszám mellett perforáló keratoplasztika nem javasolt (7), PKP-t követően kialakult recidívák-ról azonban már jelent meg közlemény (36).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a Salzmann-féle noduláris degeneráció ismerete, felismerése, az egyszerű kezelés és a kedvező prognózis miatt fontos.

A Salzmann-féle noduláris degeneráció jellemzően korábbi krónikus szemfelszíni gyulladást követően középkorú nőkben jelenik meg. A kórkép etiológiája komplex, felderítéséhez további vizsgálatok szükségesek. Rutinszerű sebészi ellátásában szuperficiális keratectomia PTK-val és recidíva esetén Mitomycin C-vel való kombinációja javasolt, amely a betegek igen nagy elégedettségéhez vezet.

IRODALOM

- Abbott RL, Forster RK. Superficial punctate keratitis of Thygeson associated with scarring and Salzmann's nodular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 296–298.
- Al-Fawaz A, Wagoner MD. Penetrating Keratoplasty for Trachomatous Corneal Scarring. *Cornea* 2008; 27: 129–132.
- Ballentine EJ, Rotbart DC, Takimura Y. Phlyctenulosis. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 459–460.
- Bowers PJ, Jr., Price MO, Zeldes SS, Price FW, Jr. Superficial keratectomy with mitomycin-C for the treatment of Salzmann's nodules. *J Cat Refr Surg* 2003; 29: 1302–1306.
- Chihaia MA, Bohringer D, Eberwein P, Reinhard T. Re: Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration – clinical and histopathological features. *Acta Ophthalmol* 2015; DOI: 10.1111/aos.12712.
- Das S, Langenbacher A, Pogorelov P, Link B, Seitz B. Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann's nodular degeneration. *J Cat Refr Surg* 2005; 31: 1386–1391.
- Das S, Link B, Seitz B. Salzmann's nodular degeneration of the cornea: a review and case series. *Cornea* 2005; 24: 772–777.
- Duke-Elder S. System of Ophthalmology, vol. VIII. Diseases of the outer eye, part 2 Cornea. In: Duke-Elder S, Leigh AG (Hrsg) Salzmann's nodular degeneration. London: Kimpton; 1965. p. 904–907.
- Eberwein P, Hiss S, Auw-Haedrich C, et al. Epithelial marker expression in Salzmann nodular degeneration shows characteristics of limbal transient amplifying cells and alludes to an involvement of the epithelium in its pathogenesis. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 184–189.
- Eberwein P, Reinhard T, Sundmacher R. Re: Gore, et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration: nomenclature, phenotypes, and long-term outcomes (*Ophthalmology* 2013; 120: 892–8). *Ophthalmology* 2014; 121: 23.
- Farjo AA, Halperin GI, Syed N, Sutphin JE, Wagoner MD. Salzmann's nodular corneal degeneration clinical characteristics and surgical outcomes. *Cornea* 2006; 25: 11–15.
- Fong YC, Chuck RS, Stark WJ, McDonnell PJ. Phototherapeutic keratectomy for superficial corneal fibrosis after radial keratotomy. *J Cat Refr Surg* 2000; 26: 616–619.
- Fuchs E. Über knötchenförmige Hornhauttrübung. *Graefes Arch Ophthalmol* 1901; 53: 423–438.
- Gatziofias Z, Hager T, El-Husseiny M, Kozeis N, Seitz B. Salzmann's nodular degeneration on a corneal graft 20 years after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmologie* 2011; 108: 963–965.
- Germundsson J, Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy in Salzmann's nodular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 148–153.
- Gore DM, Iovieno A, Connell BJ, et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration: nomenclature, phenotypes, and long-term outcomes. *Ophthalmology* 2013; 120: 892–898.
- Graue-Hernandez EO, Mannis MJ, Eliasieh K, et al. Salzmann nodular degeneration. *Cornea* 2010; 29: 283–289.
- Hinzpeter EN, Naumann GOH. Hornhaut und Sklera. In: Naumann GOH, editor: *Pathologie des Auges*. Berlin: Springer; 1980. p. 313–407.
- Hurmeric V, Yoo SH, Karp CL, et al. In vivo morphologic characteristics of Salzmann nodular degeneration with ultra-high-resolution optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 248–256.
- Jarventausta PJ, Holopainen JM, Zalentein WN, et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration: characterization, treatment and association with human leucocyte antigen genes. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 71–76.
- Jarventausta PJ, Tervo TM, Kivela T, Holopainen JM. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration – clinical and histopathological features. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 774–782.
- Khaireddin R, Katz T, Baile RB, Richard G, Linke SJ. Superficial keratectomy, PKT, and mitomycin C as a combined treatment option for Salzmann's nodular degeneration: a follow-up of eight eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1211–1215.
- Ku JY, Grupcheva CN, McGhee CN. Microstructural analysis of Salzmann's nodular degeneration by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002; 30: 367–368.
- Lim MC, Chan WK. Salzmann nodular degeneration after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2009; 28: 577–578.
- Maloney RK, Thompson V, Ghiselli G, et al. A prospective multicenter trial of excimer laser phototherapeutic keratectomy for corneal vision loss. The Summit Phototherapeutic Keratectomy Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 149–160.
- Marcon AS, Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy retreatment of anterior basement membrane dystrophy and Salzmann's nodular degeneration with topical mitomycin C. *Cornea* 2002; 21: 828–830.
- Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353–358.
- Meltendorf C, Bühren J, Bug R, Ohrloff C, Kohnen T. Correlation between clinical in vivo confocal microscopic and ex vivo histopathologic findings of Salzmann nodular degeneration. *Cornea* 2006; 25: 734–738.
- Oster JG, Steinert RF, Hogan RN. Reduction of hyperopia associated with manual excision of Salzmann's nodular degeneration. *J Refract Surg* 2001; 17: 466–469.
- Papanikolaou T, Goel S, Jayamanne DG, et al. Familial pattern of Salzmann-type nodular corneal degeneration—a four generation series. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1543.
- Nagy ZZ, Krueger RR, Suveges I. Central bump-like opacity as a complication of high hyperopic photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 636–638.
- Reddy JC, Rapuano CJ, Felipe AF, et al. Quality of vision after excimer laser phototherapeutic keratectomy with intraoperative mitomycin-C for Salzmann nodular degeneration. *Eye Contact Lens* 2014; 40: 213–219.
- Rodrigues MM, Krachmer JH. Recent advances in corneal stromal dystrophies. *Cornea* 1988; 7: 19–29.
- Salzmann M. Über eine Abart der Knötchenförmigen Hornhaut-Dystrophie. *Z Augenheilkd* 1925; 57: 92–99.
- Schräug M, Kusserow C, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Peripheral hypertrophic subepithelial corneal degeneration presenting with bilateral nasal and temporal corneal changes. *Eye* 2015; 29: 88–97.
- Severin M, Kirshhof B. Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 101–104.
- Singer AR, Pahl S, Lang HM, Ruprecht KW. A familial anterior corneal degeneration: clinical aspects, histopathology and differential diagnosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213: 104–107.
- Stone DU, Astley RA, Shaver RP, Chodosh J. Histopathology of Salzmann nodular corneal degeneration. *Cornea* 2008; 27: 148–151.
- Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 211–222.
- Sundmacher R. Salzmann's nodular degeneration. Mostly an epithelial corneal dystrophy. *Ophthalmologie* 2012; 109: 389–403.
- Süveges I. A szaruhártya (cornea) betegségei. In: Süveges I, ed. *Szemészet* 4th ed. Budapest: Medicina; 2015. p. 119–150.
- Teus MA, de Benito-Llopis L, Alio JL. Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 487–502.
- VanderBeek BL, Silverman RH, Starr CE. Bilateral Salzmann-like nodular corneal degeneration after laser in situ keratomileusis imaged with anterior segment optical coherence tomography and high-frequency ultrasound bio-microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 785–787.
- Vannas A, Hogan MJ, Wood I. Salzmann's nodular degeneration of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 211–219.
- Wood TO. Salzmann's nodular degeneration. *Cornea* 1990; 9: 17–22.

Az ultraszéles látószögű pásztázó oftalmoszkóp összehasonlítása az ETDRS 7-mezős standard fotóival diabéteszes retinopathiában

RESCH MIKLÓS¹, SUBIRAS XAVIER RODRIGUEZ^{2,3,*}, LUKÁCS REGINA^{1,4},
SALINAS CECILIA³, CORCOSTEGUI BORJA³, NAGY ZOLTÁN ZSOLT¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest (Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Szemészeti Klinika, Uniklinik Köln, Németország (Igazgató: Prof. Dr. Cursiefen Claus egyetemi tanár)

³Szemészeti Mikrosebészeti Intézet – Institute of Ocular Microsurgery, Barcelona, Spanyolország (Igazgató: Prof. Dr. Corcostegui Borja egyetemi tanár)

⁴Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, Szemészeti osztály, Székesfehérvár (Osztályvezető főorvos: Dr. Tóth Jenő)

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja az ultraszéles látószögű pásztázó oftalmoszkóp, az Optomap készülék erősségeinek és gyengeségeinek felderítése volt diabéteszes retinopathiás betegek vizsgálatán keresztül, az ETDRS 7-mezős standard 30 fokos felvételeivel összehasonlítva.

Betegek és módszerek: A vizsgálatba 10, korábban már valamilyen szemészeti kezelésen átesett diabéteszes retinopathiás beteget (17 szem) válogattunk be, 3 vizsgáló egymástól függetlenül értékelte a felvételeket (Optomap, illetve ETDRS 7-mezős standard). Elbírálták a diabéteszes retinopathia típusát (proliferatív vagy nonproliferatív), súlyosságát, valamint a korábbi szemfenéki lézerkezelés jellegét.

Eredmények: Az Optomap szenzitivitása 87%-nak, a specificitása 86%-nak bizonyult a 7-mezős standard felvételekkel összehasonlítva. Összehasonlítva a vizsgálók eredményeit, összesen 4 vizsgált paraméter (intraretinális vérzések, kvadránsok száma, ahol intraretinális vérzés van, preretinális vérzések, korábbi lézerkezelés nagy hegei) esetében találtunk szignifikáns különbséget, ezek azonban minden esetben a vizsgálók eltérő értékelésének, nem a különböző módszerek voltak köszönhetőek.

Következtetések: Az Optomap a diabéteszes retinopathia diagnózisában szenzitívnek és specifikusnak bizonyult, valamint egyenértékűnek a hagyományos 7-mezős standard felvételekkel.

Comparison of ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy and standard ETDRS 7 fields fundus photography in diabetic retinopathy

Purpose: To compare the ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy, the Optomap with the ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 7-field standard field fundus photographs, and to investigate the strengths and weaknesses of the device in people suffering from diabetic retinopathy.

Patients and methods: Ten people (17 eyes) were included in the study all of them had previous history of ophthalmic treatment. Three independent raters graded images (Optomap, and ETDRS 7-field fundus photographs) to determine the type (proliferative or nonproliferative) and severity of diabetic retinopathy, and to rate laser treatment used prior to this study.

Results: The sensitivity and specificity of the Optomap were 87% and 86% respectively compared with 7-field fundus photographs. Comparing the raters' results we found four variables (intraretinal haemorrhage, intraretinal haemorrhage quadrant number, preretinal haemorrhage presence, big hits of laser in photocoagulation) that seemed to have statistical difference between them. These differences in all cases were established due to the raters.

Conclusions: The Optomap seemed to be sensitive and specific in diagnosing of diabetic retinopathy and at least equal to the gold standard, the 7 standard fields of the ETDRS.

KULCSSZAVAK

ultraszéles látószögű pásztázó oftalmoszkóp, Optomap, ETDRS 7-mezős standard, diabéteszes retinopathia

KEYWORDS

ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy, ETDRS 7-standard field photographs, diabetic retinopathy

*A közlemény Xavier Subiras Rodriguez szakdolgozata adatainak felhasználásával készült.

^aa szerző a vizsgálat idején VI. éves hallgató a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán.

A WHO adatai alapján 2014-ben a felnőtt lakosság (18 év feletti) 9%-a szenvedett diabéteszben világszerre (14). A diabéteszes betegek 34,6%-ánál diagnosztizálható valamilyen fokú diabéteszes retinopathia (ez világszerre körülbelül 93 millió embert jelent), ezen belül a két látást veszélyeztető komplikáció, a proliferatív diabéteszes retinopathia, illetve a maculaödémában gyakorisága 7% és 6,8% (15). *Schneider és munkatársai* (10) 2002-ben nyert magyarországi adatokat dolgoztak fel, melyek alapján a diabéteszes betegek 60%-ánál állt fenn diabéteszes retinopathia, és ennek következtében 7%-uk vakult meg. Egy 2013-ban megjelent közlemény (7) szerint szintén Magyarországon a három leggyakoribb vaksági ok között harmadikként szerepelt a diabéteszes retinopathia, amely a fejlett országokban találtakal nagyrészt megegyezik. A diabéteszesek látásvesztésének a leggyakoribb oka a diabéteszes maculaödéma, szerencsére ennek mind a diagnosztikai, mind a terápiás lehetőségei jelentősen bővültek az utóbbi években (9). A fenti adatok tükrében egyre nagyobb jelentőséget kap a betegek szűrése, hiszen a diabéteszes retinopathia a korai stádiumokban még kezelhető. A betegek nagy száma miatt a telemedicina is jelentős, amely során jó minőségű felvételek készítésével a szűrés távolról is megvalósítható (11, 16). *Fiedler O és munkatársai* (3) digitális nem midriatikus 45 fokos funduskamerával olyan diabéteszes betegek szemfenéki felvételeit elemezték, akiknél képek nem szemészeti intézményben készültek, hanem belgyógyászati osztályon. Ők is arra a következtetésre jutottak, hogy a telemedicinális fundusvizsgálat alkalmas a szemfenéki eltérések vizsgálatára, szűrőként jól alkalmazható.

Az Optomap egy pásztázó oftalmoszkóp ultraszéles látószöggel, kettő vagy három különböző hullámhosszú lézertény alkalmazásával, amellyel a szemfenék kb. 200

fokban vizualizálható a fundus nagy részét láthatóvá téve. Mindez a másodperc tört része alatt, a standard ETDRS-felvételeknél szignifikánsan gyorsabban, pupillatágítás nélkül kivitelezhető (12). Mivel a készülék zöld és közel infravörös fényt is kibocsát, képes a retina különböző rétegeinek vizsgálatára, ezzel információt nyújtva a szűrő változtatásával az ideghártya különböző speciális lokalizációban elhelyezkedő patológiás elváltozásairól. A Moorfields képelemző centrumában is egyre gyakrabban alkalmazzák az Optomap kamerát. A fenti tulajdonságának köszönhetően alkalmasnak bizonyult például a rosszindulatú chorioidális elváltozások benignus elváltozásoktól való elkülönítésére igen nagyfokú diagnosztikus pontossággal (6). Az Optomap az elülső struktúrák vizsgálatában is sikeresnek bizonyult (2). Jelen vizsgálatunk célja az Optomap készülék erősségeinek és gyengeségeinek felderítése volt diabéteszes retinopathiás betegek vizsgálatán keresztül, az ETDRS 7-mezős standard 30 fokos felvételeivel összehasonlítva.

MÓDSZEREK

Az egy centrumban végzett, de két helyen kiértékelte tanulmányban diabéteszes retinopathiában szenvedő, korábban már valamilyen szemészeti kezeléssel átesett betegeket vizsgáltunk. A vizsgálatban Optomap 200Tx-szel készült felvételeket vetettük össze az ETDRS 7-mezős standard felvételeivel (1. ábra), a felvételek a barcelonai Szemészeti Mikrosebészeti Intézetben (IMO) készültek. Eredetileg 10 beteget (17 szem) válogattunk be a vizsgálatba, végül azok a betegek vehettek részt benne, akiknek életkora 18 és 75 év között volt, aktuálisan 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedtek és inzulinterápiában részesültek, diabéteszes retinopathia (nonproliferatív vagy proliferatív) igazolódott náluk, amely a szemfenéki kép alapján egyértelműen diagnosztizálható

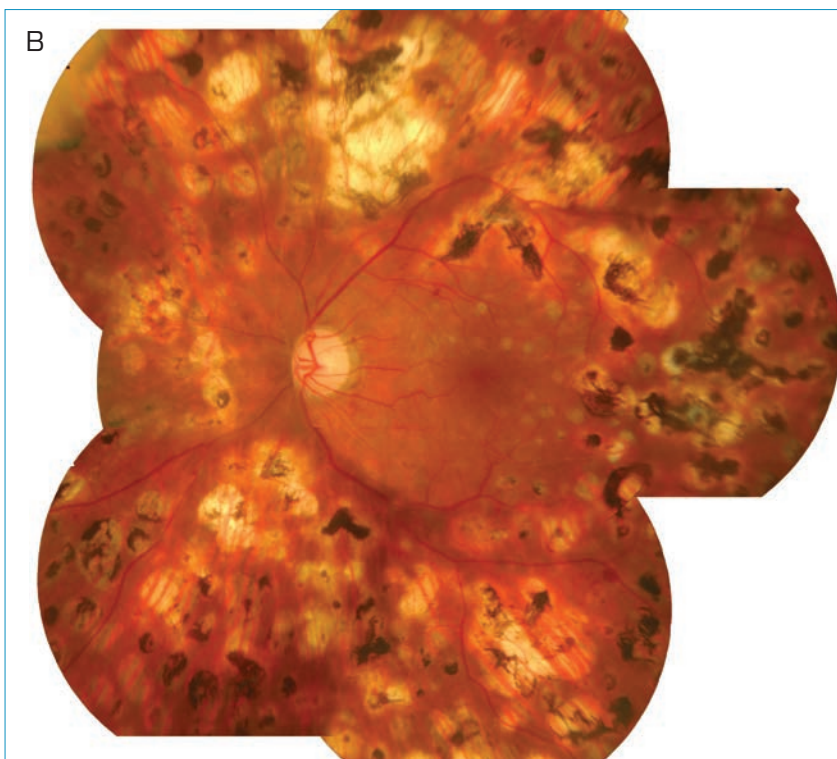
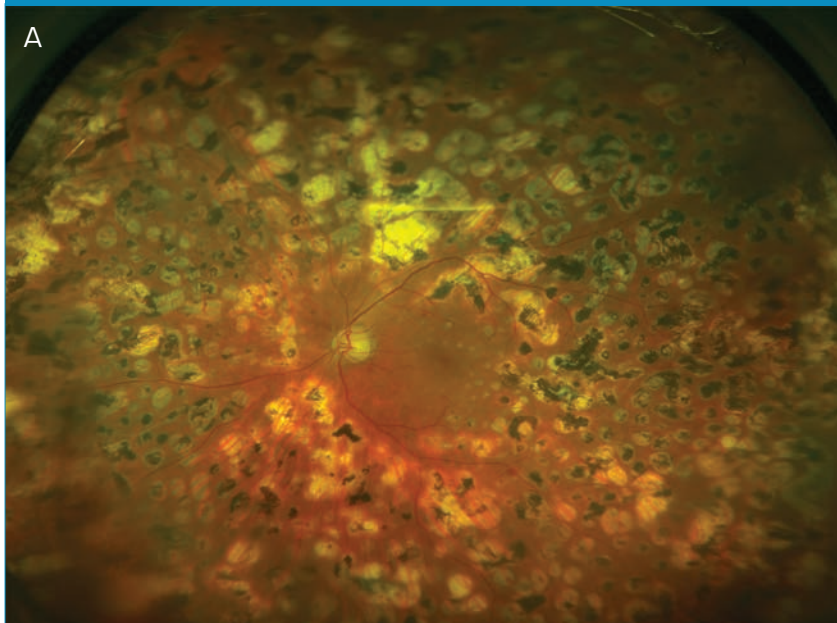
volt, és végül mindkét fent említett módszerrel (Optomap, ETDRS 7-mezős standardja) értékelhető képet lehetett készíteni. Két beteg 3 szeméről készült felvételeit kizártuk az elemzésből, mert nem feleltek meg a fenti kritériumoknak: az egyik beteg előrehaladott időskori maculadegenerációban szenvedett a diabéteszes retinopathiának minimális látható jeleivel, a másik betegnél az elkészült kép minősége nem felelt meg a követelményeknek.

A szemfenéki felvételek készítése mindkét módszernél a szemrés feltárással történt. A képeket random módon számoztuk, hogy az értékelésnél ne lehessen tudni, mely felvételek készültek ugyanarról a szemről. A 7-mezős felvételekből készült montázs Photoshop CS6-tal (Adobe Photoshop Extended verzió, Adobe System Inc., 2012) készült. A felvételeket a betegek ismerete nélkül három retinabetegekben tapasztalattal rendelkező orvos egymástól függetlenül elemezte (CB és SC Barcelonában és RM Budapesten). „Supervisor”-ként említjük a továbbiakban azt a vizsgáló orvost (CB), akinek már több éves tapasztalata volt az Optomap készülékkel. Egy kérdőív (1. táblázat) szerint történt a felvételek kiértékelése, amely alapján részletes képet kaptunk a diabéteszes retinopathia típusáról (proliferatív vagy nonproliferatív), súlyosságáról, valamint a korábbi szemfenéki lézerkezelés jellegéről. A kérdések alapján felállítottunk egy kódrendszert 37 paraméterrel (az első három ezekből a beteg azonosítója, az elemző személye és a felvétel típusa volt) és ezekből kiindulva 198 változóval.

Statisztikai módszerek

A statisztikai vizsgálatokhoz az IBM SPSS Statistics program kísérleti verzióját használtuk (IBM Corporation, 2012, USA). A vizsgálatok eredményeinek összehasonlíthatóságát kappá együtthatóval vizsgáltuk. Ehhez a 7-mezős standard felvételek elemzését használtuk fel, a

1. ábra: Egyik vizsgált betegünk szemfenéki felvétele Optomap készülékkel (A), illetve ETDRS 7-mezős standard módszerrel (B). A fotók az IMO Barcelona archívumából származnak



„Supervisor” értékelését vetettük össze a másik két vizsgáló („A” és „B” vizsgáló) eredményeivel. Azokat a változókat vettük figyelembe, amelyek egy adott eltérés meglétére kérdeznek rá (igen vagy nem). A kappa-mutató értelmezése: 0–0,2: gyenge, 0,21–0,4: kielé-

gítő, 0,41–0,6: közepes, 0,61–0,8: jó, 0,81–1: kiváló.

Variancia-analízissel (ANOVA) határoztuk meg a két módszer közötti különbségeket statisztikai szempontból. Annak a megítélésére, hogy ezek a kimutatott különbségek a különböző módszereknek,

vagy a vizsgálók eltérő értékelésének köszönhetőek, esetleg mindkettőnek, kéttényezős varianciaanalízist alkalmaztunk. A szignifikancia szintnek $p < 0,05$ értéket választottuk.

EREDMÉNYEK

Meghatároztuk az Optomap szenzitivitását és specificitását az ETDRS 7-mezős standardjával összevetve: összességében a szenzitivitása 87%-nak, a specificitása 86%-nak bizonyult. Ennek kiértékelése csak a „Supervisor” eredményei alapján készült csökkentve ezzel az emberi tényezőkből adódó hibalehetőséget. Külön a proliferatív diabéteszes retinopathiára jellemző preretinális vérzés és neovaszularizáció esetén a szenzitivitás és specificitás is 100% volt, maculaödéma esetén pedig 81%, illetve 33%.

A vizsgálók összevethetőségére vonatkozó eredményeket (kappa együttható) az [2. táblázatban](#) tüntettük fel. Ezek alapján a legnagyobb fokú statisztikailag szignifikáns egyezést a vérzések/mikroaneurizmák meglétére (kappa-mutató: kiváló és közepes a két vizsgáló esetén külön-külön), a neovaszularizáció meglétére (kappa-mutató: jó/jó), korábbi lézerkezelés nyomaira (kappa-mutató: kiváló/kiváló) és az egyéb patológiás jelek meglétére (kappa-mutató: közepes/közepes) vonatkozóan találtunk.

Vizsgáltuk külön-külön a három vizsgáló orvosnál a két módszer összevethetőségét egyrészt az összes diabéteszes eltérés meglétének figyelembe vételével (beleértve a maculaödéma meglétét), illetve külön csak a proliferatív diabéteszes retinopathiára utaló változók (neovaszularizáció, preretinális vérzés) esetében. Az eredményeket a [3. táblázatban](#) tüntettük fel.

A két módszer közötti különbséget statisztikai szempontból varianciaanalízissel határoztuk meg. Ehhez a „Supervisor” 7-mezős standard felvételekről készült értékelését vetettük össze a másik két vizsgáló

1. táblázat: Kérdőív, amely alapján a felvételek értékelése történt

A felvétel sorszáma

Felvétel típusa

7-mezős felvételekből készült montázs

Optomap

Kérjük jelölje, mely kóros eltérések láthatók a felvételeken:

Mikroaneurizmák/ Mikrovérzések:

A maculában vagy máshol?

Ha máshol, hány kvadránsban?

Intraretinális vérzések: Hány kvadránsban?

A macula területén is láthatók?

Preretinális, intravitreális vérzések

 A léziók száma:

 Hány kvadránsban?

 Elülső/hátsó póluson?

Maculaödéma jelenléte?

Neovaszkularizáció? Hány kvadránsban?

Gyapottépés góccok: Hány kvadránsban?

Exsudatumok:

A fovea területén is?

Retinaleválás: Hány kvadránsban?

A retina lézerkezelése; Mit gondol, milyen módon végezték (lásd alább)?
Nagyméretű lézergócok/hegek

Kisméretű lézergócok/hegek

Kevert kis/nagyméretű hegek

Macula lézerkezelése

Komplet PRP (panretinális)

Inkomplet PRP (panretinális fotokoaguláció)

 Hány kvadránsban?

Egyéb eltérések (opacitás, papillaeltérések, drusen stb.), azok típusa:

Optomap-pel készült felvételek értékelésével. A 37 paraméter közül a következők esetén tapasztaltunk szignifikáns különbséget: intraretinális vérzések jelenléte (F=17,333, p<0,001), száma a kvadránsoknak, ahol intraretinális vérzés látható (F=16,560, p<0,001), preretinális vérzések jelenléte (F=7,548, p=0,003), korábbi lézerkezelések utáni nagyméretű hegek jelenléte (F=3,80, p=0,036). Kéttényezős ANOVA-val vizsgáltuk, hogy ezek a szignifikáns különbségek a különböző módszereknek vagy a különböző vizsgálóknak köszönhetőek-e, esetleg mindkét tényező szerepet játszik benne. Eredményeink szerint mind a fenti négy változó esetében ez a különbség a vizsgálók eltérő értékelése

miatt áll fent, az eredmények statisztikailag szignifikánsak (intraretinális vérzések jelenléte: F=24,936, p<0,001; kvadránsok száma, ahol intraretinális vérzés látható: F=24,962, p<0,001; preretinális vérzések jelenléte: F=12,480, p<0,001; korábbi lézerkezelések utáni nagyméretű hegek jelenléte: F=5,539, p=0,006). Vizsgáltuk azokat a változókat külön, amelyek kiterjedésre vagy nagyságra vonatkoztak („dimenzió-nális változók”) (kvadránsok száma, ahol intraretinális vérzés/preretinális vérzés/neovaszkularizáció van jelen, preretinális vérzések/kevert nagy/kis lézerhegek száma, preretinális vérzések/neovaszkularizáció nagysága papilla átmérőben számolva), de a különbség a

csoportok között nem volt szignifikáns vagy az F-érték negatív volt. Elvégeztük itt is a kéttényezős ANOVA-t, és itt is arra az eredményre jutottunk, hogy a különbségek a vizsgálók eltérő értékeléséből adódtak, nem a módszerek különbözőségéből (p<0,05).

MEGBESZÉLÉS

Többen vizsgálták már az ultraszéles látószögű Optomap kamerát összehasonlítva egyéb leképezési módszerekkel. *Csutak A. (1) és munkatársai* a hagyományos 45 fokos kamerával vetették össze a széles látószögű 200 fokos (Optos P200C AF) készüléket a maculavizsgálatán, az időskori maculadegenerációra jellemző patológiás eltérések diagnosztizálásán keresztül. A két módszer között nem találtak klinikailag szignifikáns különbséget, az egyezés 96%-os volt. *Silva és munkatársai (12)* az Optomap-pel (100 fokos és 200 fokos) készült felvételeket az ETDRS 7-mezős 35 mm-es színes 30 fokos felvételeivel, illetve a klinikai vizsgálatok eredményeivel vetették össze, a diabéteszes retinopathia és a diabéteszes maculaödéma súlyosságának megítélése céljából. 103 beteg (206 szem) eredményeit dolgozta fel két egymástól független vizsgáló, egy harmadik retinaspecialista pedig az eltérő vizsgálati eredményeket bírálta el. Az Optomap és az ETDRS-felvételek között a diabéteszes retinopathia súlyosságának megítélésében az egyezés 84% volt (kappa-mutató: 0,79), a klinikai vizsgálatokkal összehasonlítva az Optomap-et ez eredmény 70% volt (kappa-mutató: 0,61). A maculaödéma megítélésében az egyezés az Optomap és az ETDRS-felvételek között 79% volt (kappa-mutató: 0,60). Az Optomap-pel történő képalkotás szenzitivitása és specificitása 99% és 100% volt a diabéteszes retinopathia diagnosztizálásában, ugyanazok az értékek proliferatív retinopathiában 73% és 99% voltak. A szemek 35%-ánál találtak különbséget a kétféle módszer között,

2. táblázat: Az „A” és „B” vizsgálók eredményei összevetve a „Supervisor” értékelésével. Ehhez a 7-mezős standard felvételek elemzését használtuk fel. (K-érték értelmezése: 0-0,2: gyenge, 0,21-0,4: kielégítő, 0,41-0,6: közepes, 0,61-0,8: jó, 0,81-1: kiváló.)

Jelen van-e?	„A” vizsgáló	„B” vizsgáló
1. Vérzések/mikroaneurizmák	K=0,99 (p<0,001)	K=0,462 (p=0,03)
2. Intraretinális vérzések	K=-0,6 (p=0,299)	K=-0,3 (p=0,773)
3. Preretinális vérzések	K=0,99 (p<0,001)	K=0,14 (p=0,299)
4. Maculaödéma	K=0,14 (p=0,51)	K=-0,24 (p=0,92)
5. Neovaszkularizáció	K=0,63 (p=0,01)	K=0,63 (p=0,01)
5. Gyapottépés góccok	K=0,48 (p<0,001)	K=-0,77 (p=0,773)
6. Exsudatumok	K=0,74 (p=0,08)	K=0,57 (p=0,031)
7. Retinaleválás	K=0,99 (p<0,01)	K=-0,77 (p=0,77)
8. Korábbi lézerkezelés	K=0,99 (p<0,01)	K=0,81 (p<0,02)
9. Egyéb patológiás eltérések	K=0,57 (p<0,03)	K=0,57 (p<0,02)

3. táblázat: A két módszer (Optomap, illetve ETDRS 7-mezős standard felvételei) közötti egyezés külön-külön a három vizsgálónál

	Supervisor	„A” vizsgáló	„B” vizsgáló
Összes eltérés figyelembevételével	79%	62%	63%
Egyezés PDR esetén	83%	56%	64%

ennek okaként leggyakrabban a széles látószögű képalkotás nem megfelelő minőségét találták, ezt követve a vizsgálók tévedése, majd a hiányzó vagy nem megfelelő mező, ezekben az esetekben az ETDRS-mezők bizonyultak 83%-ban a jó módszernek. Összevetették a kétféle képalkotáshoz szükséges vizsgálati időt is, és úgy találták az Optomap-pel történő képalkotás szignifikánsan kevesebb időt vesz igénybe nem számítva a pupillatágításhoz szükséges időt. Összességében arra a következtetésre jutottak, hogy az Optomap-pel történő képalkotás jól korrelál a pupillatágításban történő szemfenékvizsgálattal és az ETDRS 7-mezős standardjával, viszont gyorsabb, nem szükséges hozzá pupillatágítás, ezért máshol történő leletezéssel akár olyan helyeken is jól használható, ahol nem elérhető a szemészeti ellátás. *Kernt és munkatársai* (4) hasonlóan az ETDRS 7-mezős standardjával vetették össze az Optomap

készülékkel történő képalkotást diabéteszes retinopathiában. Úgy találták a két készülék jól korrelálható mind a diabéteszes retinopathia (kappa-mutató: 0,79, illetve 0,77), mind a klinikailag szignifikáns maculaödéma (kappa-mutató: 0,73, illetve 0,77) súlyosságának megítélésében. Más tanulmányban (5) szintén igazolták a két módszer összevethetőségét a diabéteszes retinopathia diagnózisában. *Wessel és munkatársai* (13) fluoreszcen angiográfiás vizsgálatokat végeztek Optomap készülékkel és azt hasonlították össze az ETDRS 7-mezős standardjával. Úgy találták, hogy az ultraszéles látókörű készülékkel 3,9× több nonperfúziós terület, 1,9× több neovaszkularizáció és 3,9× több korábbi panretinális lézerkezelés nyomai láthatók, amely eltérések statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak (p>0,05). Úgy vélték, ez a részletesebb szemfenéki képalkotás megváltoztathatja a diabéteszes retinopathia klasz-

szifikációját, és ezzel befolyásolhatja a betegek kezelési stratégiáját és követését.

Munkatársainkkal mi szintén diabéteszes retinopathiában szenvedő betegekről ultraszéles látószögű Optomap-mel készült felvételeket vetettünk össze ETDRS 7-mezős standard felvételekkel. A készülék szenzitivitása és specifitása 87%, illetve 86% lett vizsgálataink alapján, ez alapján úgy tűnik, a készülék alkalmas és jó eszköz diabéteszes retinopathiában a kóros eltérések kimutatására. A talált szignifikáns különbségekről, amelyek alapján úgy tűnt, hogy az Optomap érzékenyebb bizonyos patológiás eltérések kimutatására, a további statisztikai próbákkal kimutattuk, hogy a vizsgálók eltérő értékelésének tudható be, és nem a különböző módszereknek. Mivel az Optomap készülékkel szinte az egész szemfenék vizualizálható szemben a 7-mezős standard felvételekkel, úgy gondoltuk, az úgynevezett „dimenziós változók” esetében tapasztalunk különbséget a két módszer között, hiszen ezek az elváltozások számára, kiterjedésére vonatkoztak, de ezt a statisztikai próbák nem igazolták. Feltehetőleg ez a kis eset számmal is összefüggésben lehet, hogy ezeknél a betegeknél éppen nem voltak jelentős különbségek patológiás eltérések a periférián. *Wessel és munkatársai* (13) tanulmányukkal igazolták, hogy a hagyományos 7-mezős felvételekkel szemben Optomap-pel szignifikánsan több vaszkuláris eltérés mutatható ki, bár ez angiográfiás felvételek értékelése alapján történt. Másrészt leírták korábban azt is, hogy bár az Optomap készülék látószöge lényegesen nagyobb a hagyományos módszereknél, ez egyben némi torzulással és színbeli eltérésekkel is jár. A retina szférikus görbülete miatt lesznek ezért jól fókuszált és kevésbé jól fókuszált területek is (12). *Mackenzie és munkatársai* (8) egy korábbi tanulmányban a perifériás léziók (ezek többsége retina szakadás, illetve lyuk volt) Optomap-pel való felismerhetőség-

gét vizsgálták. Míg az ekvátor mögötti léziókra vonatkozó szenzitívás 74%-nak bizonyult, az ekvátor előtti léziók esetében ez már csak 45% volt. Ennek hátterében az alacsonyabb felbontás és kontrasztot találtak, illetve, hogy az extrém periféria már Optomap-pel sem vizualizálható, de felmerült a szempilla is, mint zavaró árnyék. Összességében arra a következtetésre jutottunk, hogy bár az Optomap nem tűnik jobb vizsgáló módszernek az ETDRS 7-mezős standardjánál, de azzal viszont jól összeegyeztethető, és azzal legalább egyenértékű. Ez az eredmény a fent említett tanulmányok eredményeivel összhangban van (4, 5, 12).

Tanulmányunk gyengeségei közé tartozott a kis esetszám, hogy nem mindegyik vizsgálónak volt tapasztalata az Optomap készülékkel, és az is kiemelő, hogy a két vizsgáló esetében sok változó értékelésnél igen eltérő eredményeket kaptunk, amely szintén befolyásolhatta a statisztikai eredményeket. A vizsgálatban olyan változók is szerepeltek, mint például a maculaödéma jelenléte, amelyet, ha csak nem előrehaladott, OCT-készülék nélkül pusztán ezen képalkotási módszerekkel nehéz megítélni. Ezért némileg várakozáson felüli a maculaödéma jelenlétére vonatkozó 81%-os szenzitívitás érték.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, az Optomap a diabéteszes retinopathia diagnózisában szenzitívnek és specifikusnak bizonyult, valamint egyenértékűnek a hagyományos 7-mezős standard felvételekkel és könnyű kezelhetősége miatt várhatóan jelentősebb szerephez jut a jövőben, a diabéteszes retinopathia szűrővizsgálatában.

Köszönetnyilvánítás

A felvételek elkészítésében és a statisztikai elemzésben köszönettel tartozunk Alfons Margalef, Raquel Ramos barcelonai munkatársainknak.

IRODALOM

- Csutak A, Lengyel I, Jonasson F, et al. Agreement between image grading of conventional (45°) and ultra-wide-angle (200°) digital images in the macula in the Reykjavik eye study. *Eye* 2010; 24: 1568–1575.
- Dunphy RW, Wentzolf JN, Subramanian M, et al. Structural features anterior to the retina represented in Panoramic Scanning Laser fundus images. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39 (2): 160–3.
- Fiedler O, Hargitai Z, Bíró Zs, et al. Diabéteszes retinopathia telemedicinális szűrése: pilot study. *Magyar Belorvosi Archívum* 2010; 63 (2): 81–86.
- Kernt M, Hadi I, Pinter F, et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2459–2463.
- Kernt M, Pinter F, Hadi I, et al. Diabetic retinopathy: comparison of the diagnostic features of ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy Optomap with ETDRS 7-field fundus photography. *Ophthalmology* 2011; 108 (2): 117–23.
- Kernt M, Schaller UC, Stumpf C, et al. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap). *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 829–36.
- Kiss H, Németh J. A vakság okai Magyarországon. *Szemészet* 2013; 150 (3): 103–110.
- Mackenzie PJ, Russell M, Ma PE, et al. Sensitivity and specificity of optos Optomap for detecting peripheral retinal lesions. *Retina* 2007; 27 (8): 1119–24.
- Milibák T. A diabéteszes maculopathia diagnosztikája és kezelése. *Szemészet* 2012; 4: 243–259.
- Schneider M, Süveges I. Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. *Szemészet* 2004; 141: 449–452.
- Somfai GM, Ferencz M, Fiedler O, et al. Diabéteszes retinopathia a XXI. század elején: prevenció, diagnosztika és terápia. 2007; 60 (2): 123–127.
- Silva PS, Cvallerao JD, Sun JK, et al. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012; 154 (3): 549–559.
- Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012; 32 (4): 785–791.
- World Health Organization. Diabetes Fact sheet No 312 Updated 2015 Jan. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35 (3): 556–564.
- Zimmer-Galler IE, Kimura AE, Gupta S. Diabetic retinopathy screening and the use of telemedicine. *Curr Opin Ophthalmol* 2015. Mar 10.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Resch Miklós, 1085 Budapest, Mária u. 39.

E-mail: miklosresch@gmail.com; resch.miklos@med.semmelweis-univ.hu

Emlékezés Ifj. Imre József halála 70. évfordulójának tiszteletére

2015. november 6. péntek, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika tanterme

A magyar szemészet egyik kiemelkedő alakja volt ifj. Imre József. Halálának 70. évfordulóján Emlékkülést szervezett a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikája 2015. november 6-án. Az Emlékkülésre meghívást kaptak a társ egyetemek képviselői is, ahová *Imre József* munkásságának bizonyos részei kötődtek, ezek között a legfontosabbak a Szeged környékéhez (Hódmezővásárhelyen született) kötődő fiatalkori évek, a pécsi évek és a Budapesten eltöltött évek, amikor *Imre Professzor Úr* a Semmelweis Orvostudományi Egyetem (akkor Pázmány Péter Tudományegyetem) igazgatója volt.

Bevezetőjében *Nagy Zoltán Zsolt professzor úr* méltatta *Ifj. Imre József* munkásságát, hazai és külföldi elismertségét, oktatói, vezetői és emberi nagyságát. Ismertette a tudományos ülés programját.

Első előadást *Imre József* a retina sebész címmel *Salacz György professzor úr* tartotta. Először ismertette a retina sebészet három mérföldkővét a szemtükör feltalálását, *Gonin* felfedezését hogy a szakadás és a retinaleválás között szoros összefüggés van, a vitreoretinalis sebészet kialakulását, majd beszélt arról, hogyan lehetett *Imre József* idejében a fundust tükrözni, valamint kiemelte *Imre József* által kifejlesztet elektrolízis jelentőségét az akkori retina sebészetben. Fundus fotó nem lévén egy művész urat tanított meg fundusvizsgálatra és ő készítette el a rajzokat az egyes retinabetegségekről, a műtét előtti és utáni állapotokról. *Imre József* kitűnő légkört teremtett klinikáján, konszenzuskereső, egymást segítő közösséget alakított ki, ami példaként állítható az utána jövő nemzedék elé.



Második előadást *Kovács Bálint professzor úr* tartotta, aki a Pécsi évekről beszélt, valamint arról, hogy a nyelvtudással és gyorsírási képességgel rendelkező *Imre József* történelmi események krónikása és tanúja is volt egyben. Harcolt a vidéki egyetemek fennmaradásáért.

2002-ben Pécsen megalakult az *Imre József* junior Klub, amelynek célja *Ifj. Imre József* tudományos hagyatékának ápolása volt. Három tudományos ülést tartottak melyek közül kiemelendő *Ifj. Imre József* halálának 60. évfordulója tiszteletére Siófokon megtartott emlékkülés.

Harmadik előadás *Ifj. Imre József* vezetői munkásságáról szólt *Bíró Zsolt professzor úr* tolmácsolásában. Pécsi rektori tevékenységét ismertette és beszédeiből idézve egy a korát messze meghaladó pozitív gondolkodású, becsületes, tisztességes, befolyásolhatatlan vezető képe bontakozik ki, melyet szintén követendő példaként állíthatunk a mai vezetők elé.

Negyedik előadást *Imre László főorvos úr* tartotta keratoplastica *Imre József* idején címmel. Egy *Imre József* által írt monográfia alapján vette sorra az akkori lehetőségeket és műtéti megoldásokat. Atraumatikus varrat, szteroid és antibiotikum cseppek nélkül is meglehetősen jó eredményekről tudott a könyv beszámolni. Érdekességként megemlítette, hogy Magyarországon az első keratoprotézist *Gyórfi József* fejlesztette ki és *Ifj. Imre József* végezte a beültetés műtétjét.

Ötödik előadást *Imre József* munkássága objektív szemmel *Lukáts Olga főorvosnő* tartotta. Szemhéjsebészeti tevékenységét, a műtéti előkészítés és utókezelés korabeli alkalmazását vetette össze a mai modern lehetőségekkel. Ismertette a méltán világhírű magyar plasztika, a plastica palpebrae arcuata hungarica alkalmazását a különféle szemhéj rekonstrukciók terén, valamint a mai napig is használt entropium, ectropiumellenes műtéteket összevetette az új módszerekkel. *Ifj. Imre József* a szemhéjplasztikai műtéteket művészetnek tartotta és lándzsát tört a multidiszciplináris konzultáció mellett.

Hatodik előadást *Imre László* tartotta *Imre József* munkássága szubjektív szemmel. Az előadót rokonai kötelék fűzi *Ifj. Imre József*hez és a családi legendáriumban fellelhető képekkel és történetekkel hozta még közelebb számunkra *Imre József* emberi nagyságát és tudományos munkásságát. Végül *Facsó Andrea professzornő* *Ifj. Imre Józseffel* kapcsolatos szegedi emlékeket mutatott be.

Az előadók alapos felkészültsége következtében létrejött, magas színvonalú, új ismereteket tartalmazó érdekes előadások méltóan emlékeztek meg *Imre József* életéről és munkásságáról.



Az *Ifj. Imre József* emlékkülés előadói balról jobbra prof. dr. Salacz György, prof. dr. Kovács Bálint, prof. dr. Facsó Andrea, prof. dr. Nagy Zoltán Zsolt, prof. dr. Biró Zsolt, dr. Imre László

Lukáts Olga

Beszámoló az Európai Szemorvosok Kontaktlencse Társaságának 45. kongresszusáról

Az Európai Szemorvosok Kontaktlencse Társasága ebben az évben a törökországi Izmirben rendezte meg 45. kongresszusát 2015. október 16-17-ig. A kongresszus a turisták paradicsomának mondott Izmir város legszebb szállodájának konferencia központjában lett megszervezve. Ez a hely arra is a hivatott, hogy összegyűjtse a világ művész embereit és szolgálja „State of Art” művészetet.

Izmir története i.e. 3000-re nyúlik vissza. A kikötő város mindig fontos kereskedelmi központ volt és emellett a térsége ipari központjává is vált. Jelenleg a több mint 4 millió lakosságú Izmir harmadik legnagyobb városa Törökországnak. Az utóbbi időkben is megőrizte vezető szerepét a térség kereskedelmében, emellett nemzetközi kulturális központtá és az egész világon ismert üdülőhelyé is vált.

A kongresszuson 300-an, többnyire az európai országokból vettek részt a kontaktológus szemorvosok, de előadók Algériából, Ausztráliából, Brazíliából, Indiából, Kanadából és az USA-ból is érkeztek. Magyarországból két szemorvos vett részt a kongresszuson: *dr. Végh Mihály és dr. Tönköly Tamás*.

A kongresszus fő témakörei a kontaktológián kívül a szem elülső felszínének betegségeit is magukba foglalták. A meghívott előadók előadásait igen változatos témaköröket felölelve tartották meg. *Penny Asbell* (USA) előadásának címe: „Az Omega-3 kontaktológiai vonatkozásai”,

valamint „Az amnionmembrán és a terápiás kontaktlencsék”; *Lynette Johns* (USA) előadásának címe „A scleralis lencsék terápiás célú alkalmazása”; *Langis Michaud* (Kanada) előadásának címe: „Hibrid lencsék”; *Mark Willcox* (Ausztrália) előadásainak

címe: „A kényelmetlenségei”, és „A mikrobák okozta keratitis kontaktlencse viselésékor”, *Eef van der Worp* (Hollandia) előadásai: „A scleralis lencsék: túl a szaruhártya határokra” és „A lencseillesztés paraméterei lágylencse illesztésekor”; *Graeme Young* (UK) előadásának címe pedig „A tórikus lágylencse”.

A kongresszusnak magyar sikere is volt, a kongresszusa legjobb előadásának díját *dr. Végh Mihály* vehette át. Az előadás címe: Slit lamp photography by smart phone. Az előadás szerzői: *Végh Mihály, Hári Kovács András, Facskó Andrea, Hans-Walter Roth*.



Dr. Végh Mihály az elismerő oklevél és díj átvétele után Dr. René Mélyyel, a társaság elnökével

Dr. Végh Mihály

Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére.

A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet újságban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek, Szemészet 2012; 149: 2. szám, 113–114. oldal).

A pályázat jelíges, az A/4 méretű borítékon a feladónál a jelíget kérjük feltüntetni, valamint azt, hogy „Március 15-i pályázat”. A pályázat mellé lezárt borítékba kérjük beletenni a pályázó nevét, munkahelyét, e-mail címét, valamint telefonszámát, a lezárt borítékon szintén kérjük feltüntetni a jelíget.

Beküldési határidő: 2016. április 3.

A jelíges pályázatokat kérjük a Magyar Szemorvostársaság főtítkárának elküldeni: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 39.

A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2016. évi Kongresszusán történik.

A 2016 évre meghirdetett témák:

1. A látóideg betegségei
2. Kazuisztika (elsősorban gyermekszemészet)
3. Érdekességek a magyar szemészet múltjából

Prof. Dr. Biró Zsolt
MSZT elnök sk.

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt
MSZT főtítkár sk.

In memoriam Valu László (1926–2015)

Elment a *Tanár Úr!* Csendben, észrevétlenül, ahogyan élt. Tudtuk, hogy előrehaladott korát súlyos, visszafordíthatatlan betegség terheli, mégis fájdalmas befejezett múltban beszélni a munkásságáról és az emberségéről.

Kiváló szemész orvos és kutató volt, kora nemzetközileg elismert alakja. A csarnokzug mikroszkópos szerkezetének, és korral járó elváltozásainak leírásával maradandót hagyott maga után. Elsőként mutatta ki az idegvégződéseket a csarnokvíz elvezető rendszerben, a kötőszöveti struktúrák elváltozásait és kapcsolatát a megnövekedett ellenállással. Először sikerült pontosítani és kvantifikálni is ezeket az elváltozásokat. Monográfiája *Ueber die Struktur des Uvea-Trabekel-Systems* (Thieme Kiadó, 1970) ma is helytálló és máig ható adatokat tartalmaz. Elég arra gondolnunk, hogy a glaukóma kezelése, legyen az gyógyszeres, lézer vagy sebészi, elsődlegesen ennek az ellenállásnak a csökkentését célozza. Megható volt számomra, sok évvel később, amikor néhány, gondosan őrzött mikroszkópos felvételt átadott nekem azzal a megjegyzéssel, „hátha tudod valamikor hasznosítani”. Méltó helyre került, a glaukómáról írt angol nyelvű kézikönyvbe, amihez a *Tanár Úr* írt megtisztelő ajánlást.

Első alkalommal szigorló orvosként találkoztam vele Debrecenben az Anatómiai Intézetben, ahol én TD szakkörös voltam és ahol a *Tanár Úr* is gyakran megfordult. Akkor éppen, már osztályvezető főorvosként, egy kutatásban járatos munkatársat kerestem a miskolci Megyei Kórház Szemosztályára. Ez a találkozás, a közös érdeklődés kötött össze bennünket egy életre. Az ő meghívására kerültem az osztályára és rám bízta a szövettani laboratórium vezetését. Különös hangsúlyt fektetett arra, hogy osztályán mindenki, a napi rutin mellett foglakozzon kutatással is, mert alapelve volt, hogy ezáltal ismeri meg a szakirodalmat. Ezt a szemléletet egész pályafutásom alatt megtartottam és hálás vagyok érte.

Alig egy évvel később továbbképzésre küldött *Romhányi professzorhoz* a Pécsi Egyetem Kórbonctani Intézetébe. Egy rendkívüli ember és egy kiváló kutató, korát sok évtizeddel megelőző tudós mellett dolgozhattam, de mindenek előtt tanulhattam. Az általa kifejlesztett polarizációs mikroszkópos módszereket elsőként mi alkalmaztuk a szemészeti kutatásokban. Regénybe illők azok az erőfeszítések, amiket a *Tanár Úr* tett, hogy ez

megvalósulhasson. Kevesen tudják, hogy a Romhányi-módszer egy kvantum-hisztokémiai vizsgálati módszer, aminek ma is megvan a létjogosultsága. Mindezt akkor tudjuk megfelelően értékelni, ha egymás mellé tesszük a tényeket: világszínvonalú kutatások, egy közközház szemészeti osztályán, és a naptár 1966-t mutatott.

Nagy fordulat volt az életében, amikor 1968-ban *Radnóti professzor asszony* meghívta az I. sz. Szemklinikára és a szövettani kutatórészleg vezetését bízta rá. Három munkatársát, köztük engem is magával hozott, nagy energiával látott hozzá az új munkájához, akkor még az Illés utcai, egy bérházból kialakított épületben. Bedolgozta magát a szemészeti elektronmikroszkópiába, szakkönyveket, cikkeket fordított le, látta el magyarázatokkal, újabb és újabb kutatásokra biztatott bennünket. Hamarosan mindez már sokkal jobb körülmények között zajlott, a klinika új épületében, a Tömő utcában. Ez az időszak egybeesett a magyar szemészeti kutatások „aranykorával”, amikor önálló víruslabor, genetikai labor, immunológia labor, biokémiai labor, elektrofiziológiai labor működött a klinikán, a szintén önálló kórsvövevettani, hisztokémiai és elektronmikroszkópos laboratórium mellett. Jellemző, hogy az enukleált szemek az ország minden részéből hozzánk kerültek feldolgozásra. Néhány év után azonban a *Tanár Úr* választás elé került, és „a mütő szava” erősebb volt, mint a laboratórium varázsa. Előbb Szombathelyen, majd a Dél-Pesti Kórházban vezette a Szemosztályt. Kiváló szemsebész volt. Nyugdíjazása után tanácsadóként dolgozott a Szent István Kórház Szemosztályán, ahová éveken keresztül még akkor is visszajárt, több órás vonatozással vidékről, amikor már semmilyen tiszteletdíjat sem kapott. Legendás szerénységgel és tapintattal mindig volt egy-egy hasznos tanácsa, észrevétele, amivel segítette a fiatal kollegák munkáját. Sokszor „beugrott” a Szemklinikára is, a szövettani laborba. Mindig szívesen látott vendég volt.

Elment a *Tanár Úr*, de a szellemi öröksége itt maradt. A szakma szeretete és a kollegák tisztelete példa a későbbi nemzedékek számára is. Ezeket az emlékeket őrizzük meg róla.

2015. november 1.

Fehér János



Látogasson el
a Magyar Szemorvostársaság online oldalára,
ahol a printben megjelent cikkek mellett
bővebb tartalmat talál!

- * Friss, aktuális társasági hírek
- * Szakmai újdonságok
- * Videóinterjúk hazai és külföldi szaktekintélyekkel
- * Beszámolók hazai és nemzetközi kongresszusokról
- * Tudományos cikkek
- * Továbbképzések
- * A folyóiratban megjelent cikkek bővített, interaktív tartalmakkal

Regisztrációt követően
rendszeres Online hírlevélben értesülhet
a friss tartalmakról.

www.szemorvostarsasag.hu



World Ophthalmology Congress®
of the International Council of Ophthalmology
Host: Sociedad Mexicana de Oftalmología
Co-Host: Pan-American Association of Ophthalmology

Make a presentation at the 2016 World Ophthalmology Congress® (WOC2016) of the International Council of Ophthalmology in Guadalajara, Mexico

This is your chance to demonstrate your expertise at one of the most prestigious and long-running international ophthalmic congresses in the world. The following abstract presentation types will be considered:

- **Free Papers:** Presentations of 5 minutes in length, followed by 3 minutes of discussion led by session moderators. Research results or interesting cases can be presented.
- **Posters:** Electronic display of the latest research results in the field of study.
- **Videos:** Short videos of 1 to 5 minutes in length.
- **Presentation** of a new examination, investigation, or technique.
- **Presentation** of an interesting case and how it was managed.
- **Discussion** led by a moderator will follow the video presentation.
- **Instruction Courses:** Smaller, 90-minute sessions with one or more instructors focused on helping participants learn a new skill or manage a specific aspect of ophthalmology.