

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Szubrelinális implantátum-beültetés hazai tapasztalatai és eredményei

Centrális serosus chorioretinopathia

Ektodermális diszplázia szindróma szemészeti vonatkozásai gyermekkorban

Vazoproliferatív tumorok differenciáldiagnosztikai nehézségei

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid legújabb vonatkozásai

Functional evaluation of neural mechanisms in the human visual system

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Bíró Zsolt

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:**Cataracta és refractív sebészet:**

Dr. Vámosi Péter

Cornea: Dr. Módos László**Glaukóma:** Dr. Holló Gábor**Gyermekszemészet:**

Dr. Récsán Zsuzsanna

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Miliák Tibor**Továbbképzés:** Dr. Kerényi Ágnes**Szerkesztőbizottsági tagok:**

Dr. Berta András, Dr. Bíró Zsolt,
Dr. Facskó Andrea, Dr. Hammer Helga,
Dr. Kolozsvári Lajos, Dr. Kovács Bálint,
Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,
Dr. Süveges Ildikó

Angol nyelvű 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: a PPH Kft. ügyvezetője

Lapigazgató: Veress Pálma

Lapmenedzser: Gyarmati Edina

E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu
Tel.: 06-70 427-5086

Marketing asszisztens: Magyar Dóra

E-mail: magyardora@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 © 2018. Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi
anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A meg-
jelent anyagnak, vagy egy részének bármely formában való má-
soláshoz, felhasználáshoz, ismételt megjelentetéséhez a
Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

Tartalomjegyzék

Subretinális implantátum-beültetés hazai tapasztalatai és eredményei

1

Hungarian experiences and results of subretinal chip implantation

NÉMETH JÁNOS DR., RESCH MIKLÓS DR., RÉPÁSSY GÁBOR DR.,
LUKÁTS OLGA DR., BAUSZ MÁRIA DR., KUSNYERIK ÁKOS DR.,
KOMLÓSI ESZTER DR., GREPPMAIER UDO DR., STINGL KATARINA DR.,
BARTZ-SCHMIDT KARL ULRICH DR., GEKELER FLORIAN DR., SACHS HELMUT DR.,
ZRENNER EBERHART DR.

Centrális serosus chorioretinopathia (cscr).**Új diagnosztikus és terápiás lehetőségek**

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

11

Central serous chorioretinopathy — new diagnostic and therapeutic tools

ECSEDY MÓNKA DR., GERGELY RÓBERT DR., KOVÁCS ILLÉS DR.,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

Ektodermális diszplázia szindróma szemészeti vonatkozásai gyermekkorban

20

Ectodermal dysplasia syndrome in childhood

SZIGETI ANDREA DR., CSIDEY MÁRIA DR., TAKÁCS ÁGNES ILDIKÓ DR.,
ANTUS ZSUZSANNA, LUKÁTS OLGA DR., BAUSZ MÁRIA DR., IMRE LÁSZLÓ DR.,
SZAMOSI ANNA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., MAKÁ ERIKA DR.

Vazoproliferatív tumorok**differenciáldiagnosztikai nehézségei**

29

Difficulties of differential diagnosis in case of vasoproliferative tumors

SÜKÖSD ANDREA KRISZTINA DR., BÁLINT ANDRÁS DR., SZABÓ ILONA DR.,
BÍRÓ ZSOLT DR.

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid legújabb vonatkozásai. Összefoglaló közlemény

35

Ocular mucous membrane pemphigoid: a review

FODOR ESZTER DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

Functional evaluation of neural mechanisms in the human visual system

46

Az emberi látórendszer neurális mechanizmusainak funkcionális vizsgálata

MIRELLA TELLES SALGUEIRO BARBONI

Beszámolók

51

Szubretinális implantátum-beültetés hazai tapasztalatai és eredményei

NÉMETH JÁNOS DR.^{1,2}, RESCH MIKLÓS DR.¹, RÉPÁSSY GÁBOR DR.³, LUKÁTS OLGA DR.¹, BAUSZ MÁRIA DR.¹, KUSNYERIK ÁKOS DR.¹, KOMLÓSI ESZTER DR.⁴, GREPPMAIER UDO DR.⁵, STINGL KATARINA DR.⁶, BARTZ-SCHMIDT KARL ULRICH DR.⁶, GEKELER FLORIAN DR.⁶, SACHS HELMUT DR.⁷, ZRENNER EBERHART DR.⁶

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

²Magyar Bionikus Látásközpont, Budapest

(Vezető: Prof. Dr. Németh János, egyetemi tanár)

³Semmelweis Egyetem, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Tamás László, egyetemi tanár)

⁴ELTE Bárczi Gusztáv Gyógyypedagógia Kar, Budapest

⁵Retina Implant AG, Reutlingen, Németország

⁶Center for Ophthalmology, University of Tübingen, Tübingen, Németország

⁷Drezdai-Friedrichstadt Állami Kórház, Drezda, Németország

Célkitűzés: Célunk retinitis pigmentosában megvakult betegek látásának helyreállítására szolgáló szubretinális implantátum klinikai vizsgálatával foglalkozó nemzetközi tanulmány résztvevőjeként hazánkban elvégzett két implantáció eredményeinek és a műtéti tapasztalatoknak a bemutatása.

Módszerek: A beteg kiválasztás során a beválasztási és kizárási kritériumoknak megfelelő két betegnél (60 éves férfi, illetve 53 éves nőbeteg) került sor a RETINA IMPLANT Alpha IMS (Retina Implant AG, Reutlingen, Németország) beültetésére. Az implantátum működését a klinikai tanulmányban rögzített protokoll szerint ellenőriztük 2 héttel az implantáció után valamint minden harmadik hónapban a 12. hónapig. A beültetett chip működésének ellenőrzésére ERG-vizsgálatokat végeztünk. Az operált betegek látását BaLM (Basic Light and Motion test), BaGA (Basic Grating Acuity test), és FrACT (Freiburg Acuity and Contrast Test) vizsgálatokkal, illetve funkcionális tesztekkel mértük. A vizsgálatokat és teszteket az implantátum be-, illetve kikapcsolt állapotában végeztük el, kontrollértékként a chip kikapcsolt állapota szerepelt.

Eredmények: A műtéti idő az első esetben 10, a második esetben 9 óra volt, amelynek során mindkét esetben az implantátum megfelelő helyzete elérhető volt. Az első 60 éves férfi betegnél közvetlenül a műtétet követően a beültetett chip a tervezett helyzetéhez képest elmozdult, emiatt az implantátum helyzetét korrigáló operációra került sor. A chip a felvett karakterisztika görbéje alapján végig megfelelően működött. A műtétet követően elvégzett vizsgálatok során a beteg látásában nem észleltünk szignifikáns különbséget a chip be- és kikapcsolt állapota között. A második, 53 éves nőbetegnél az implantátum beültetését követően a készülék hibátlanul működött. A klinikai tanulmány protokollja szerint elvégzett kontrollvizsgálatok során a chip bekapcsolása javította a látásfunkciót. A beteg otthonában végzett, egyénileg összeállított teszt sorok gyakorlása során szintén érzékelhető látásjavulásról számolt be. Az eredményeket ennek a nemzetközi tanulmánynak a közben lévő eredményeivel együtt prezentáljuk, amelyben 29 beteg kapta ugyanezt az implantátumot (Stingl et al. Vision Research 2015; 111: 149ff).

Következtetések: A szubretinális implantátum beültetése összetett multidiszciplináris sebészeti feladat, a műtét kellő előkészítés után, általános anesztéziában sikeresen végezhető már az első esetek kapcsán is. A szubretinális implantátum a beültetést követően mindkét esetben hibátlanul működött. A második esetben sikerült látásjavulást elérni. A beteg kiválasztási kritériumok és indikációk pontos meghatározása a műtétet elérhető látásjavulást döntő mértékben befolyásolja. A multicentrikus tanulmány eredményei azt mutatták, hogy a 29 betegből 21 (72%) érte le az elsődleges végpontokat, akik közül 13 résztvevő (45%) számolt be a 12 hónapos megfigyelési idő alatt látásfunkciójának javulásáról, amelyet a mindennapi életben használni tudnak.

KULCSSZAVAK

látásjavító implantátum-beültetés, szubretinális implantátum, degeneratio pigmentosa retinae, vakság, műtéti eredmények

Hungarian experiences and results of subretinal chip implantation

Aims: The aim of our paper is to summarize our surgical results and experiences obtained in the two retinal chip implantations performed in Hungary in the framework of the international multicentric clinical trial with a subretinal implant aiming at restoring visual perception in blind retinitis pigmentosa patients.

Methods: According to the inclusion and exclusion criteria, the RETINA IMPLANT Alpha IMS (Retina Implant AG, Reutlingen, Germany) was implanted in two patients (60 years old man, 53 years old woman). The functions of the implants were examined according to the protocol of the clinical trial 2 weeks after the implantation as well as every three months until month 12. The function of the implants was controlled by ERG examinations. The vision of the operated patients was measured by BaLM (Basic Light and Motion test), BaGA (Basic Grating Acuity test), and FrACT (Freiburg Acuity and Contrast Test) examinations, and by other functional tests. The examinations and tests were performed with the power of the implant switched either on or off and the controls were the results obtained in the off position.

Results: Duration of surgery was 10 hours in the first and 9 hours in the second case; a targeted submacular position of the chip could be achieved in both cases. As the chip became extrafoveal in the first patient soon after surgery, reposition was necessary in a second operation. The retinal chips electrophysiological characteristics exhibited good performance. There was no detectable difference in the vision of the patient with the chip on and off position. In the second case, the performance of the chip was good. The examinations showed that the chip on position gave better vision than the chip off position. The patient reported vision improvement during the test trainings performed at home. These results have been presented within the frame of the interim results of this multicentre trial in 29 patients who have received the same implant (Stingl et al. Vision Research 2015; 111: 149ff).

Conclusions: The surgery of subretinal implants is a multidisciplinary, complex and challenging procedure, but after meticulous preparation it can be performed successfully in general anaesthesia, even in the very first cases. The performance of the implant after implantation was flawless in both cases. In the second case, we were able to achieve a visual improvement. Precise definition of patient selection criteria and indications has a decisive influence on the visual improvement achieved by surgery. The results of the multicentre trial have shown that 21 of 29 participants (72%) reached the primary endpoints, of which thirteen participants (45%) reported, during the 12 months observation time, restoration of visual function which they regularly use in daily life.

KEYWORDS

vision restoring implant, subretinal implant, degeneratio pigmentosa retinae, blindness, surgical results

BEVEZETÉS

A Földön 285 millió látássérült ember él (látóélességük rosszabb, mint 6/18 [0,33]), akik közül 39 millió személy vak (látóélességük rosszabb, mint 3/60 [0,05]) (11). A nagy esetszámok miatt világviszonylatban és hazánkban is kiemelt feladat a látássérülés és vak-ság megelőzése, illetve a látássérültek és vakok rehabilitációja. Erre vonatkozóan a WHO korábban a VISION 2020 mozgalmat (13), majd utóbb a Universal Eye Health, Global Action Plan 2014–2019 programot indította el, amelynek dokumentuma elérhető a WHO honlapján: http://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf?ua=1. A látássérülés megelőzési lehetőségeinek kidolgozása elsősorban a szemészet és az

orvosi társszakmák feladata. Ezeket aztán kormányzati szintű egészségügyi programokká kell emelni, hogy a tudományosan kidolgozott módszerek országosan alkalmazásra kerülhessenek, és preventív hatásuk hatékonyan érvényesüljön.

A látásrehabilitáció elsősorban a gyógypedagógusok hatáskörébe tartozik, de ennek is van orvosi tartalma, amit fontos, hogy ismerjenek a szemorvosok. (A „Felnőttkorban látássérültté vált személyek rehabilitációja” című szakmai irányelv elérhető a Magyar Szem-
orvostársaság honlapján:

<http://szemorvostarsasag.hu/cikkek/felnottkorban-latasserulttevalt-szemelyek-rehabilitacioja>).

A látásrehabilitációs tréning lehetőségei az elmúlt évtizedben jelen-

tősen bővültek hazánkban, és emellett sokat fejlődtek az orvosi kezeléssel elérhető rehabilitációs lehetőségek is. Utóbbiak között lehet említeni a beültethető látásjavító implantátumokat, amelyek hazai úttörő alkalmazásával szerzett saját tapasztalatainkról szeretnénk ebben a közleményben beszámolni.

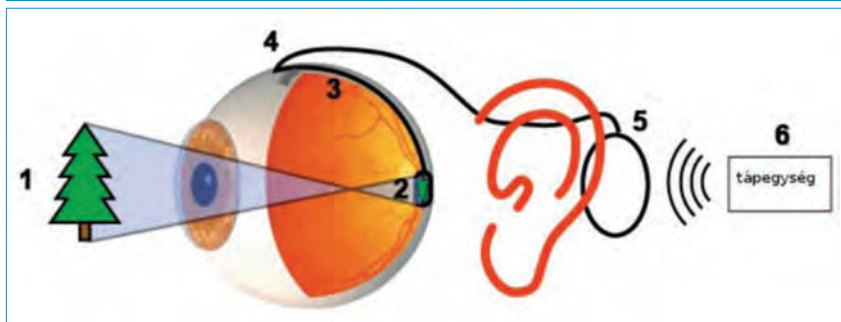
A látásjavító implantátumoknak két fő csoportja ismert az intraokuláris és az extraokuláris implantátumok. Az intraokuláris implantátumok elhelyezkedésük alapján lehetnek epiretinálisan vagy szubretinálisan. Mindkét fajtából egy-egy már kereskedelmi forgalomba is került: az epiretinális Argus II (Second Sight, Sylmar, CA, USA) (4) és az általunk is alkalmazott szubretinális Alpha IMS

(Retina Implant AG, Reutlingen, Németország) (17).

Az extraokuláris implantátumok, amelyek lehetnek a látóidegen, a thalamusban vagy az agykéregben, még fejlesztési fázisban vannak. A különféle implantátumok leírása bőséges és a szakirodalomban megtalálható (1, 4, 6–10, 12, 21).

A szubretnális implantátum fejlesztése Tübingenben évtizedekig tartott. A preklinikai vizsgálatok 1990-ben kezdődtek. Az első beültetéseket 11 betegben a pilot vizsgálat keretében 2007 és 2011 között végezték. A multicentrikus tanulmány 2011-től 2017-ig tartott, amelynek keretében az I. modulban Tübingenben végeztek 9 beültetést, majd a II. modul keretében Londonban, Oxfordban, Budapesten, Hong Kongban, Drezdában és Szingapúrban összesen 20 betegbe ültettek be szubretnális Alpha IMS implantátumot. Ennek a II. modulnak a keretében, mi 2 betegben végeztük el az implantációt, és jelen közleményünkben a műtési tapasztalatokról és a posztoperatív megfigyelések eredményeiről számolunk be.

1. ábra: Az Alpha IMS implantátum részei és elhelyezkedésük a fejen. 1: nézett tárgy, 2: szubretnális chip, 3: intraokuláris szubretnális kábelszakasz, 4: rögzítés a sclerához, 5: extraokuláris kábelszakasz és szubkután tápegység, 6: külső táp- és kommunikációs egység

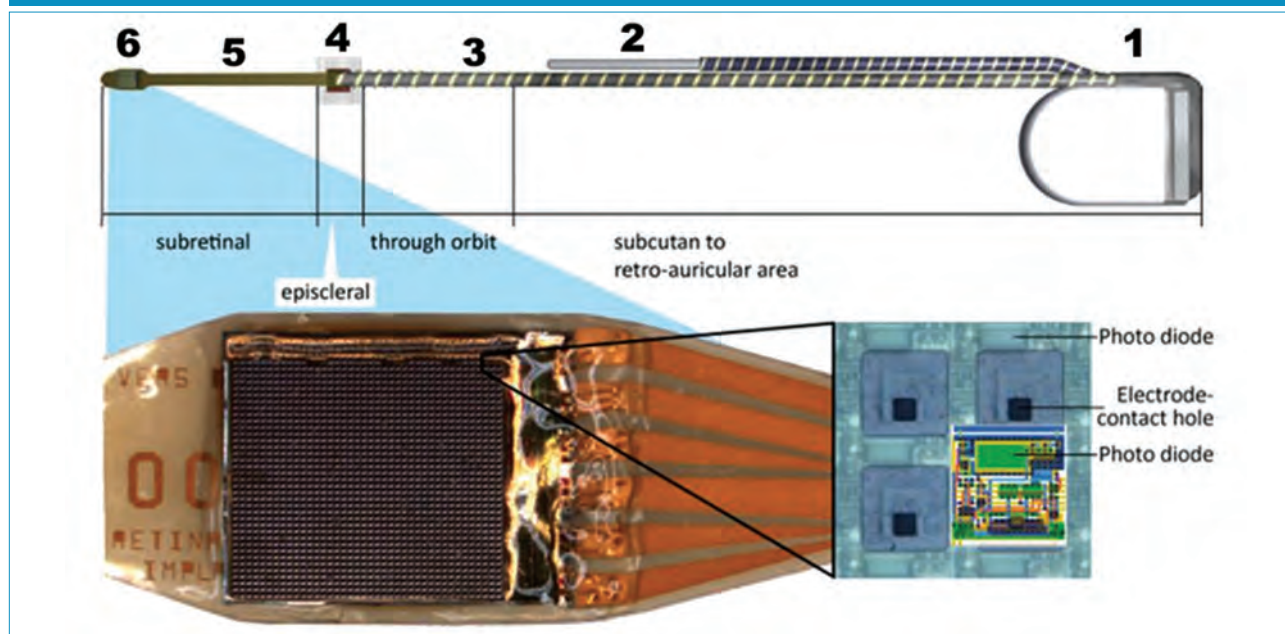


BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

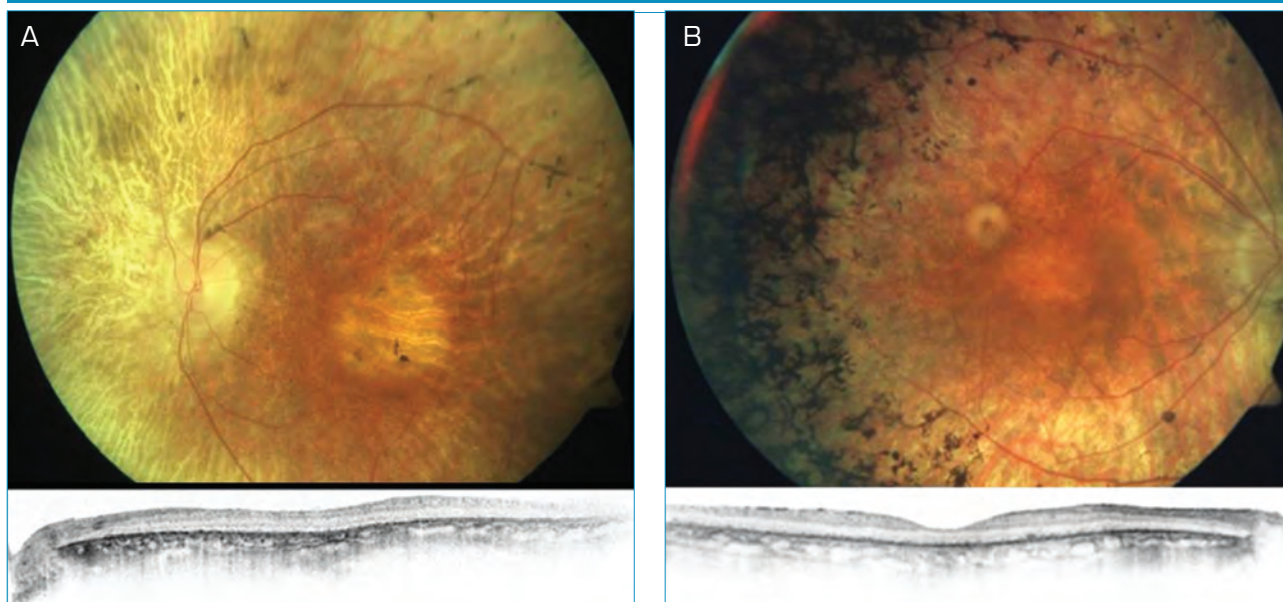
Két retinitis pigmentosa páciens egy-egy szemébe ültettünk be látásjavító RETINA IMPLANT Alpha IMS szubretnális implantátumot (Retina Implant AG, Reutlingen, Németország), az RI-MC-CT-2009. számú, a Tübingeni Egyetem által vezetett multicentrikus nemzetközi vizsgálat keretében: Safety and Efficacy of Subretinal Implants for

Partial Restoration of Vision in Blind Patients (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01024803. Link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01024803?cond=Retinitis+Pigmentosa&cntry1=EU%3AHU&rank=2>). A vizsgálatban beültetett implantátum felépítését, részeit és elhelyezkedését az 1. és 2. ábrák mutatják be. Az Alpha IMS szubretnális implantátum a látás valóságos folyamatát utánozza,

2. ábra: Az Alpha IMS implantátum részei. Felül a teljes implantátum: 1: szubkután tápegység, 2: semleges elektród, 3: extraokuláris kábelszakasz, 4: rögzítés a sclerához, 5: intraokuláris kábelszakasz, 6: szubretnális chip. Alul, bal oldalon a chip nagyított képe, és jobb oldalon a chip fényérzékelő elemi egységeinek képe még nagyobb nagyításban



3. ábra: A 60 éves férfi beteg (A) és az 53 éves nőbeteg (B) szemfenéki és OCT képei



működése során a retinára eső kép fényét használja fel. Az implantátum aktív része 1500 önállóan működő fotodióda-erősítő-elektrod egységet tartalmaz egy $3,0 \times 3,0$ mm-es területen, amely körülbelül 11×11 fokos látószöveget tesz lehetővé. A chip polyimide fóliában van, és vastagsága kb. 70 mikrométer. Az 1500 pixel mindegyike tartalmaz egy fényre érzékeny fotodiódát, amely elektromosan reagál a rá eső fényre. Az elektromos jelet felerősítve, azt egy helyi TiN (titánium-nitrid) elektróda a retina bipoláris sejtjeihez juttatja el, és így ingerli azokat. A chip úgy van programozva, hogy 5-7 Hz-es frekvenciával tud képeket fogadni és feldolgozni. A chip egy lapos kábellel kapcsolódik a fül mögött elhelyezett szubdermális tápegységhez, amely az energiaellátást szolgálja, és ez pedig vezeték nélkül kapcsolódhat egy kézi irányító és induktív töltő egységhez, amellyel a chip működése, fényérzékenysége is szabályozható.

Betegek

A beteg kiválasztás legfőbb kritériumai a következők voltak: retinitis pigmentosa betegség, legalább 12 évig olvasást is lehetővé tevő korábbi látásfunkció, de jelenlegi látása

az önálló tájékozódást nem teszi lehetővé, műlencse-beültetés utáni állapot, OCT-vizsgálat alapján is megfelelőnek ítélt retina terület, transcornealis elektromos stimulusra foszfén válasz, nem áll fenn a látást befolyásoló további szembetegség, jó általános egészségi állapot. (A beválogatási és kizárási kritériumok teljes listája elérhető a nemzetközi klinikai tanulmányok kötelező regisztrációs honlapján (clinicaltrials.gov), illetve a munkacsoport korábbi közleményeiben (2, 14–20).

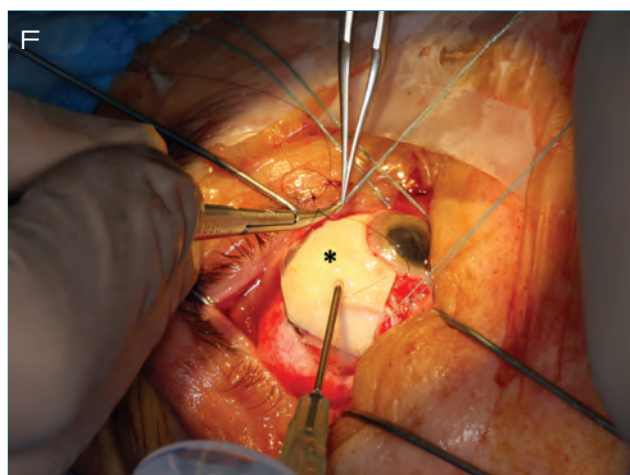
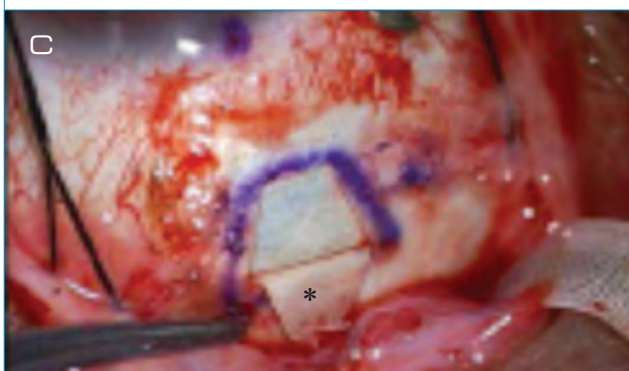
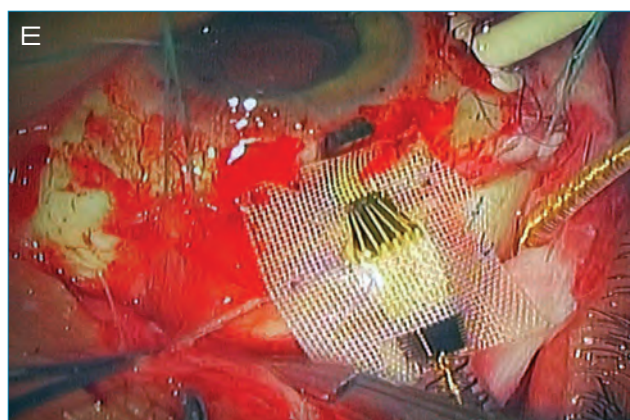
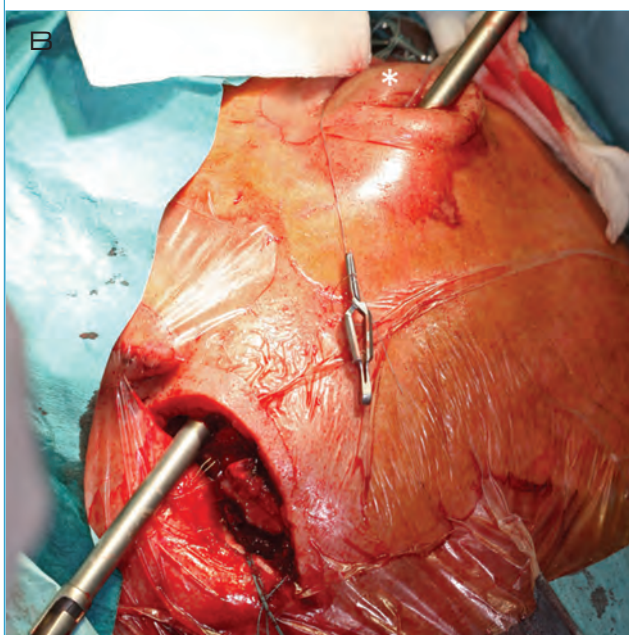
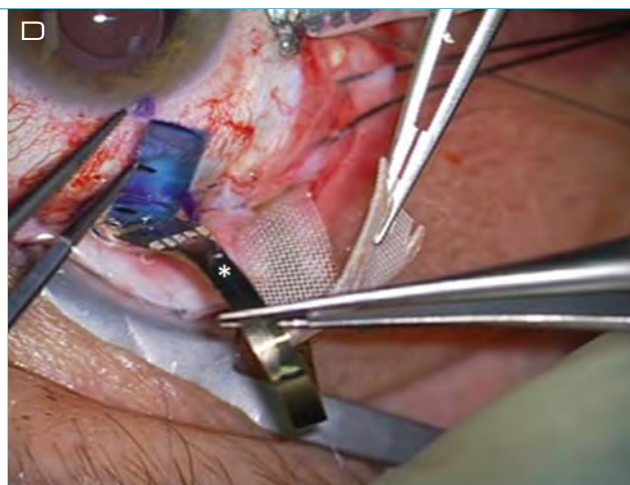
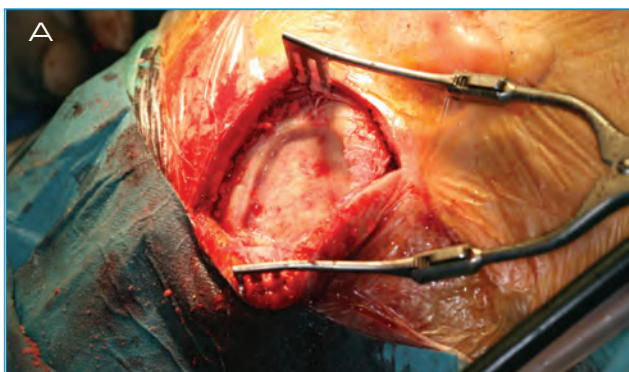
Az első, 60 éves férfi beteg esetében 13 éves kora óta, a második, 53 éves nőbetegnél 12 éves kora óta ismert retinitis pigmentosa betegség következtében károsodott a látóterük. Centrális látásukat 33, illetve 24 éves korukban veszítették el mindkét szemben. A vizsgálatba beválasztásukkor kiindulási látóélességük mindkét szemben tárgylátás nélküli volt. A két beteg műtét előtti szemfenéki és OCT képeit a 3. ábra mutatja be.

A műtét menete

A műtétet mindkét esetben a multicentrikus vizsgálatban előírt protokollnak megfelelően végeztük (4. ábra) (5, 7, 14, 17, 20).

1. Fül-orr-gégészeti fázis: a fül mögötti területen a csontban, a már széles körben alkalmazott cochleáris implantátumok beültetéséhez hasonlóan, kialakítottunk egy bemélyedést, amelyben elhelyeztük az implantátum vezérlőegységét, és a bőr alatt az orbita széléig vezettük a kábeleket. Az izmokat és a bőrsebeket rétegesen zártuk.
2. Orbita-plasztikai szakasz: az orbita pereméről a kötőhártya alá vezettük az implantátumot, és a szemöldökíven készített metszésen keresztül a kábel csonthoz rögzítését is elvégeztük.
3. Vitreoretinális fázis: Peritomiát követően az egyenes szemizmok alá kantárvarratokat helyeztünk el. Scleralebeny készítése: egy trabeculectomiánál megszokott, de fordított állású trapéz alakú félvastag scleralebenyt készítettünk a temporális felső kvadránsban az equatortól perifériásan, amelynek alapján teljes vastagságú sclera perforációt végeztünk, alatta a choroideát diathermizáltuk. Pars plana vitrectomia: 20G sclerotomián keresztül, 40G kanül segítségével a korábban készített scleraablaknak megfelelően

4. ábra: Az implantátum beültetésének lépései: A: szubkután tápegység helyének kialakítása a fül mögött. B: trokár és implantátum átvezetése az orbita pereméig*. C: scleralebeny* preparálása. D: implantátum* bevezetése a szubretnális térbe a kék színű vezető fólia segítségével. E: kábelre erősített teflon háló rögzítése a sclerához. F: implantátum fedése donor sclerával*



szubretnálisan viscoelasztikus anyagot injektáltunk. A diathermizált területen a chorioideát perforáltuk, és az implantátum érzékelő részét szubretnálisan a

makula alá toltuk vezető fóliák segítségével. Az érzékelő chip megfelelő elhelyezkedésének ellenőrzése után a scleralebenyt varratokkal zártuk és az implan-

tátumot az arra erősített teflon-háló segítségével, varratokkal rögzítettük. Szilikonolaj-implantáció után a sclerotomiás sebeket varrattal zártuk. A scleralebenyt

donor sclera transzplantációval fedtük az uzuráció kivédésére.

Végül zártuk a kötőhártyasebet.

A műtéteket intratracheális narkózisban végeztük 2012. június 5-én, illetve 2013. szeptember 5-én a Szemészeti Klinika Tömő utcai, illetve Mária utcai épületében. A műtét után a betegeket intenzív monitorizálás mellett aneszteziológus őrizte.

Műtét utáni vizsgálatok módszerei, nyomkövetés menete

A követési idő alatt a protokoll szabályai szerint szemészeti ellenőrző vizsgálatot, képalkotó vizsgálatokat és az előírt valamennyi funkcionális tesztet is elvégeztük. A vizsgálatokat a chipet be- és kikapcsolva végeztük el. BaLM (Basic Light & Motion test), BaGA (Basic Grating Acuity test): fényérzés, fénylokálizáció és mozgás meghatározása, illetve csíkok orientációjának felismerése. FrACT (Freiburg Acuity and Contrast Test): Landolt C-gyűrű segítségével látóélesség meghatározása. Funkcionális tesztek (ADL – Activity of Daily Living): asztalon elhelyezett tárgyak, geometriai formák felismerése, óra mutatóinak leolvasása, szem-kéz koordináció vizsgálata (14, 17, 18, 20).

Etikai engedély

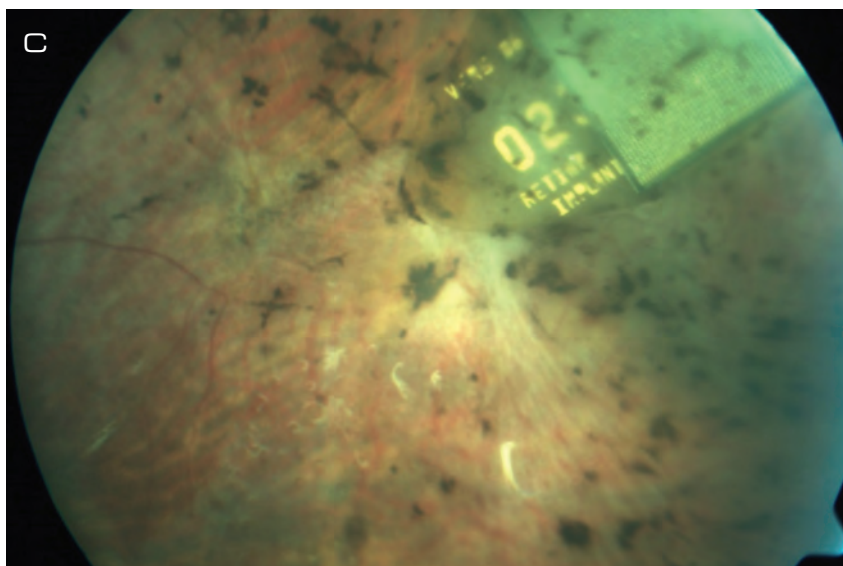
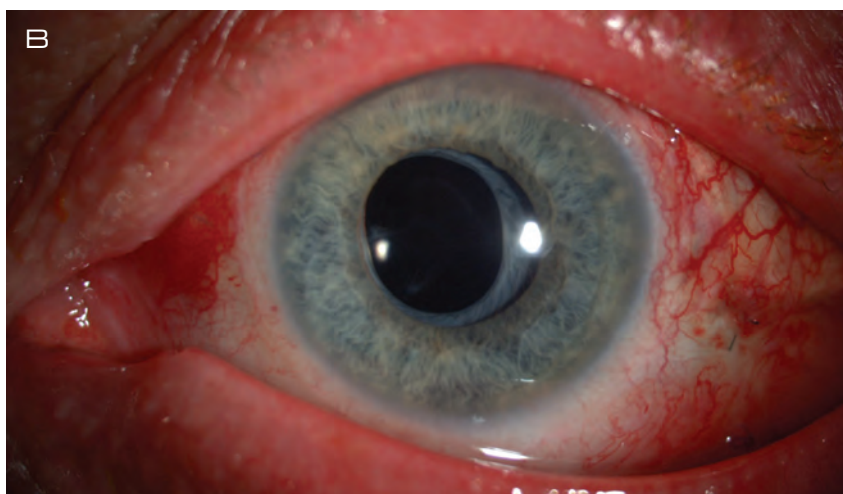
Az aktív implantátum hazai beültetését és a vizsgálatok elvégzését az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal engedélyezte (EEKH 62959/2010).

EREDMÉNYEK

Mindkét esetben a műtét az előírt protokollnak megfelelően zajlott. A műtėti idő az első esetben 10, a második esetben 9 óra volt, amelynek során mindkét esetben az implantátum megfelelő helyzete elérhető volt. A beültetés utáni követési idő az első betegnél 12 hónap, a második beteg esetében 36 hónap volt. Súlyos mellékhatás egyik betegnél sem jelentkezett.

Az első betegnél a műtétet követő-

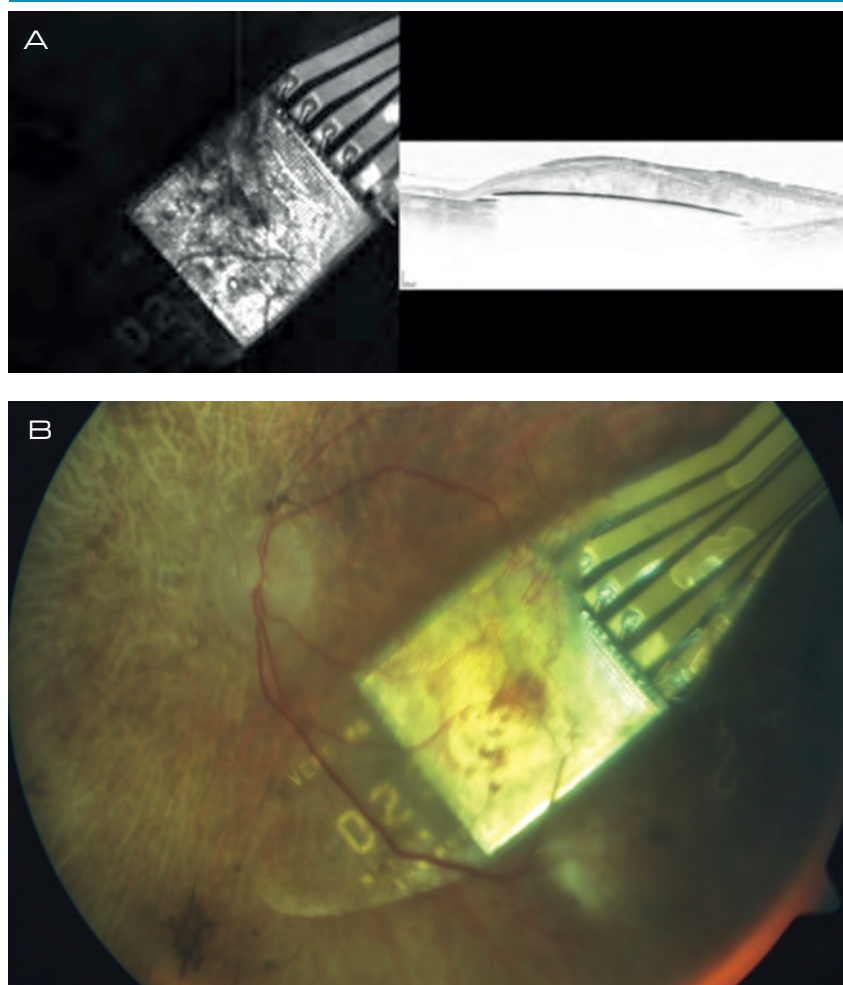
5. ábra: Első beteg műtét után 1 hónappal. A: gyógyult bőrseb. B: békés szemfelszín. C: a chip temporálisan felfelé elmozdult helyzetben



en a sebek per primam gyógyultak, azonban a szubretinális implantátum extrafoveális helyzetbe került (5. ábra), vélhetően az extraokuláris kábel feszülése következtében,

ezért hat hét múlva ismételt pars plana vitrectomiát végeztünk a chip repozíciójával, amely sikeres volt (6. ábra). Az implantátum kábel, illetve scleralis rögzítés fölöt-

6. ábra: Az első beteg reoperációja után a chip szubmakuláris helyzetben van (A, B), OCT képen a chip fölött retinális ödéma látható



ti teflon hálót fedő sclera graft 8 hónap után felszívódott (véltetően a repozíció során a sclera graft elvkonyodása következtében), és a teflonháló és varratai uzurálták a kötőhártyát. A szemfelszín conjunctiva fedés majd, autograft transzplantáció után sem gyógyult, ezért 12 hónappal a beültetés után az implantátumot eltávolítottuk. Ezt követően a szemfelszín jól gyógyult. A szemfenéken pigmentált szubretinális heg alakult ki.

Az első betegben a chip a felvett karakterisztika görbéje alapján végig megfelelően működött. A műtétet követően a protokoll szerint elvégzett valamennyi vizsgálat során a beteg az implantátum be-, illetve kikapcsolását villanásként rendre érzékelte, de a beteg látásában nem észleltünk szignifikáns különbséget

a chip be- és kikapcsolt állapota között.

A második betegben a műtét után a sebek szépen gyógyultak, a szemfelszín integritása tartósan helyreállt. A szemfenéken a chip megfelelő, subfovealis helyzetű volt, a chip fölött a retina ödémás (7. ábra), újabb műtétet nem igényelt. Az elektrofiziológiai vizsgálat alapján az implantátum a beültetését követően hibátlanul működött. A protokoll szerint elvégzett kontrollvizsgálatok során a chip bekapcsolása javította a látásfunkciót. A beteg otthonában végzett, egyénileg összeállított tesztsorok gyakorlása során szintén érzékelhető látásjavulásról számolt be 30 hónappal is a beavatkozás után. A beteg személyes leírása alapján a következőképpen értékelte az eredményeket és az

implantátummal elért látást: „Ezeket a gyakorlatokat (szerk: funkcionális látóélességet vizsgáló tesztek, ADL, BaGA, BaLM, FrACT) chip nélkül nem tudom megcsinálni. Látom a fehér asztalra letett nagyobb sötét tárgyakat, például párna, táskák, doboz. Illetve látom a sötét asztalra letett világos tárgyakat, pl. tányér, műanyag edény, bögre. Ha süt a nap, akkor meg tudom mutatni, merre vannak az ablakok, a fehér ajtók, a tükrök. Az utcán közlekedve látom a zebra fehér csíkjait, látom az út mellett álló autók egy részét, vagy a járdaszegély melletti fűsávot. A chip segítségével megnéztem az unokáimat, de csak a fejük körvonalát láttam. A velem szemben ülő férjem, balra, jobbra, illetve föl le mozgatott kezét az esetek 50-60%-ában láttam.”

MEGBESZÉLÉS

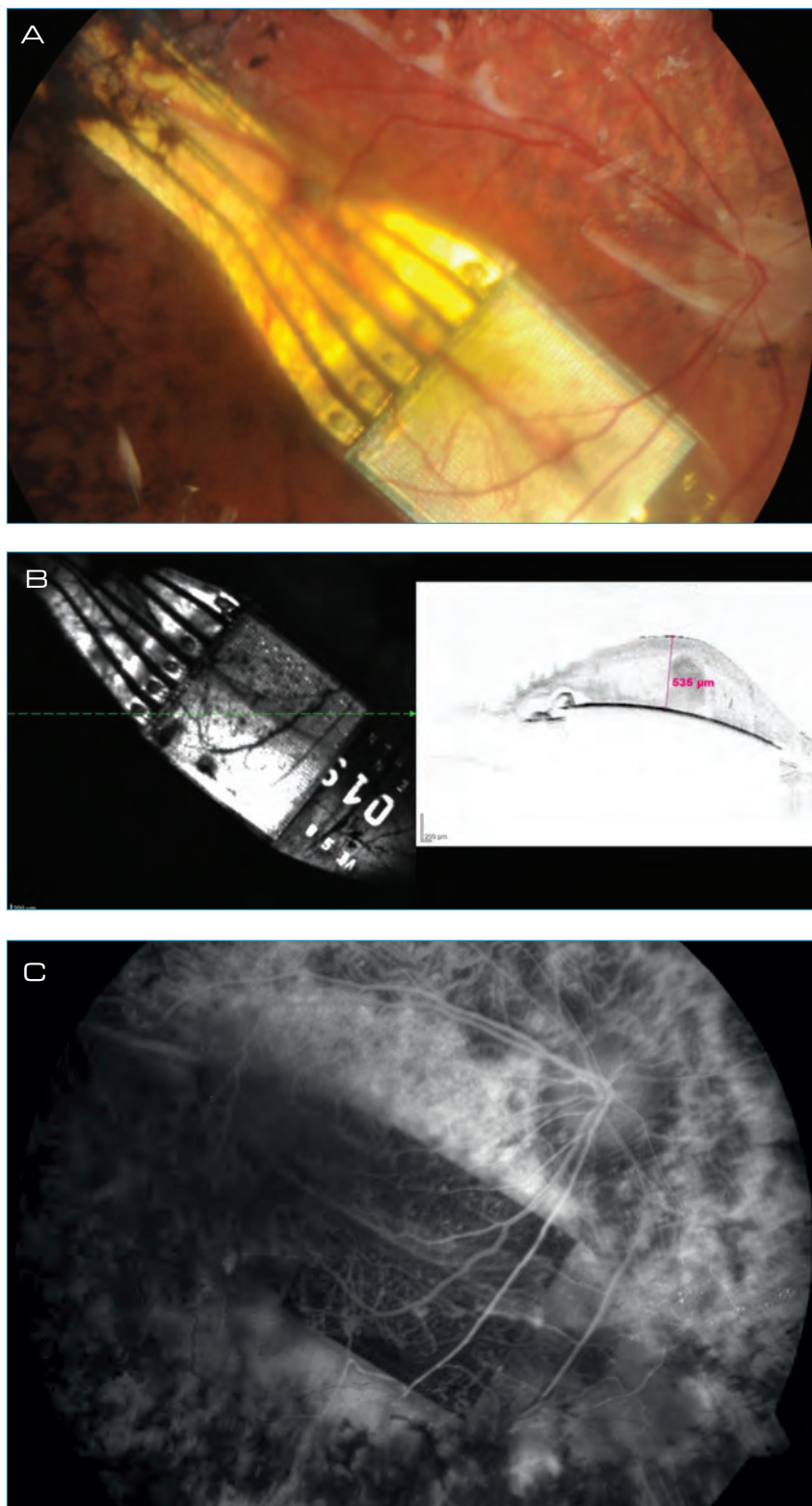
A szubretinális implantátumot olyan végstádiumú retinitis pigmentosában szenvedő betegeknél lehet alkalmazni – további feltételek mellett –, akiknek maradék látása az önálló közlekedést már nem teszi lehetővé.

Saját eredményeink összegzése

Az általunk elvégzett mindkét szubretinális implantáció kivitelezése technikai és anatómiai értelemben sikeres volt. A műtét során elérhető volt a szubretinális implantátum aktív érzékelő-erősítő-ingerlő chip részének a maculátáj alatti elhelyezkedése. A műtét során sem helyi, sem általános szövődmény nem lépett föl.

A korai posztoperatív időszakban az első betegünkben a chip elmozdulását észleltük, amely miatt repozíciós műtétet végeztünk. Ezáltal a chip a kívánt helyzetbe került, de betegünkben az implantátum nem biztosított látásjavulást, annak ellenére, hogy a készülék elektronikus kalibrációja sikeres volt és a chip elektronikus működése megfelelő volt. Ennek okát részben abban látjuk, hogy ismételt műtét után jelentős makulaödéma lépett fel.

7. ábra: A második beteg szeme műtét után, A: szubmakuláris chip elhelyezkedés. B: az OCT-vizsgálat a chip fölött retinaödémát mutatott. C: FLAG-vizsgálat normális retinális vérkeringést igazolt



Ezen kívül a repozíció során végzett szubretinális manipuláció és azzal járó megterhelés is feltételezhetően

korlátozhatta a retina működőképességét, regenerációját. Emellett lehetséges, hogy a retina belső réte-

geinek strukturális-funkcionális dezintegrációja már a műtét előtt bekövetkezett, tekintve, hogy a centrális látás kiesése és a műtét időpontja között nagyon hosszú idő, 27 év telt el. Továbbá a sikertelenséghez a beteg idősebb kora is hozzájárulhatott, mert az az új típusú vizuális élmény feldolgozását, megtanulását nehezítheti. Nyolc hónappal a beültetés után késői szövődmény lépett fel, az implantátum kötőhártyai fedése uzurálódott, amelyet ismételt műtétekkel sem sikerült véglegesen megoldani, és – figyelembe véve, hogy a készülék nem hozott látásjavulást – végül az implantátum eltávolítása mellett döntöttünk. A beteg az állapotot elfogadta, és megismerve az explantáció utáni állapotot kész lenne ismételtlen is részt venni implantációban.

A második betegünkben a posztoperatív időszakban nem lépett fel szövődmény, és az implantátum sikeres kalibrációját követően a beteg látásában szubjektív javulás volt észlelhető az implantátum bekapcsolt állapotában. A chip elhelyezkedése, némileg excentrikus volta, magyarázhatja a javulás mérsékelt voltát, mert ismert, hogy az elérhető látásjavulás mértéke függ a foveális excentricitástól (7, 15). Mivel a tanulmány eredményeinek áttekintése során a legjobb posztoperatív eredmények rendre a foveához közeli implantációkat követően jelentkeztek, amelyeket a pontos mérésekkel alátámasztott kalkulációk is megerősítettek. Szubjektíve a beteg véleménye pozitív volt, pozitívan értékelte az elért eredményt. Az implantációt követően ismét vállalkozna a műtetre, és az azzal járó feladatokra. Habár a megelőző vizsgálatok, majd a műtét maga, illetve a teszteléssel kapcsolatos vizsgálatok is komoly áldozatot követelnek a résztvevőktől, mégis kijelenthető, hogy ezek nem képezik akadályát a részvételnek.

Eredményeinket összevetve a RETINA IMPLANT Alpha IMS study általános eredményeivel (17) azt mondhatjuk, hogy saját eredm-

nyeink illeszkednek a munkacsoportok összegzett eredményeihez. Az Alpha IMS interim riport alapján, a multicentrikus tanulmányban operált 29 beteg közül az implantátum a betegek 86%-ban biztosított fényérzést, 59%-ban fénylokalizációt, 14%-ban vízustáblával mérhető látóélességet. A 29 beteg közül az implantációval elért látási eredményt 13 fő (44,8%) a mindennapi életvitel szempontjából hasznosnak tartotta, 8 személy (27,6%) kismértékű hasznot említett, míg 8 beteg (27,6%) számára nem nyújtott előnyt az implantátum (17). Az első 12 hónapos megfigyelési időszakban 21 beteg (72%) érte el a vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontját (a mindennapi élet-aktivitások és a közlekedés szignifikáns javulását), és 25 beteg (86%) esetében teljesült a study másodlagos hatékonysági végpontja (szignifikáns javulás a látóélességben/fényérzésben és/vagy tárgylátásban).

Az epiretinális implantációk eredményei a szubretinális beültetések eredményeihez hasonlóak voltak. Az Argus I epiretinális eszköz implantációját 6 személy 1-1 szemében végezték el, és azt találták, hogy mind a hat személy az implantátum bekapcsolt állapotában érzékelte a fényt, és rövid tréning után egyszerű látási feladatokat el tudtak végezni. A beültetés biztonságosnak bizonyult 4 és 10 éves nyomonkövetés során is (4, 10, 21). Az Argus II implantátumot 30 személybe ültették be 2007 és 2009 között (3). Az eredmények szerint a 30-ból 1 személy esetében kellett az implantátumot eltávolítani visszatérő kötőhártya-erózió miatt. Minden beültetésen átesett személy érzékelte a fényt, és 3 évvel a műtét után 55,6% érzékelte helyesen a mozgási irányt, és 33,3%-nak volt valamilyen mérhető látóélessége, 2,9-1,6 logMAR-tartományban (3). Az implantátum bekapcsolt állapotában többen találták meg az ajtót (54,2%), vagy tudtak követni egy vonalat (67,9%), mint az implantátum kikapcsolt állapotában (19,0%,

illetve 14,3%). Súlyos nemkívánatos események száma alacsony volt: conjunctiva dehiscentia (10,0%) vagy erózió (10,0%), leoltás negatív feltételezett endophthalmitis (10,0%), és hipotónia (6,7%) (3).

Mások és saját eredményeink ismeretében megerősíthető, hogy nagyon fontos a beültetésre jelentkező betegek pontos felvilágosítása. Ennek leglényegesebb pontjait cikkében *Stingl és munkatársai* a következőkben foglalták össze: Nagyon fontos az elektromos implantátumok korlátainak a bemutatása, azaz, hogy a legjobb elérhető látás az aliglátás kategóriájába esik, amely körülbelül annyi, mint amit a betegek a vakság kialakulását közvetlenül megelőzően észleltek. Továbbá, a műtét előtt OCT-vel észlelt szabályos retina struktúra megléte esetén sem lehet előre megjósolni, hogy mely betegnek lesz az implantáció után a mindennapi életben használható tárgylátása, és kinek lesz csak feljavult fényérzése. Végül még azt sem tudjuk, hogy a visszaállított aliglátás mennyi ideig fog fennmaradni a műtétet követően (17, 19).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összegzésként azt mondhatjuk, hogy a szubretinális implantátum beültetés képes a vaksgot aliglátóságra javítani végállapotú hereditár retina fotoreceptor-degenerációban (17). Saját tapasztalataink azt mutatják, hogy a beültetést hazai környezetben is sikeresen el lehet végezni megfelelő előkészítés után és kiválóan képzett multidiszciplináris team felállítása esetén. A szubretinális és az epiretinális vizsgálatok eredményeit is figyelembe véve elmondható, hogy az eredmények reményt keltőek: enyhe, de a mindennapi életben használható látásjavulást lehetett elérni a betegek többségében, és a vizsgálatok elfogadható biztonsági profilt mutattak (12). Munkacsoportunk hozzájárult az implantátum továbbfejlesztéséhez is, hiszen a jelenlegi módo-

sított modell, az Alpha AMS a mi eredményeinkre is építve került kialakításra.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondunk köszönetet mindazoknak, akik a nemzetközi vizsgálat magyarországi kivitelezését lehetővé tették és munkájukkal segítették.

A hazai vizsgálócsoport munkatársai

Németh János – vizsgálatvezető; Kusnyerik Ákos – vizsgálat koordinátora, chip pozíció tervezése, betegek alkalmasságának vizsgálata, betegek kiválasztása, posztoperatív vizsgálatok; Resch Miklós – okuláris és vitreoretinális műtéti fázis végzése, chipimplantáció, posztoperatív követés; Répássy Gábor és Tamás László – tápegység beültetése; Lukáts Olga – orbitális műtéti rész végzése; Bausz Mária – szemfelszín rekonstrukciós műtétek; Hermann Csaba, Hauser Balázs, Berek Sarolta – altatóorvosok; Fenesi Teréz – főműtősnő, Horváth Csilla, Biczó Klára és Kutas Erzsébet műtősnők; Süveges Ildikó, Maneschg Otto és Barcsay György – klinikai vizsgálatok; Csákány Béla – ultrahangvizsgálatok; Varsányi Balázs és Weiszer Anikó – elektrofiziológiai vizsgálatok; Kiss Huba – OCT-vizsgálatok; Rudas Gábor és Kozák Lajos – MR-vizsgálatok; Réthelyi János és Bolyhos Csilla – pszichológiai vizsgálatok; Komlósi Eszter, Csákvári Judit – mobilitási tréning; Széles Éva – fotós.

A nemzetközi vizsgálócsoport hazai munkában is részt vevő tagjai:

Vizsgálatvezető, illetve Tübingen Team: Eberhart Zrenner, Katarina Stingl, Karl-Ulrich Bartz-Schmidt, Florian Gekeler; Dresden Team: Helmut Sachs; Retina Implant AG: Udo Greppmaier, Walter Wrobel, Reinhard Rubow, Angelika Braun, Anuschirawan Hekmat, Nicole Troelenberg, Maren Malcherczyk.

IRODALOM

1. Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 852–856.
2. Hafed ZM, Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F, Zrenner E. Oculomotor behavior of blind patients seeing with a subretinal visual implant. *Vision Res* 2016; 118: 119–131.
3. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, et al. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology* 2015; 122: 1547–1554.
4. Humayun MS, Juan Jr. E, Dagnelie G. The Bionic Eye. A Quarter Century of Retinal Prosthesis Research and Development. *Ophthalmology* 2016; 123: S89–S97.
5. Koitschev A, Stingl K, Bartz-Schmidt KU, et al. Cochlear-Implants. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 842518. Epub 2015 Dec 10.
6. Kusnyerik Á, Resch M, Kiss H, Németh J. Vision restoration with implants. In: Pissaloux EE, Velazquez R (eds): *Mobility in Visually Impaired People – Fundamentals and ICT Assistive Technologies*. Springer, Cham, ISBN 978-3-319-54446-5. 2018; 617–630.
7. Kusnyerik Á, Greppmaier U, Wilke R, et al. Positioning of Electronic Subretinal Implants in Blind Retinitis Pigmentosa Patients Through Multimodal Assessment of Retinal Structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3748–3755.
8. Kusnyerik Á, Resch M, Roska T, et al. Látásjavító implantátumok a látóhártya-degenerációkban. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 537–545.
9. Lukáts Q, Resch M, Kusnyerik Á, et al. Implantátumok a szemészetben (a punctum plug-tól a retina chip-ig). *Orvostudományok* 2011; 86: 397–398 és *Orvostudományok* 2014; 89: 89–90.
10. MacLaren RE. Electronic retinal implant surgery. *Eye (Lond)* 2017; 31: 191–195.
11. Mariotti SP, Pascolini D. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 614–618.
12. Mills JO, Jalil A, Stanga PE. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present. *Eye* 2017; 31: 1383–1398.
13. Németh J, Süveges I. Vision 2020 – Világméretű program az elkerülhető vakság felszámolására. Szerkesztőségi közlemény a Látás napja alkalmából. *Szemészet* 2001; 138: 115–117.
14. Stingl K, Bach M, Bartz-Schmidt KU, Braun A, et al. Safety and efficacy of subretinal visual implants in humans: methodological aspects. *Clin Exp Optom* 2013; 96: 4–13.
15. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F, et al. Functional outcome in subretinal electronic implants depends on foveal eccentricity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 7658–7665.
16. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci* 2013; 280: 20130077.
17. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. Subretinal Visual Implant Alpha IMS - Clinical trial interim report. *Vision Res* 2015; 111: 149–160.
18. Stingl K, Gekeler F, Bartz-Schmidt KU, et al. Fluorescein angiographic findings in eyes of patients with a subretinal electronic implant. *Curr Eye Res* 2013; 38: 588–596.
19. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. [What can blind patients see in daily life with the subretinal Alpha IMS implant? Current overview from the clinical trial in Tübingen]. *Ophthalmologie* 2012; 109: 136–141.
20. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci* 2011; 278: 1489–1497.
21. Yue L, Weiland JD, Roska B, Humayun MS. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. *Progress in Retinal and Eye Research* 2016; 53: 21–47.

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. Dr. Németh János,
E-mail: nemeth.janos@med.semmelweis-univ.hu

Centrális serosus chorioretinopathia (CSCR). Új diagnosztikus és terápiás lehetőségek

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

ECSEDY MÓNIKA DR., GERGELY RÓBERT DR., KOVÁCS ILLÉS DR.,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

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

A centrális serosus chorioretinopathia (CSCR) a munkaképes felnőtt korosztály, egyik fontos látásromlást okozó körkepe.

Új diagnosztikus eszközök segítségével (spectral domain, swept-source és angio OCT) az utóbbi évek kutatásai a betegség patogenezisében a chorioidea döntő szerepét igazolták, állatkísérletes és szövettani kutatások pedig a glükokortikoid túlsúly közvetítésében a chorioidealis mineralokortikoid receptorok döntő szerepét vetették fel. Az elmúlt években több francia és amerikai esetbeszámoló vagy klinikai tanulmány ígéretes eredményekről számolt be CSCR-ben szenvedő betegek szelektív mineralokortikoid-antagonista kezelésével.

Klinikánkon munkacsoportunk prospektív és retrospektív klinikai vizsgálatokat végzett a szelektív mineralokortikoid-antagonista eplerenon alkalmazásával a betegség krónikus formájában szenvedő pácienseknél. Összefoglaló közleményünkben a betegség diagnosztikájában és patogenezisében publikált újdonságok összefoglalását követően, ezen klinikai vizsgálataink eredményeit, illetve az irodalomban újonnan megjelent egyéb diagnosztikus terápiás lehetőségeket ismertetjük.

Central serous choriretinopathy – new diagnostic and therapeutic tools

Central serous chorioretinopathy (CSCR) is an important cause of central vision loss in the working population.

New diagnostic devices (spectral domain, swept-source and angio OCT) suggested a strong evidence that the key underlying mechanism of its pathogenesis involves choroidal vascular abnormalities. In recent years in several animal and pathologic studies mineralocorticoid receptor activation was found to play a crucial role in the hyperdynamic circulation within the choroid in eyes with CSCR. Also clinical pilot studies and case reports with aldosterone antagonists confirmed the efficacy of mineralocorticoid inhibition in CSC patients.

In our department we performed prospective and retrospective clinical studies with selective mineralocorticoid antagonist treatment (eplerenone) for patients with bilateral chronic CSC. In this review we summarise the results of these studies, as well as the new diagnostic and therapeutic options published recently in the literature.

KULCSSZAVAK centrális serosus choriretinopathia, chorioidea, mineralokortikoid-antagonista

KEYWORDS central serous chorioretinopathy, choroid, mineralocorticoid antagonist treatment

BEVEZETÉS

A centrális serosus chorioretinopathia eredeti definíciója szerint a retina neuroszenzoros rétege és pigmenthámja között kialakuló folyadékgyülemmel járó betegség, amely a makulátáját egy vagy több gócban érintheti (1, 2). Az esetek több mint kétharmadában az állapot 2-3 hónap alatt magától gyógyul. Bizonyos esetekben azonban a folyamat krónikussá válik, a folyadékgyülem nem szívódik fel, ami az ideghártyát maradandóan károsítja és a látóélességet csökkenti (3).

Az utóbbi évek kutatásai és új diagnosztikus módszerek elterjedése (spectral domain és swept source – OCT) a betegség klinikai képét jelentősen kibővítette, új klinikai formák és alcsoportok jelenlétét igazolta: mint az idősebb páciensekben észlelhető gyakran kétoldali megjelenést mutató és progresszív látásromlást okozó pachychorioidealis pigmentepitheliopathia, vagy a polypoidalis vasculopathia, illetve a krónikus esetek egyik rendkívül rossz prognózisú formája a diffúz retinális pigmentepitheliopathia (DRPE). Az akut és az újonnan definiált formák között jelentős különbség mutatkozik a prognózist és a lefolyást illetően is, pontos kapcsolódásuk egymásba való esetleges átalakulásuk eddig nem teljesen tisztázott (4).

A betegség patogenézisét illetően is több hipotézis ismert. A jelenleg leginkább elfogadott elmélet szerint; a chorioidea erek hiperpermeabilitása miatt folyadék áramlik a pigmenthámon keresztül a retina neuroszenzoros rétegei alá, azokat alapjukról elválasztva. Nem tudjuk azonban, hogy az elsődleges eltérés a chorioidea erek kóros autoregulációjából, vagy a pigmenthám károsodásából adódik (1–3). A hormonális hatások közül, a glükokortikoid anyagcserével találtak nagyon szoros kapcsolatot. A glükokortikoid túlsúlyt okozó állapotok, illetve külső glükokortikoid bevitel mára a betegség egyik legfontosabb ismert rizikófaktor (4). Az utóbbi évek állatkísérletes és molekuláris

biológiai kutatásai kimutatták, hogy a glükokortikoidok mellett a retina a mineralokortikoidok számára is fontos célszerv, mivel a retinalis és chorioidealis érfal is képes mineralokortikoid receptorok koexpressziójára. Nagy mennyiségű glükokortikoid jelenlét esetén megfigyelték, hogy a glükokortikoidok a mineralokortikoid receptorokhoz kötődve is kifejthetik hatásukat, a chorioidea erek tágulatát és hiperpermeabilitását okozva, amely a CSCR néven leírt kórképben megismert szövettani elváltozásokat eredményezi (5, 6).

Jelenleg a betegség egyik formájára sincs elfogadott, multicentrikus tanulmány által alátámasztott kezelési protokoll. Újabb tanulmányok felezett verteporfin dózissal, illetve felezett lézer energiájú fotodinámia (PDT) kezeléssel számoltak be krónikus CSCR-ben (7), valamint néhány esetismertetés intravitrealis anti-VEGF-kezeléssel elért kedvező eredményeket említ (8). Mindkét kezelés igen drága és egyik sem engedélyezett, vagy finanszírozott ilyen indikációban, hazánkban.

Összefoglaló közleményünkben az egyre színesebb és bővülő betegségcsoportot ismertetjük, külön hangsúlyozva az új diagnosztikus lehetőségek kapcsán megfigyelt finom morfológiai eltéréseket, amelyek a jövőben segítséget nyújthatnak a kórkép jobb megértésében. A terápiás lehetőségek közül, a mineralokortikoid útvoalat célzó nemzetközi és saját tanulmányokat ismertetjük, amelyek új lehetőséget jelenthetnek a betegek látásának hosszú távú megőrzésében.

EPIDEMIOLOGIA

A betegség incidenciája 9,9/100 000 férfiakban, míg 1,7/100 000 nőkben (9), így a CSCR a munkaképes korú lakosság negyedik leggyakoribb látásromlást okozó kórképe a fejlett országokban (az AMD, diabétesz és vénás elzáródások mögött) (10). A legújabb epidemiológiai adatok; elő-

fordulását leginkább 39 és 51 éves életkor közé teszik (11). Idősebb életkorban gyakoribb az atipikus krónikus formák megjelenése, illetve emelkedik a nők aránya (12). Az etnikai különbségeket illetően az adatok ellentmondásosak, Ázsiában sok közlemény számolt be gyakori 2 oldali multifokális előfordulásról (13), ezen súlyosabb formák gyakoribb megjelenését figyelték meg afroamerikaiak esetében is (14). A magyarországi előfordulását illetően friss és pontos adatokról nem jelent meg publikáció. *Salacz György* a Mária utcai Szemklinika beteganyagában 1970 és 1984 között 174 fluorescein-angiográfiával diagnosztizált CSCR-beteg előfordulásáról számolt be (15).

PATOFIZIOLÓGIA ÉS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

A betegség kialakulásában genetikai predispozíció szerepe is felmerült, 2001-ben *Wenink és munkatársai* CSCR-ben szenvedő betegek családtagjainál 52%-ban észleltek krónikus CSCR-re jellemző pigmentepitheliális eltéréseket (16), illetve *Lehmann* (16) megnövekedett chorioidea (>395 mikron) vastagságot írt le nemcsak a CSCR-es betegekben, hanem családtagjaiknál is. Polimorfizmus-vizsgálatok a complement H-faktor (CFH) génjének szerepét vetették fel, illetve összefüggést találtak egyéb AMD-ben vizsgált géncsaládok, mint például az ARMS2-géncsalád egyes variánsai és a betegség előfordulása között (17).

A környezeti tényezők közül a hipertónia prediszponáló szerepe régóta ismert (ODDS ratio: 2,25–2,3) (18, 19). Ennek fordítottjaként pedig a CSCR előfordulását fokozott rizikótényezőként igazolták férfiakban mind a koronáriabetegségek mind az agyi értörténések kialakulásában (20). A jelenségek hátterében felmerült a vegetatív beidegzés szimpatikus irányban történő eltolódása, amelynek szerepe lehet a chorioidealis keringésben észlelt elváltozásokban is (21).

A leginkább vizsgált és elismert kockázati tényezőként a kortikoszteroid túlsúlyt, illetve az ezt okozó állapotokat és iatrogén beavatkozásokat említik az irodalomban. Megnövekedett incidenciát írtak le terhességben, főként a harmadik trimeszterben (22), és *Cushing*-betegségben (23). Külső szteroidbevitelnél publikáltak eseteket orális, inhalációs, intranasalis, epidurális, intraarticularis és bőrgyógyászati alkalmazás esetén is, az orális és intravénás alkalmazást a betegség bizonyított önálló rizikófaktorának tekintik. Érdekes módon a szteroidok intraokuláris alkalmazásakor hasonló összefüggést eddig nem sikerült igazolni. Szisztémás alkalmazás esetén, a betegség elhúzódását, recidívák kialakulását és a bilaterális atipikus formák halmozódását figyelték meg, illetve a férfi dominancia csökkenését. Kialakulásában idioszinkráziás válaszreakció lehetősége merült fel, arra fogékony egyéneknek, mivel a hatás nem bizonyult dóziszfüggőnek, minimális szteroidkoncentráció esetén is megfigyelték kialakulását egyes személyekben (24). A stresszhormonok szerepét támasztja alá, az először 1986-ban *Yanuzzi* által leírt megfigyelés, az úgynevezett A-típusú személyiség és a betegség összefüggéséről (25). Ezt későbbi pszichológiai tanulmányok is alátámasztották, ahol a betegeknek magasabb emocionális labilitást, agresszivitást, perfekcionizmust és narcisztikus személyiségjegyeket találtak (26). A hasonló rizikófaktorok által kiváltott gastro-oesophagealis reflux, a peptikus fekély és a *Helicobacter pylori* fertőzés is felmerült, mint a betegség önálló kockázati tényezői, szerepüket azonban nem sikerült biztosan igazolni (27). Egyéb gyógyszerek közül az adrenerg receptor-antagonisták (pszeudoefedrin, oximetazolin-orrcepek gyakori hatóanyagai, és MDMA, efedra-testépítő szerek alkotója) (28) a foszfdiészteráz-5-inhibitorok (29), és a metasztatikus karcinómák kezelésében alkalmazott

MEK-inhibitorok (30) esetében számoltak be CSCR-nek megfelelő klinikai kép kialakulásáról.

KLINIKAI MEGJELENÉS

A kórkép klasszikus formájának legfőbb ismertetőjegye a makuláris tájékon jelentkező subretinalis folyadékfelhalmozódás, amely a betegséggel társult jól ismert tünetekhez vezet: mint a hipermetropizálódás, homályos látás, relatív centrális scotoma, enyhe dyschromatopsia, micropsia, csökkent kontrasztérzékenység (31). A klasszikus formánál időbeli lefolyás szerint akut és krónikus eseteket különböztetnek meg, nincs azonban konszenzus a két forma közötti átmenet pontos időtartamát illetően, egyes tanulmányok 4, míg mások 6 hónapot tekintenek a krónikus formába való átmenet idejének (32). 2015-ben *Daruich és munkatársai* újabb felosztást javasoltak, amely nemcsak az időbeli lefolyást, hanem a prognózis szempontjából fontos anatómiai elváltozásokat is figyelembe veszi. Beosztási javaslatukat az **1. táblázatban** foglaltuk össze (4).

DIAGNOSZTIKA (MULTIMODÁLIS KÉPALKOTÁS)

A CSCR-es betegek diagnózisának és követésének alappillére jelenleg az optikai koherencia-tomográfia,

ezen belül a spectral-domain (SD) és a swept-source (SS) OCT. Az előbbi főként a retinalis pigmentepithel (RPE) és a külső retinalis rétegek finom elváltozásainak feltérképezésére, az utóbbi pedig a chorioidea vizsgálatára alkalmas. Recidiváló, krónikus, vagy nem oldódó CSCR esetében további információkat nyerhetünk az RPE elváltozásairól, esetleges korábbi epizódok maradványtüneteiről, autofluoreszcencia segítségével. A fluoreszcein (FLAG) és az indocianin-zöld angiográfia (ICG) jelentősége bár sokat csökkent az új generációs OCT-k megjelenése óta, a szivárgó pontok identifikálására (főként a lézeres terápiák tervezésénél) és a neovaszkuláris vagy polipoidális komponensek detektálására továbbra is hasznos módszerek (33). Az SD és SS OCT-vel ábrázolható jellegzetes elváltozásokat a **2. táblázatban** foglaltuk össze.

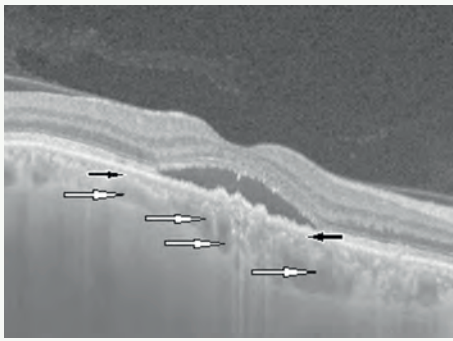
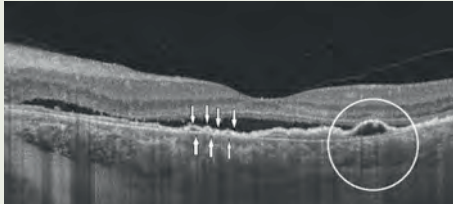
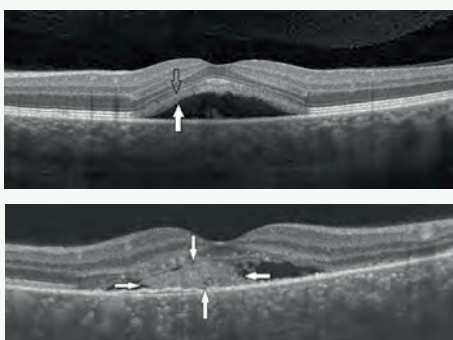
DIFFERENCIÁL-DIAGNÓZIS

Papilláig érő folyadékgyülem esetén az OCT-kép wide-field leképezési algoritmusát és en-face leképezési módját választva a coloboma szélén intraretinalis cisztoid ürökkel, ábrázolódik az optic-pit. Chorioideális haemangioma – amely gyakran érinti a paramakuláris régiót – is járhat subretinalis folyadékgyülem megjelenésével, amely látásromlást okoz. SS-OCT-vel a chorio-

1. táblázat: CSCR alcsoportjainak jellemzői (Daruich et al. féle ajánlás alapján)

Klinikai forma	Főbb jellemzők
Akut CSCR	4 hónapon belül spontán felszívódást mutató subretinalis folyadékgyülem (másik szemén pachichorioideális/pigmentepithelialis elváltozásokkal, vagy azok nélkül)
Nem oldódó CSCR	4 hónapon túl perzisztáló subretinális folyadékgyülem
Recidiváló CSCR	Epizodikusan megjelenő subretinalis folyadékgyülemek amelyek időszakosan teljes felszívódást mutatnak
Krónikus CSCR/diffúz retinalis pigmentepitheliopathia	Krónikus chorioretinopathia pigmentepithelialis és chorioideális elváltozásokkal folyadékgyülemmel, vagy anélkül (ide sorolják az újonnan leírt pachychorioideális pigment epitheliopathiat is)
Inaktív CSCR	Akut CSCR-en átesett betegek, akiknél jelenleg folyadékgyülem nem detektálható

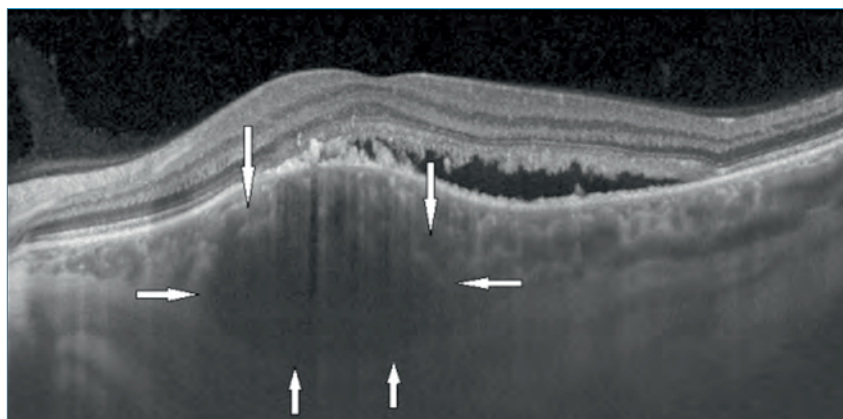
2. táblázat: CSCR OCT-vel ábrázolható morfológiai eltérései

Réteg	OCT-jel	OCT-képek	Jelentőség
Chorioidea	Chorioidea megvastagodás nagy és közepes chorioidea erek tágulata (fehér nyilak) a felette található kis chorioidea erek rétege egészen elvékonyodottnak tűnik (fekete nyilak)		Változását egyre inkább fontosnak tartják mind a betegség aktivitásának, mind a különböző terápiás lehetőségek hatásosságának követésében
Retinalis pigment epithel (RPE)	Double layer sign (fehér nyilak) PED (fehér karika) mikrorepedések RPE-hipertrófia		Kialakulhatnak a neuroszenzoros leválás területében, illetve azon kívül is, valamint gyakran megfigyelhetők a társszemen is. Gyakran találhatóak a megtágult chorioidea erek területe felett
Neuro-szenzoros retina	Fotoreceptor rétegben a külső szegmensek elongációja (felső kép szürke fehér nyíl) külső szegmensek alsó felszínén hiperreflektív pöttyök (alsó kép felső fehér nyíl) kiterjedt subretinális depozitumok alakulnak ki, amelyek mintegy hidat képezhetnek az RPE felszíne felé (alsó kép fehér nyilak)		Akut esetekben egyedüli finom eltérés egyik legfőbb ismertetőjegei a betegség krónikus formájának a subretinális folyadék felszívódásakor azonban ezek is megszűnhetnek

ideában körülírt területen a tumor érhálózatának ábrázolódnak segítheti a diagnózist (1. ábra). Nem egyértelmű klinikai kép esetén indocianin-zöld-angiográfia végzése

javasolt. A betegség 2-9%-ban szövődhet chorioidealis érujdonképződéssel (2). Itt jelentős segítséget nyújthat az angio-OCT-s FLAG a membrán leképezésében.

1. ábra: 47 éves férfi bal szeme, 2 éve panaszos, BCVA 1.0, Triton SS-OCT chorioideában fehér nyilakkal körülvett területen ábrázolódik a chorioidea-haemangioma



KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Már a bevezetőben is említettük, hogy a betegségre jelenleg nagy multicentrikus placebo-kontrollált tanulmányok által bizonyítottan hatásos, standard kezelési protokoll nem ismert. Akut esetekben tekintettel a várható spontán felszívódásra a megfigyelés javasolt. Valamilyen fizikális vagy gyógyszeres kezelés megkezdésének indikációjaként a folyadékgyülem 4 hónapon túli fennállását, többszöri recidívát, illetve a társszemen korábban zajlott maradandó látásromlást okozó CSCR jelenlétét említik (34). Az ismert rizikófaktorok elkerülése, vagy kikapcsolása régóta alkalmazott módszer a betegség leküzdésére. A külső glükokortikoid-bevitel megszakítása elősegíti a subretinális folyadék felszívódását (35,

36). A stresszoldást és különböző relaxációs technikák elsajátítását adjuváns kezelésként napjainkban is ajánlják az egyéb terápiás lehetőségek kiegészítésére.

A fizikai kezelési módszerek, mint a hagyományos lézer és a mikropulzus lézerkezelés a pigmentepithelialis szivárgó pont megszüntetésével, illetve a folyadékáramlás megállításával fejtik ki hatásukat, nem befolyásolják azonban a chorioidealis hiperpermeabilitást vagy megvastagodást. Mindkettő tervezéséhez invazív angiográfiás vizsgálatra van szükség, a szivárgó pont pontos beazonosításához. Alkalmazásukat napjainkban, egyetlen – a foveától minimum 500 mikron távolságban – detektálható szivárgó pont esetén, akut 4 hónap alatt nem oldódó CSCR kezelésére ajánlják (37, 38). A subthreshold dióda mikropulzus lézer előnyösebb új lehetőségnek tűnik, mivel nem károsítja a rétegeket, hatását szelektíven a pigmenthámban fejt ki, mélyebben penetrál, nem idéz elő chorioidealis érújdonképződést (39). A fotodinámiai terápia, amely a chorioidealis hiperpermeabilitás csökkentése, illetve a chorioidea erek tárgulatának megszüntetése révén fejt ki hatását, krónikus és perzisztáló esetekben is hatékonynak bizonyult. A megfelelő dózis és erősség kialakítása azonban még nem standardizált és hosszú távú követéses tanulmányok is hiányoznak az irodalomban. Így a chorioidea esetleges későbbi atrófiájáról, a recidívák gyakoriságára kifejtett hatásáról még keveset tudunk (7).

A gyógyszeres terápiák közül, az anti-VEGF-kezelés alkalmazásáról is több esetsorozat tanulmány beszámolt. A kezelés elvi háttere is kérdéses azonban, hiszen CSCR esetében nem sikerült emelkedett VEGF-szinteket kimutatni az üvegtesti térben (8). Jelenleg szükségesnek és hatásosnak, a szövődményként jelentkező másodlagos chorioidealis érújdonképződéses membránok kezelésében bizonyult (8). Az egyéb gyógyszeres kezelések, mint az acetazolamid, helicobacter era-

dikáció, kortikoszteroid és adrennerg-receptor-inhibitorok (mifepriston, ketokonazol, béta-blokkolók) alkalmazásával kapcsolatban ellentmondó eredmények születtek, hatékonyságuk nem bizonyított, illetve mellékhatásaik túl jelentősek (4). A gyógyszeres kezelés egyik új ígéretes hatóanyagcsoportja a mineralokortikoid-antagonisták alkalmazása. Az utóbbi évek állatkísérletes és molekuláris biológiai kutatásai kimutatták (5, 6, 40, 42), hogy a glükokortikoidok mellett a retina a mineralokortikoidok számára is fontos célszerv (41), mivel a retinalis és chorioidealis érfal is képes mineralokortikoid-receptorok ko-expressziójára (5, 39, 41, 42). A glükokortikoidok a mineralokortikoid-receptorokhoz (MR) is nagy affinitással tudnak kötődni, normál glükokortikoidszint mellett az ilyen úton történő receptor-lefoglaltságot egy enzim (HDS2) meggátolja azáltal, hogy a glükokortikoidot gyengébb MR affinitású metabolitokra bontja (42). Emelkedett glükokortikoidszint mellett ez a folyamat nem megy végbe teljes mértékben, így megtörténik az MR aktivációja. A receptor aktiválódása pedig specifikus kalciumfüggő káliumcsatornán (KCa2.3) keresztül értágulatot és a chorioidea hiperpermeabilitását okozza, amelynek következménye a subretinalis folyadék felhalmozódása (5, 42). Az ideghártya ereiben hasonló káliumcsatorna nem található, ilyen mechanizmussal itt értágulat nem alakul ki (5, 42). Egérmodellben mind aldoszteron, mind kortizol injekció intraokuláris alkalmazásával CSCR-hez hasonló állapotot sikerült létrehozni, megnövekedett chorioidealis érpermeabilitással és subretinalis folyadékgyülemmel. Így vetődött fel a mineralokortikoid-receptor-gátlás alkalmazásának lehetősége a betegség kezelésében. A mineralokortikoid-receptor-antagonista eplerenon a spironolakton bomlástermékének kémiai származéka, a spironolaktonnal ellentétben MR szelektív, így lényegesen kevesebb mellékhatással rendelkezik (6). A

legfontosabb különbség az, hogy nincs antiandrogén hatása, így nem okoz impotenciát, gynecomastiat a férfiaknál, illetve amenorrhéa, mastodyníát, hirsutismust a nőknél (6, 43). A spironolactonhoz hasonlóan az eplerenon a káliumszintet emelheti, emiatt a szérum K és a vesefunkciók időszakos ellenőrzése a kezelés előtt és alatt szükséges lehet (43). Az eplerenont elsődlegesen kiegészítő kezelésként alkalmazzák miokardiális infarktuson átesett, balkamra-diszfunkció és klinikai tünetekkel járó szívelégtelenségben szenvedő betegeken, illetve enyhe-közepes magas vérnyomás kezelésére (utóbbira nincs törzskönyvezve Magyarországon) (43). Az eplerenon kezelés CSCR-ben történő sikeres alkalmazásáról először *Bousquet és munkacsoportja* közölt klinikai tanulmányt 2013-ban (13 krónikus CSCR-beteg, 3 hónap kezelés jelentős chorioidea- és retinavastagság-csökkenés, illetve visus javulás), azóta ezt számos esetsorozat és intervenciós prospektív klinikai tanulmány követte (*Grouska* 2013 [43], *Herold* 2014 [44], *Ghadilai és Yanuzzi* 2015 [45], *Sampo és Kapor* 2016 [46], *Sun* 2017 [47]). 2014-ben a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján munkacsoportunk is elindított egy prospektív esetsorozat pilóta tanulmányt (ETTTUKEB104/2014), amelyben 29 krónikus CSCR-ben szenvedő beteg 31 szemét eplerenon kezelésben részesítettük, majd további 3 hónapig követtük (48). A követési idő végére a centrális makulavastagság szignifikánsan csökkent (átlag $124 \pm 117,9$ micron, $p < 0,001$), 35,4%-ban pedig a subretinalis folyadék teljesen felszívódott, a látóélesség szignifikánsan javult ($p < 0,05$). Swept source OCT segítségével a kezelés hatására mind a neuroszenzoros leválásos, mind a társszemek esetében a chorioidea-vastagság szignifikáns csökkenését figyeltük meg, amely a folyadékgyülemmel rendelkező aktív szemeken a kezelés befejezése után, a követési idő alatt is stabil maradt (49). Súlyosabb mellékhatást egyetlen betegnél sem tapasztaltunk a követési idő alatt. Azóta retrospek-

tív módon feldolgoztuk a mineralokortikoid-antagonista kezelésben részesülő krónikus centrális serosus retinopathiás betegek (CSCR) hosszú távú eredményeit is. A minimum egy éven át követett betegek (29 beteg 34 szeme) terápiás válaszána vizsgálatán, az egy év végére, a retinavastagság csökkenése továbbra is szignifikáns maradt ($p=0,0001$). A látóélesség esetében az első év végére szignifikáns változás a kiindulási látóélességhez képest nem volt megfigyelhető ($p=0,78$). Betegeinket ezután, a kezelés eredményessége alapján 2 csoportba osztottuk. Kedvező kimenetelű eseteknek azokat a szemeket tekintettük, amelyek a követési idő végére a subretinalis folyadék teljes felszívódását mutatták és látásélességük javult, vagy stabilizálódott. A követési idő végén reziduális folyadékkal rendelkező, illetve szignifikáns látásjavulást nem mutató, vagy a követési idő alatt látásromlást mutató eseteket a kedvezőtlen kimenetelű csoportba osztottuk. A két csoportot összehasonlítva a kedvező kimenetelt meghatározó legfontosabb tényezőknek a jó kiindulási látóélességet, a külső retinalis rétegek (ellipszoid zóna és külső limiting membrán) épségét és a fotoreceptor sejtek külső tagjának (OS) elongációját találtuk. Komo-

labb mellékhatást a hosszabb követési idő alatt sem észleltünk. Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a mineralokortikoid-antagonista kezelés biztonságos, ígéretes lehetőségnek tűnik a krónikus CSCR-es betegek kezelésében, főként a subretinalis folyadék felszívódásának elősegítésével. A külső retinalis rétegek állapota, illetve a kiindulási látóélesség azonban döntően meghatározza a kezeléstől várható prognózist. Az OS elongáció fontos biomarkernek tűnik a jó rezponder csoport meghatározásában (eddig nem publikált eredmények 2017 MSZT Retina Szekció kongresszusán ismertettük őket).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az új, egyre mélyebb penetranciát és egyre részletesebb leképezést biztosító képalkotó módszerek klinikai alkalmazásával, jelentősen kibővült a centrális serosus chorioretinopathia néven ismert kórkép klinikai spektruma. A betegség újonnan körülírt alformáinak pontosabb megismerése, egyrészt újabb és újabb kérdéseket vetett fel a betegség lefolyását és patofiziológiai hátterét illetően, másrészt egyre inkább középpontba helyezte az érhártya szerepét. A chorioidealis erek morfológiai elváltozásainak pontosabb megismerése, illetve ezek változása a betegség

természetes lefolyása és az alkalmazott kezelési lehetőségek hatása mellett, a későbbiekben kulcsszerepet játszhat a különböző fenotípusok meghatározásában és új terápiás célpontok megtalálásában. Ilyen új biztonságos, minimálisan invazív terápiás lehetőségnek tűnik, a chorioidealis mineralokortikoid-receptorok gyógyszeres gátlása. Az irodalomból ismert klinikai tanulmányok és saját tapasztalataink alapján is a mineralokortikoid-antagonista gyógyszerek hatékonynak bizonyultak a retina alatti folyadékgyülem felszívódásának elősegítésében. Hatásukat főként a chorioidea keringés normalizálása útján fejtik ki. A folyadék felszívódása ugyanakkor nem jelent biztosítékot a látóélesség javulására, mert azt jelentősen befolyásolják a retina külső rétegei és a pigmentepithel károsodásának mértéke.

Az mineralokortikoid-antagonista kezelés CSCR-ben történő alkalmazását illetően a későbbiekben további klinikai tanulmányokra van szükség: a hatásos minimális dózis, a hosszú távú kimenetel, hatékony kezelési időtartam meghatározására, valamint a gyógyszerre legjobban reagáló betegcsoport jellemzőinek azonosítására, a terápiarefrakter esetek kiszűrésére.

IRODALOM

1. Pryds A, Sander B, Larsen M. Characterization of subretinal fluid leakage in central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11): 5853–5857.
2. Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2013; 41: 187–200.
3. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 166–73.
4. Daruich A, Matet, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis AProgress in Retinal and Eye Research 2015; 48: 82–118.
5. Zhao M, Célériér I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2672–2679.
6. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013 Nov-Dec; 33 (10):2096–102.
7. Bae SH, Heo JW, Kim C, et al. A Randomized Pilot Study of Low-Fluence Photodynamic Therapy Versus Intravitreal Ranibizumab for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011 Nov;152(5): 784–92.e2.
8. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *CurrEye Res* 2010; 35: 91–98.
9. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 2008; 115: 169–73.
10. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 126–145.
11. Tsai DC, Huang CC, Chen SJ, Chou P, Chung CM, ET AL. Increased risk of erectile dysfunction among males with central serous chorioretinopathy a retrospective cohort study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 666–671.
12. Perkins SL, Kim JE, Pollack JS, Merrill PT. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 2002; 109: 262–266.

13. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 361–363.
14. Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2003; 95: 553–559.
15. Salacz Gy. A retinopathia centralis serosa. Kandidátusi értekezés 1986. P 14.
16. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. PACHYCHOROID: an inherited condition? *Retina (Phila Pa)* 2015; 35: 10–16.
17. de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 562–570.
18. Eom Y, Oh J, Kim SW, Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26: 260–264.
19. Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 63–68.
20. Chen SN, Chen YC, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population based cohort study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 110–114.
21. Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Garg SP. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3474–3478.
22. Haimovici R, Rumelt S, Melby J. 2003. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2003; 110: 698–703.
23. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer MI. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1229–1233.
24. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. 2002. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431–448.
25. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 799–845.
26. Conrad R, Geiser F, Kleiman A, Zur B, Karpawitz-Godt A. 2014. Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopathy. *ScientificWorldJournal* 2014; 63: 1687.
27. Roshani M, Davoodi NA, Seyyedmajidi MR, Zojaji H, Sherafat SJ, et al. Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 63–67.
28. Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 182–185.
29. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina* 2008; 28: 606–609.
30. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1005–1009.
31. Kovács B. Visual phenomena following light coagulation in central serous retinopathy. *Documenta Ophthalmologica* 1977; 44: 445–453.
32. Baran NV, Gürlü VP, Esgin H. 2005. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 369–372.
33. Kerényi Á, Seres A, Süveges I. Fluorescein és indocyaninzöld angiográfia chorioretinopathia centrális serosaban. *Szemészet* 2000; 137: 39–45.
34. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103–126.
35. Polak BC, Baarsma GS, Snyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol* 2005; 79: 922–925.
36. Sharma T, Shah N, Rao M, Gopal L, Shanmugam MP, et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004; 111: 1708–1714.
37. Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 829–834.
38. Roisman L, Magalhaes FP, Lavinsky D, Moraes N, Hirai FE, et al. 2013. Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* 2013; 44: 465–470.
39. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol* 2004; 4: 15.
40. Golestaneh N, Picaud S, Mirshahi M. The mineralocorticoid receptor in rodent retina: ontogeny and molecular identity. *Mol Vis* 2002; 8: 221–225.
41. Gruszka A. Potential involvement of mineralocorticoid receptor activation in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: case report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 1369–1373.
42. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, Savoldelli M, Jonet L, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *Faseb J* 2010; 24: 3405–3415.
43. Danjuma, Mukherjee, Makaronidis, Osula. Converging Indications of Aldosterone Antagonists (Spironolactone and Eplerenone): A Narrative Review of Safety Profiles. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 414.
44. Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ, Ulbig MW. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy – a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(12): 1985–91.
45. Ghadiali Q, Jung JJ, Yu S, Patel SN, Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy treated with mineralocorticoid antagonists: a one-year pilot study. *Retina* 2016 Mar; 36(3): 611–618.
46. Kapoor KG, Wagner AL. Mineralocorticoid Antagonists in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy: A Comparative Analysis. *Ophthalmic Res* 2016; 56: 17–22.
47. Sun X, Shuai Y, Fang W, Li J, et al. Spironolactone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2017; 10: 125–127.
48. Gergely R, Kovács I, Nagy ZZs, Ecsedy M. Mineralokortikoid antagonisták gyógyszer alkalmazása krónikus centrális serosus chorioretinopathiában (cscr) szenvedő betegek kezelésében. *Szemészet* 2017;
49. Gergely R, Kovács I, Schneider M, Resch M, Papp A, Récsán Zs, Nagy ZZs, Ecsedy M. Mineralocorticoid receptor antagonist treatment in bilateral chronic central serous chorioretinopathy: a comparative study of exudative and nonexudative fellow eyes. *Retina* 2017; 37(6): 1084–95.

Kedves Kollégák!

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

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. CSCR patofiziológiájában szerepet játszanak kivéve

- A:** Mineralokortikoid-receptorok.
- B:** Glükokortikoidok.
- C:** Retinaerek hiperpermeabilitása.
- D:** A-típusú személyiség.

2. Fontos diagnosztikus eszköz CSCR esetében

- A:** UH.
- B:** SD-OCT, SS-OCT.
- C:** MRI.
- D:** Immunlabor.

3. CSCR kezelési lehetőségei kivéve

- A:** Szteroid implantátumok.
- B:** Anti-VEGF injekció.
- C:** Mineralokortikoid-antagonisták.
- D:** PDT.

4. Mineralokortikoid-antagonista terápia fő hatásmechanizmusa

- A:** Pigmentepithel sérülés regenerálása.
- B:** Retinaerek hiperpermeabilitásának csökkentése.
- C:** Subretinalis folyadék felszívódásának elősegítése.

- D:** Chorioidealis neovaszkularizáció kialakulásának megakadályozása.

5. CSCR okozta tünet kivéve

- A:** Micropsia.
- B:** Torzlátás.
- C:** Hipermetropizálódás.
- D:** Miopizálódás.

6. Mineralokortikoid-receptorok helye a szemben kivéve

- A:** Retina.
- B:** Chorioidea.
- C:** Mindkettő.
- D:** Egyik sem.

7. Éplerenon lehetséges mellékhatása

- A:** Gynecomastia.
B: Amenorrhea.
C: Impotencia.
D: Káliumszint-emelkedés.

8. Általános betegségek, amelyek fokozzák a CSCR kialakulásának lehetőségét

- A:** Hipertónia.

- B:** Diabétesz.
C: Mindkettő.
D: Egyik sem.

9. Fluoreszcein-angiográfia szerepe a CSCR gondozásában kivéve

- A:** Mineralokortikoid-antagonista terápia követése.
B: Lézerkezelés tervezése.
C: Szivárgó pontok identifikálása.

- D:** Chorioidealis neovaszku-larizáció identifikálása.

10. CSCR alcsoportjai kivéve

- A:** Akut CSCR.
B: Krónikus CSCR.
C: Pachyochorioidealis retinopathia.
D: Klasszikus chorioidealis neovaszku-larizáció.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
 2018. 1. szám**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
B	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
C	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
D	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

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!

Ektodermális diszplázia szindróma szemészeti vonatkozásai gyermekkorban

SZIGETI ANDREA DR., CSIDEY MÁRIA DR., TAKÁCS ÁGNES ILDIKÓ DR.,
ANTUS ZSUZSANNA, LUKÁTS OLGA DR., BAUSZ MÁRIA DR., IMRE LÁSZLÓ DR.,
SZAMOSI ANNA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., MAKÁ ERIKA DR.

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

Célkitűzés: Az ektodermális diszplázia szindróma (EDS) olyan hereditár kórképeket magába foglaló betegségcsoport, amelyre jellemzőek az ektodermális eredetű szövetek érintettségével járó károsodások. Eseteinkkel áttekintjük az EDS szemészeti vonatkozásait gyermekkorban.

Esetismertetések: A közleményben 4 gyermek (egy 14 éves Rapp-Hodgkin-szindrómás fiú, egy 7 éves hipohidrotikus EDS-es leány, egy 12 és 13 éves ektrodaktília-ektodermális diszplázia-ajak és szápadhasadék szindrómás fiú testvérpár) esetét mutatjuk be.

Megbeszélés: EDS esetén különböző okuláris eltérések fordulhatnak elő, amelyek közül az egyik leggyakoribb az abnormális könnyfilm okozta szárazszem-szindróma (Meibom-mirigyek részleges vagy teljes hiánya, a glandula lacrimalis és/vagy conjunctivalis helysejtek csökkent működése vagy hiánya miatt), amely gyermekkorban visszatérő szemfelszíni gyulladásokkal, keratitisekkel, súlyos esetben cornea-perforációval szövődhet. A szindrómához társuló extraokuláris manifesztációk miatt a gyermekek gondozása, komplex rehabilitációja mindenképpen gyermekgyógyász és fogorvos együttműködésével kell történi.

Ectodermal dysplasia syndrome in childhood

Purpose: Ectodermal dysplasia syndrome (EDS) is a group of hereditary diseases characterized by damage of ectodermal tissues. With the presentation of our cases we reviewed the ophthalmic aspects of the EDS in childhood.

Case-reports: We present 4 children with EDS (a 14-year-old boy with Rapp-Hodgkin syndrome, a 7-year-old girl with hypohydrotic EDS, a 12-year-old and 13-year-old brother with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting-syndrome).

Discussion: Different ocular disorders can occur in EDS, dry eye syndrome is the most common caused by abnormal tear film (partial or complete absence of Meibomian glands, impaired function or absence of lacrimal gland and/or conjunctival goblet cells), which can associate with recurrent ocular inflammations, like keratitis may progress to corneal perforation in serious cases. Because of the extraocular manifestations of EDS, the complex rehabilitation of children with EDS must be done in cooperation with pediatricians and dentists.

KULCSSZAVAK

ektodermális diszplázia szindróma, an/hipohidrotikus ektodermális diszplázia szindróma, Rapp-Hodgkin-szindróma, ektrodaktília-ektodermális diszplázia, ajak- és szápadhasadék szindróma

KEYWORDS

ectodermal dysplasia syndrome, an/hypohydrotic ectodermal dysplasia syndrome, Rapp-Hodgkin syndrome, ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting-syndrome

BEVEZETÉS

Az ektodermális diszplázia szindróma (EDS) egy olyan hereditár kórképet magába foglaló betegségcsoport, amelyre jellemzőek az embrionális ektodermális eredetű szövetek érintettségével járó káro-

sodások. Több mint 190 klinikailag különböző öröklődésű betegségben van jelen ektodermális diszplázia, a legtöbb szindróma igen ritka (5, 16, 22). *Perabo* szerint elsőként *Danz* számolt be 1792-ben két ektodermális diszpláziás fiúról, akiknek

kongenitális haj és foghiánya volt (20). Az EDS elnevezést először *Weech* használta 1929-ben (27). *Touraine* a kórkép elnevezésére az „ektodermális polidiszplázia” megnevezést javasolta, tekintettel a tünetek diverzitására (5, 7).

1. A-B ábra: Preoperatív állapot: temporálisan laza szemhéjak, alsó szemhéji ectropium, inkomplett szemhéjzárás



1. C ábra: Alsó fogsor hiánya, a normálshoz képest hiányos felső fogsor, amelyek között láthatóak kúpos fogak



1. D ábra: A fejtetőn inkomplett alopecia



1. E ábra: Posztoperatív állapot



RÖVIDÍTÉSEK:

AEC: ANKILOBLEPHARON – EKTODERMÁLIS DISZPLÁZIA – HASADÉK SZINDRÓMA (HAY–WELLS-SZINDRÓMA); EDS: EKTODERMÁLIS DISZPLÁZIA SZINDRÓMA; EEC: EKTRODAKTÍLIA – EKTODERMÁLIS DISZPLÁZIA – AJAK- ÉS SZÁJPADHASADÉK SZINDRÓMA; HED: HIPOHIDRÓTIKUS EKTODERMÁLIS DISZPLÁZIA SZINDRÓMA (CHRIST–SIEMENS–TOURAINÉ-SZINDRÓMA)

Jelenleg akkor használjuk az EDS elnevezést, ha az alábbiak közül kettő vagy több ektodermális szövet érintettségről van szó: haj, fog, köröm, izzadságmirigyek, vagy más embrionális ektodermális struktúra károsodása (emlő, pajzsmirigy, csecsemőmirigy, elülső agyalapi mirigy, központi idegrendszer, mellékvese, külső fül, szaruhártya, kötőhártya, szemhéj, könnymirigy, könnycsatorna) (5, 7). EDS kapcsán magyar nyelvű szemészeti témájú közleményt nem találtunk. Célkitűzésünk volt eseteink bemutatása kapcsán felhívni a figyelmet a kórképre és áttekinteni a nemzetközi irodalmat a szindróma szemészeti vonatkozásai tekintetében.

ESETISMERTETÉSEK

1. eset (Rapp-Hodgkin EDS-szindrómás fiúgyermek, 1. A–E ábra)

A 14 éves fiút a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájára szemhéjzáródási rendellenesség miatt utalták. Anamnézisében veleszületett ajak- és szájpadhasadék miatt végzett műtétek szerepeltek. Szemeit születése óta nem tudta teljesen zárni, amelynek hátterében az alsó szemhéjak főként temporális régióját érintő lazaság és kifelé billenés (ectropium) állt. Mindkét szem könnyezéssel panasza állandóan fennállt. Rendszeresen kapott lokális antibiotikumos szemcseppeket visszatérő conjunctivitisek miatt. Klinikánkon történt vizsgálata során távoli és közeli látóélessége mindkét szemén korrekció nélkül

teljes volt. Az alsó szemhéjak külső harmadában ectropiumot, réslámpával az elülső szegmentumban a hipopláziás Meibom-mirigyeken kívül egyéb kóros eltérést nem találtunk. A szemnyomás mindkét oldalon a fiziológiás tartományban (15/14 Hgmm) volt. Pupillatágításban mindkét szemén ép fundust láttunk. A gyermek alsó fogsora hiányzott, a felső fogak száma kevesebb volt, köztük voltak szabálytalan kúpos alakú fogak. A fejtetőn egy kb. 4×6 cm-es kopasz folt volt látható. Arcán jellegzetes jegyeket: a homlok frontális kiboltosulását, lapos orrnyerget, periokuláris pigmentáltságot láttunk.

A gyermeknél a fennálló ektodermális strukturális eltérések alapján EDS Rapp-Hodgkin-szindróma altípusát valószínűsítettük. Narkózisban laterális kantotómiát és alsó laterális kantolízist követően a pillaváz laterális szélét és a preszeptális orbikuláris izmot a laterális orbitaperemhez öltve megemeltük és megfeszítettük az alsó szemhéjat. A korai posztoperatív szakban jelentősen javult szemhéjzárást tapasztaltunk. A gyermek és szüleinek figyelmét felhívtuk a rendszeres műkönnypótlás fontosságára a kórképre jellemző könnyfilmkárosodás miatt.

2. eset (An/hipohidrotikus EDS-es leánygyermek, 2. A–D ábra)

A 28. gesztációs héten 1150 grammal született leány általános anamnézisében pajzsmirigy-alul-

működés miatt bevezetett folyamatos hormonpótlás szerepel. Klinikánkra gyermekszemészeti szakrendelőből utalták 7 éves életkorában kétoldali folyamatosan ismétlődő szemfelszíni gyulladások, teräpiarezisztens szaruhártya-gyulladások miatt. A korábban végzett leoltásokból kórokozó rendszerint nem tenyésztett ki.

Klinikánkon történt vizsgálata során távoli látóélessége jobb szemén (+0,75 Dsph +3,5 D cyl 10°) hypermetrop cilinderes korrekcióval 0,6; bal szemén (+3 D cyl 0°) 0,04 volt. A szemrés zárása kérésre sem volt teljesen kivitelezhető egyik oldalon sem: a jobb oldalon 2-3, a bal oldalon 3-4 mm-nyi szabad rész maradt. Bell-jelenség látható volt. Réslámpával hipopláziás Meibom-mirigyeket, rendkívül száraz szemfelszínt, a jobb oldalon egyenetlen cornea epitheliumot, pontszerű festődést, a bal oldalon a cornea centrumában kb. 2-3 mm átmérőjű területen festődő, elvékonyodott, ereződő stroma infiltrátumot láttunk. Pupillatágításban mindkét oldalon ép fundust találtunk, UH B-scan sem mutatott a hátsó szegmentumban gyulladásos jelet. A leoltásból kórokozó nem tenyésztett ki, és mivel lokális antibiotikum (levofloxacin), műkönnypótlás és kombinált pupillatágító (cyclopentolat, atropin) kezelés mellett jelentős javulást nem tapasztaltunk, ezért bal szemén amnionplasztikát végeztünk. Zavartalan posztoperatív szakot követően a bal oldalon a szaruhártya elvékonyodás feltelődött, a gyulla-

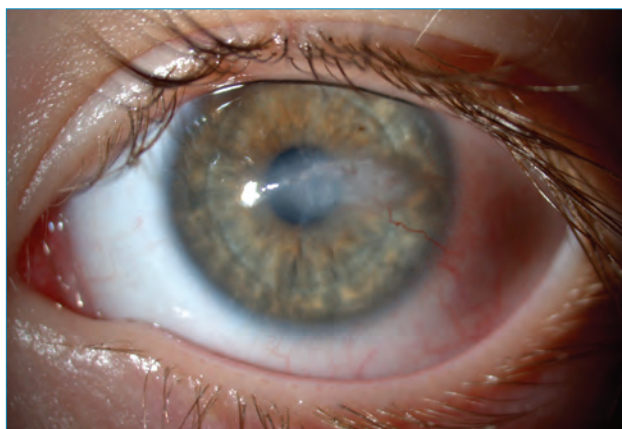
2. A ábra: Inkomplett szemhéjzárás mindkét szemén. Bell-jelenség látható



2. B ábra: Jobb szem, centrálisan corneahomály



2. C ábra: Bal szem, a cornea centrumában festődő, elvékonyodott, ereződő stroma-infiltrátum



2. D ábra: A gyermek hajzata gyér, vékony szálú, világos, bőre kifejezetten száraz, orrnyerge széles



dásos jelek mérséklődtek. A szemhéjzárási rendellenesség és a visszatérő keratoconjunctivitis miatt mindkét oldalon szemhéjplasztikát, a temporális harmad zárását (részleges blepharorrhaphia) végeztük.

A gyermek hajzata gyér, vékony szálú, világos, bőre kifejezetten száraz, a mucosalis mirigyek csökkent működése miatt hangja rekedtes. A gyermeknél a fennálló ektodermális strukturális eltérések alapján anhidrotikus/hipohidrotikus EDS-t valószínűsítettünk.

3. eset (3. ábra: EEC-szindrómás fiúgyermek, 3. A–F ábra)

A 13 éves fiú édesanyja ektrodaktília-ektodermális diszplázia ajak-

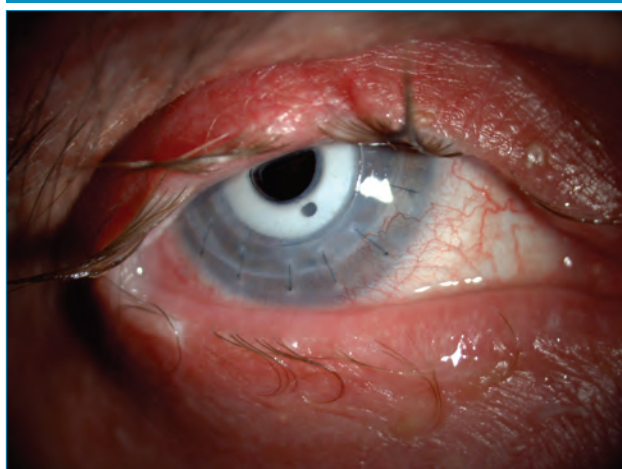
és szápadhasadék szindróma miatt klinikánkon gondozott beteg. Az édesanya mindkét szemén ismétlődő keratitisek fordultak elő és a jobb szemén keratoprosthesis implantáció történt (3. A–C).

A gyermek anamnézisében veleszületett ajak- és szápadhasadék miatt végzett műtét, húgyúti infekciók, epididymitis és hydrocelectomia szerepel. Gyomorpanaszok, gastritis gyanú miatt áll kivizsgálás alatt. A gyermek szemészeti anamnézisében évek óta ismétlődő szemfelszíni gyulladások szerepelnek. Távoli látóélessége mindkét szemén korrekcióval (jobb oldal: $-1,0$ D sph; bal oldal: $-0,5$ D sph) teljes volt. A szemhéjak széleit vérbőnek találtuk. A gyér, vi-

lágos szempillákon váladékfelrakódást észleltünk. Réslámpával az első szegmensumban hipopláziás Meibom-mirigyeket, a jobb alsó könny-pontnál békés környezetben elhelyezkedő pigmentált, előemelkedő képletet láttunk. A jobb oldalon a corneán alul, V és VI óra között fel-színes széli ereződést láttunk. A szemnyomás mindkét oldalon a fizi-ológiás tartományban ($12/13$ Hgmm) volt. Pupillatágításban mindkét szemén ép fundust láttunk.

A gyermek arcán jellegzetes jegyeket: a homlok frontális kiboltosulását, lapos orrnyerget, vaskosabb kifordult ajkakát, vékonyabb szálú, világos hajzatot, száraz bőrt, gyé-rebb világos szemöldököt és szem-

3. A ábra: Az EEC-szindrómás édesanya jobb szemén keratoprosthesis



3. B ábra: Az EEC-szindrómás édesanya hiányzó centrális ujjai (ektrodaktília)



3. C ábra: Az EEC-szindrómás édesanya szája, nyelve száraz a hiányzó/kifejezetten csökkent működésű mucosális mirigyek miatt



3. D ábra: EEC-szindrómás fiúgyermek jellegzetes facialis jegyekkel: a homlok frontális kiboltosulása, lapos orrnyereg, vaskosabb kifordult ajkak, vékonyabb szálú, világos hajzat, száraz bőr; gyérebb világos szemöldök és szempillák



3. E-F ábra: EEC-szindrómás fiúgyermek jobb és bal szeme. Hipopláziás Meibom-mirigyek, a jobb alsó könnypontnál békés környezetben elhelyezkedő pigmentált, előemelkedő képlet és a corneán alul, V és VI óra között felszínes széli ereződés látható



pillákat láttunk. A gyermekre jellemző volt továbbá a csökkent verejtéktermelés és a mucosális mirigyek érintettsége miatt a rekedtes hang.

Rendszeres szemhéj-toalettet és műkönnypótlást (tartósítószermentes műkönnyet és lipidpótló készítményt) javasoltunk.

4. eset (12 éves ektrordaktília-ektodermális diszplázia-ajak és szájpadasadék szindrómás (EEC) fiúgyermek, 4. A–F ábra)

A 12 éves fiú az előző gyermek édestestvére. Édesanyjuk elmondása szerint tájékoztatást a második gyermek vállalása előtt arról nem kapott, hogy betegsége öröklődhet.

A gyermek anamnézisében veleszületett ajak- és szájpadasadék miatt végzett műtét, visszatérő légúti infekciók miatt szisztémás antibiotikum-kezelések szerepeltek. Jobb kezén 3, bal kezén 4 ujj volt látható 1-1 körmön onychomycosis-sal (hasonlóan, mint édesanyjánál). Fogazata veleszületetten hiányos volt: az alsó fogsorában csupán 1 marandó foga fejlődött. Fejtetején részleges alopecia volt látható. Facialis jegyei testvéréhez kifejezetten hasonlatosak voltak: a homlok frontális kiboltosulását, lapos orrnyeret, vaskosabb kifordult ajkak, periokuláris pigmentáltságot láttunk. Bőre száraz volt, haja, szemöldöke és szempillái világosak.

4. A ábra: Jellegzetes faciális jegyek: a homlok frontális kiboltosulása, lapos orrnyereg, vaskosabb kifordult ajkak, perioralis hiperpigmentáció, világos hajzat, száraz bőr, gyéribb világos szemöldök és szempillák



4. B ábra: Hypodontia, az alsó fogsorában csupán 1 maradandó foga fejlődött

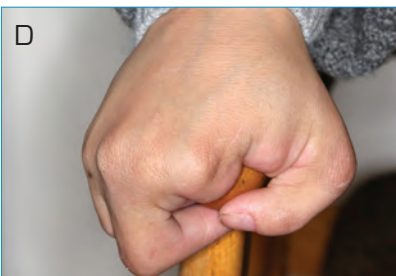


4. C ábra: Fejtetőn inkomplett alopecia



A gyermekekre jellemző volt továbbá a csökkent verejtéktermelés és a mucosális mirigyek érintettsége miatt a kifejezetten rekedtes hang. A gyermek szemészeti anamnézisében testvéréhez hasonlóan születésétől fogva fennálló, gyakran ismétlődő szemfelszíni gyulladások szerepelnek. Távoli látóélessége mindkét szemén korrekcióban (jobb oldal: +1,0 D cyl ax 20°, bal oldal: +0,75 D sph +1,0 D cyl ax 0°) 1,0 volt. A szemhéjak szélei hiperemiásak voltak, szempilláin felrakódott váladékot láttunk. Részlám-pával az elülső szegmentumban a nagyrészt hiányzó, hipopláziás Meibom-mirigyeket, mindkét corneán VI óránál felszínes széli ereződést láttunk. A szemnyomás mindkét oldalon a fiziológiás tartományban (11/11 Hgmm) volt. Pupillatágításban mindkét szemén ép fundust láttunk. Rendszeres szemhéj-

4. D-E ábra: Jobb és bal kézen ektrodaktília



4. F ábra: Bal szem: hiányzó Meibom-mirigyek



tolettet és műkönnypótlást (tartósítószer-mentes műkönnyet és lipidpótló készítményt) javasoltunk.

MEGBESZÉLÉS

Az ektodermális diszplázia szindróma a fejlődő embrió ektodermájának hibás morfogenezisével járó igen ritka kórkepcsoport. Előfordulási gyakorisága: 1-10:100 ezer (5, 16, 24). Szemészeti manifesztációval az esetek 75-94%-ban találkozhatunk, amelyek gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. Az öröklődés lehet autoszomális domináns, recesszív vagy X-kromoszómához kötött (14).

Pinheiro és Freire-Maia klasszifikációja (21) szerint EDS-ben a betegeket két csoportra oszthatjuk. Az „A-típus”-ra jellemző: minimum két „klasszikus struktúra” (haj, fog, köröm, izzadságmirigy) érintettsége, míg a „B-típus”-ra egy „klasszikus struktúra” és egy másik ektodermális struktúra (emlő, pajzsmirigy, csecsemőmirigy, agyalapi mirigy, mellékvese, központi idegrendszer, külső fül, szaruhártya, kötőhártya, könnymirigy, könnycsatorna) eltérése. A leggyakoribb EDS-altípusokat és a különböző társuló extraokuláris szervi manifesztációkat az 1. és a 2. táblázatban foglaltuk össze (1, 5, 7, 9, 24).

A szindróma leggyakoribb altípusa az an/hipohidrotikus EDS (HED vagy Christ-Siemens-Touraine-szindróma), amelynek előfordulási gyakorisága az újszülöttek körében 1-2:100 ezer (15). Napjainkig mintegy 64 gén (50%-ban EDA-gén mutációja, gyakoriak még EDAR, EDARADD, TRAF6, WNT10A, NEMO-génmutációk) és 3 kromoszóma eltérése tehető felelőssé a kórkép kialakulásáért. Leggyakrabban X-kromoszómához kötötten öröklődik (6, 26). A HED legfőbb jellemzői: hypotrichosis, a verejtékmirigyek részleges vagy teljes hiánya miatt an/hipohidrosis és hypodontia. Az an/hipohidrosis következtében gyermekkorban előfordulhat életet veszélyeztető hiperter-

1. táblázat: Leggyakoribb ektodermális diszplázia-szindrómák (11–16)

Ektodermális diszplázia szindróma leggyakoribb szubtypusai	Főbb jellemzők
An/Hipohidrotikus EDS (HED, <i>Christ—Siemens—Touraine-szindróma</i>)	An/hipohidrosis, hipodontia, hipotrichiasis, jellegzetes facialis/cranialis jegyek, szemészetileg: főként abnormális könnytermelés és szövődményei
Hidrotikus EDS (<i>Clouston-szindróma</i>)	Alopécia, körömdisztrófia, palmoplantar keratosis/syringofibroadenomák, eccrinmirigyek jól működnek, szemészetileg: katarakta
Ektrodactília-ektodermális diszplázia-hasadék szindróma (EEC)	Ektrodactília, ajak/szájpadhasadék, bőr/haj/fog/körömérzékenység, szemészetileg: abnormális könnytermelés és szövődményei, könnyútatrézia
Ankyloblepharon-ektodermális diszplázia-hasadék szindróma (AEC, <i>Hay—Wells-szindróma</i>)	Bőr/haj/fog/körömérzékenység, ajak/szájpadhasadék szemészetileg: ankyloblepharon filiforme adnatum
<i>Rapp—Hodgkin</i> EDS-szindróma	Hipohidrosis, hajérzékenység, hypodontia ajak/szájpadhasadék

2. táblázat: Lehetséges extraokuláris manifesztációk ektodermális diszplázia szindrómában (1, 5, 7, 9, 24)

Haj	Világos, gyér hajzat, alopecia
Szempilla, szemöldök	Hiányos, világos, hipopigmentált szempillák, madarosis, trichiasis
Bőr	Halvány, száraz, vékony bőr; korai ráncosodás, atópiás dermatitis, ekcéma, palmoplantaris hiperkeratózis, hipopigmentált inguinalis redők
Fogazat	Anodontia, hipodontia, odontodisztrófia (kisebb, kúpos alakú fogak)
Körömök	Onychodisztrófia, elszíneződött, vékony, hasadt körömök
Izzadságmirigyek	Hipohidrosis, anhidrosis, hiperthermia, ismeretlen eredetű láz (1 év alatt 90%-ban előfordul az an/hipohidrosisos EDS-ben)
Nyálmirigyek, nyálkahártya mirigyek	Hiányoznak, csökkent működésűek, légúti érintettség: rhinitis, dysphonia, pharyngitis, otitis media, bronchitis, asztma, rekuráló pulmonalis infekciók, gasztrointesztinális érintettség: gastro-oesophagealis reflux, dysphagia
Fül	Hegyes, alacsonyan ülő fülek, vezetékes halláscsökkenés
Facialis jegyek	10%-ban microcephalia, domború, előboltosuló homlok, maxilla-hipoplázia, homorú arcközép, lapos orrgyök, vaskos kifordult ajkak, periorbitalis/periokuláris hiperpigmentáció, ajak-, szájpadasadék, rövid philtrum
Egyéb eltérések	Abnormális csontok, abnormális gonádok, emlők hipopláziája, mentális retardáció, ektrodactília (hiányzó vagy több ujj, „hasadt” kéz vagy láb), syndactília, hipofizis-elégtelenség

mia, ezért rendkívül fontos a betegség mielőbbi, lehetőség szerint még újszülöttkorban történő diagnózisa. Szemészeti panaszok a betegek kb. 75%-ában fordulnak elő, ame-

lyek főként könnyezés, fényérzékenység, vörös szem, visszatérő, nehezen gyógyuló szemfelszíni gyulladások, amelyek akár cornea-perforációhoz is vezethetnek (16).

Az EDS másik gyakori megnyilvánulási formája az ektrodactília-ektodermális diszplázia-ajak és szájpadasadék szindróma (EEC). Általában autoszomális domináns öröklődést mutat, de egy családon belül is különbözőképpen expresszáldhat, mint ahogyan a bemutatott testvérpárunknál is (3-4. eset). Jellemzői az ektrodactília (hiányzó centrális ujjak, „hasadt” kéz vagy láb), ajak- és szájpadasadék mellett más ektodermális struktúrák (fog, köröm, haj) károsodása. Gyakori a szemészeti érintettség: könnyút-atrézia (59%), a *Meibom*-mirigyek érintettsége miatt kb. 62%-ban alakul ki progresszív keratopathia (12–14).

Ritkább altípus az ankyloblepharon-ektodermális diszplázia-hasadék szindróma (AEC, *Hay—Wells-szindróma*), amelyre jellemző ankyloblepharon filiforme adnatum, ajak/szájpadasadék és bőr/haj/fog/köröm érintettség együttes társulása. A *Rapp—Hodgkin* EDS-szindrómára jellemző a hypohidrosis, haj- és fogérintettség, valamint ajak/szájpadasadék együttes társulása, mint első bemutatott esetünkben.

Az embriogenezis során a szem bizonyos részei az ektodermából fejlődnek: a szemhéjak, a könnymirigy, a ductus nasolacrimalis, a conjunctiva, a cornea epitheliuma, valamint a szemlencse. Így a különböző EDS-ek logikusan járhatnak szemészeti érintettséggel, bár a különböző megjelenésű kórképekben más típusú és súlyosságú okuláris manifesztációk fordulnak elő. A nemzetközi irodalomban fellelhető, korábban EDS-ben leírt társuló szemészeti eltéréseket a 3. táblázatban foglaltuk össze (1, 4, 5, 7, 13, 17, 24).

Egyik leggyakoribb szemészeti eltérés (61,1–94,4%) a könnyfilm rendellenességeiből fakadó száraz szem szindróma. Létrejöhet a Meibom-mirigyek részleges vagy teljes hiánya miatt, amelyhez társulhat a glandula lacrimalis, a járulékos könnymirigyek és a conjunctivalis kehelysejtek csökkent termelése vagy hiánya (3, 8, 11, 14, 19, 25). Bár több esetiportot találhatunk

3. táblázat: Ektodermális diszplázia szindrómában előforduló szemészeti eltérések (1, 4, 5, 7, 13, 17, 24)

Abnormális könnyfilm, száraz szem (Meibom-mirigy hiánya vagy csökkent termelés, kehelysejtek hiánya, könnyimirigy-rendellenesség)

Könnnyút-atrézia

Szemhéj-rendellenességek: telecanthus, blepharophimosis, blepharitis, entropium, ectropium, szemhéjzárási rendellenességek, trichiasis, ankyloblepharon

Keratopathiák: keratitis, ulcus, neovaszkuarizáció, opacitás, hegesedés, cornea-perforáció, keratoconus

Lencsehomály (corticalis, nuclearis)

Retina pigmentációzavar

egy-egy EDS-es beteg bemutatásával, csupán néhány közlemény fókuszál a kórképben előforduló leg súlyosabb következményre, a cornea-érintettségére. Ez pedig akár már kora gyermekkorban kialakulhat. *Keklikci és munkatársai* 24 fős tanulmányában (betegek átlagéletkora 15,8 év) 11,1%-ban, míg *Kaercher és munkatársai* 19,4%-ban talált EDS-betegeinél (betegek átlagéletkora 21,9 év) cornea-opacitást (11, 14). A betegek általában jellemző a korai életkorban kezdődő fotofóbia. Gyakoriak a visszatérő szemfelszíni gyulladások, mint saját betegeink esetén is. A szaruhártya érintettsége különböző súlyosságú lehet: előfordulhat keratitis, visszatérő, nehezen gyógyuló fekély, cornealis hegesedés, pannusképződés, neovaszkuarizáció, teljes szaruhártya-opacitás vagy cornea-perforáció. Az EDS-hez társuló keratopathiák etiológiája multifaktoriális (2, 10, 12, 18, 19, 28, 29). Az 1970-es években az EDS-sel járó szaruhártya-érintettséget leginkább a gyakran társuló könnyút-elvezető rendszer atréziája miatt létrejövő szekunder elváltozásnak tartották (12, 28). *Weigmann és Walker* olyan EDS-betegek szaruhártya-elválto-

zásait mutatta be, akiknél egyidejűleg könnycsatorna-elzáródás is jelen volt, és a könnyút sebészi úton való rendezését követően a corneastátusz javulása volt megfigyelhető (28). *Mondino a Meibom-mirigyek* hiányát és a kehelysejtek számának csökkenését hangsúlyozta elsődleges kóroki tényezőként egy 27 éves, kétoldali cornea-hegesedéssel, opacitással, neovaszkuarizációval járó EDS-beteg szövettani vizsgálata során. Feltételezte – később másokhoz hasonlóan – hogy a cornea megbetegedésében nagy szerepet játszik a szindrómához társuló könnyfilm-abnormalitás (2, 18, 9, 23).

1997-ben *Tijmes* súlyos cornea-neovaszkuarizációval járó EDS-betegeknél limbális biopsziát végzett, és az őssejtek hiányát igazolta impressziós citológiával (25). *Di Iorio* 23 EEC-szindrómás beteget felölelő tanulmányában a páciensek 61%-ánál diagnosztizált limbális őssejt-deficienciát, a betegek 91%-ánál könnyút-elvezetési defektust, és mindegyik betegnél talált *Meibom-mirigy* anomáliát (8). EEC-szindrómában leírták a p63-gén DNS-kötő doménjében létrejövő mutációt, amelynek feltételez-

hetően az epidermális őssejtek differenciálódásán kívül a limbális őssejt-elégtelenség kialakulásában is szerepe van (10). A limbális őssejt-deficiencia következtében károsodik a cornea reepithelizációja, amely szárazszem-szindróma esetén a krónikus gyulladások következtében, rekuráló hámhiánnyal, ulcussal szövődhet, conjunctivalizáció, cornea-elvékonyodás majd perforáció alakulhat ki (1).

Mindezek alapján rendkívül fontos lenne az ektodermális diszplázia szindróma minél korábbi életkorban történő diagnózisa, amely legtöbbször a jellegzetes facialis jegek, bőrgyógyászati, fogászati és okuláris eltérések együttes előfordulásán alapszik. A szemorvosnak a visszatérő szemfelszíni gyulladások esetén a szemhéjszéleket (*Meibom-mirigyek*) gondosan meg kell vizsgálni. Kiemelendő, hogy EDS-ben fontos a szemfelszíni integritás megőrzése, gondoskodni kell a megfelelő szemhéjzárásról, valamint csökkent könnytermelés esetén biztosítani a megfelelő műkönnypótlást, lehetőség szerint a legkevesebb tartósítószer-terheléssel. Gondolni kell arra, hogy ektodermális diszplázia szindrómás gyermekeknél nagy arányban számíthatunk limbális őssejt-deficiencia miatt nehezen gyógyuló szaruhártya-folyamatokra, és a komplikációk száma az életkor előrehaladtával fokozódik. A szindrómához társuló extraokuláris manifesztációk miatt a gyermekek gondozása, komplex rehabilitációja mindenképpen gyermekgyógyászokkal és fogorvosokkal együttműködve kell történnjen.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton köszönik Széles Évának a betegek fotódokumentációját.

IRODALOM

1. Anderson NJ, Hardten DR, McCarty TM. Penetrating keratoplasty and keratolimbal allograft transplantation for corneal perforations associated with the ectodermal dysplasia syndrome. *Cornea* 2003; 22(4): 385–388.
2. Baum J, Bull M. Ocular manifestation of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 211–214.
3. Bonnar E, Logan P, Eustace P. Absent meibomian glands: a marker for EEC syndrome. *Eye* 1996; 10: 355–361.
4. Budai M, Kovács Á, Antal A. Ektodermális diszplázia ajak és szápadhasadékos betegnél. *Fogszele* 1989; 125–129.
5. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford, England: Wiley-Blackwell; 2010; Chapter 15.28.
6. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhydrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat* 2011; 32: 70–72.
7. Deshmukh S, Prashanth S. Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *Int J Clin Pediatr Dent* 2012; 5(3): 197–202.
8. Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D, Barbaro V, Ferrari S, et al. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. *Ophthalmology* 2012; 119(1): 74–83.
9. Endreffy E, Kovács G, Karg E, László A, Túri S, Horváth E. Ektodermális diszplázias beteg molekuláris genetikai családvizsgálata. *Gyermekgyógyászat* 2008; 59: 2.
10. Felipe AF, Abazari A, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Nagra PK, Peiro BM. Corneal changes in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate syndrome: case series and literature review. *Int Ophthalmol* 2012; 32(5): 475–80.
11. Kaercher T. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(6): 495–500.
12. Kaiser-Kupfer M. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and clefting syndrome. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 992–998.
13. Käsman B, Ruprecht KW. Ocular manifestations in a father and son with EEC syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235(8): 512–516.
14. Keklikci U et al. Ophthalmic Manifestations in patients with Ectodermal dysplasia syndromes. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(4): 605–610.
15. Keller MD, Petersen M, Ong P, Church J, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency with coincident NEMO and EDA mutations. *Front Immunol* 2011; 2: 61.
16. Kupietzky A, Hout M. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: Characteristics and treatment. *Quintessence Int* 1995; 26: 285–291.
17. Mawhorter LG, Ruttum MS, Koenig SB. Keratopathy in a family with the ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Ophthalmology* 1985; 92: 1427–1431.
18. McNaab AA, Potts MJ, Welham RA. The EEC syndrome and its ocular manifestations. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 261–264.
19. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, Apt L, Rajacich GM. Absent meibomian glands in ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 496–500.
20. Perabo F, et al. Ektodermale dysplasia von anhidrotischen typus. *Helv Paediatr Acta* 1956; 11: 604–639.
21. Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994; 53: 153–162.
22. Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001; 38: 579–585.
23. Rosenberg JB, Butrus S, Bazemore MG. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome causing blindness in a child. *J AAPOS* 2011; 15(1): 80–82.
24. Simon GJB, Grinbaum A. Anhidrotic ectodermal dysplasia with spontaneous corneal perforation and keratoconus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(6): 495–498.
25. Tijmes NT, Zaai MJ, De Jong PT, Volker-Dieben HJ. Two families with dyshidrotic ectodermal dysplasia associated with ingrowth of corneal vessels, limbal hair growth, and Bitot-like conjunctival anomalies. *Ophthalmic Genet* 1997; 18: 185–192.
26. Visinoni ÁF, Lisboa-Costa T, Pagnan NA and Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 1980–2002.
27. Weech AA. Hereditary ectodermal dysplasia (congenital ectodermal defect): A report of two cases. *Am J Dis Child* 1929; 37: 766.
28. Weigmann OA, Walker FA. The syndrome of lobster claw deformity and naso-lacrimal duct obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1970; 7: 79–85.
29. Wilson F II, Grayson M, Pieroni D. Corneal changes in ectodermal dysplasia: case report, histopathology, and differential diagnosis. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 17–27.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szigeti Andrea, 1085 Budapest, Mária utca 39.
E-mail: szigandi@gmail.com

Kedves Kollégák, Kedves MSZT Tagok!

Örömmel értesítjük, hogy 2018-ban május 31. és június 2. között, Szegeden kerül megrendezésre a Magyar Szemorvostársaság éves kongresszusa.

A kongresszust a South-East European Ophthalmological Society-val (SEEOS) együtt rendezzük, továbbá vendégül látjuk a Német Szemorvos Társaság tagjait, egy német-magyar szimpózium keretében.

Az Elnökség által meghatározott előzetes témák:

1. Gyógyszerfejlesztés a szemészetben; 2. Szemészeti képalkotó eszközök korszerű használata

Előadások és poszterek bejelentésére idén is lehetőség lesz mind az MSZT (magyar nyelven), mind a SEEOS (angol nyelven) konferenciára. A közös rendezésre tekintettel kurzus tartása csak korlátozottan, a fenti témákban lehetséges.

Reméljük idén is megtisztelti jelenlétével a rendezvényt!

Üdvözlettel, az MSZT Elnöksége

Vazoproliferatív tumorok differenciáldiagnosztikai nehézségei

SÜKÖSD ANDREA KRISZTINA DR., BÁLINT ANDRÁS DR., SZABÓ ILONA DR.,
BIRÓ ZSOLT DR.

PTE KK, Szemészeti Klinika, Pécs (igazgató: Prof. Dr. Biró Zsolt, egyetemi tanár)

Egy fiatal nőbetegünk szemészeti kórlefolását ismertetjük a diagnózistól az utánkövetés stádiumán át a műtėti indikáció felállításáig, pre- és posztoperatív képekkel illusztrálva a műtėti beavatkozás eredményeit. Az irodalmat áttekintve összefoglalót adunk a szem belsejében előforduló leggyakoribb éreredetű daganatok típusairól, jellegzetes elváltozásairól, lokalizációjáról és kezelési lehetőségeiről, előtérbe helyezve a differenciáldiagnózis fontosságát.

Difficulties of differential diagnosis in case of vasoproliferative tumors

We describe the ophthalmic history of a young female patient from the diagnosis through the stage of follow up, and surgical indication. The results of the surgical intervention is illustrated with pre- and postoperative images. By reviewing the literature, we summarize the types of vascular retinal tumors, their localization and treatment options, focusing on the importance of differential diagnosis.

KULCSSZAVAK haemangioblastoma, vazoproliferatív, tumor, von-Hippel-Lindau

KEYWORDS hemangioblastoma, vasoproliferative, tumor, von-Hippel-Lindau

BEVEZETÉS

Witschel és munkatársa 1976-ban, egy kiterjedt beteglétszámú tanulmányban, részletes leírást közölt az olyan szoliter choroidea haemangioma klinikai és hisztopatológiai jellegzetességeiről, amely szisztémás betegséghez nem társul (1). Ezt követően, Shields és munkatársai 1983-ban szintén a retina kapilláris haemangiómájáról írtak, amit később vazoproliferatív tumornak (VPT) neveztek (2). Nyolc évvel később ugyancsak Shields és munkatársai (1995) egy kibővített beteglétszámon végzett tanulmányukban primer (idiopathiás) és szekunder formáit különítették el a VPT-nek (3). Esetismertetésünk révén egy egyoldali vazoproliferatív

retinatumoros nőbetegünk esetét mutatjuk be, előtérbe helyezve a kórkép sajátosságait és a differenciáldiagnózis fontosságát.

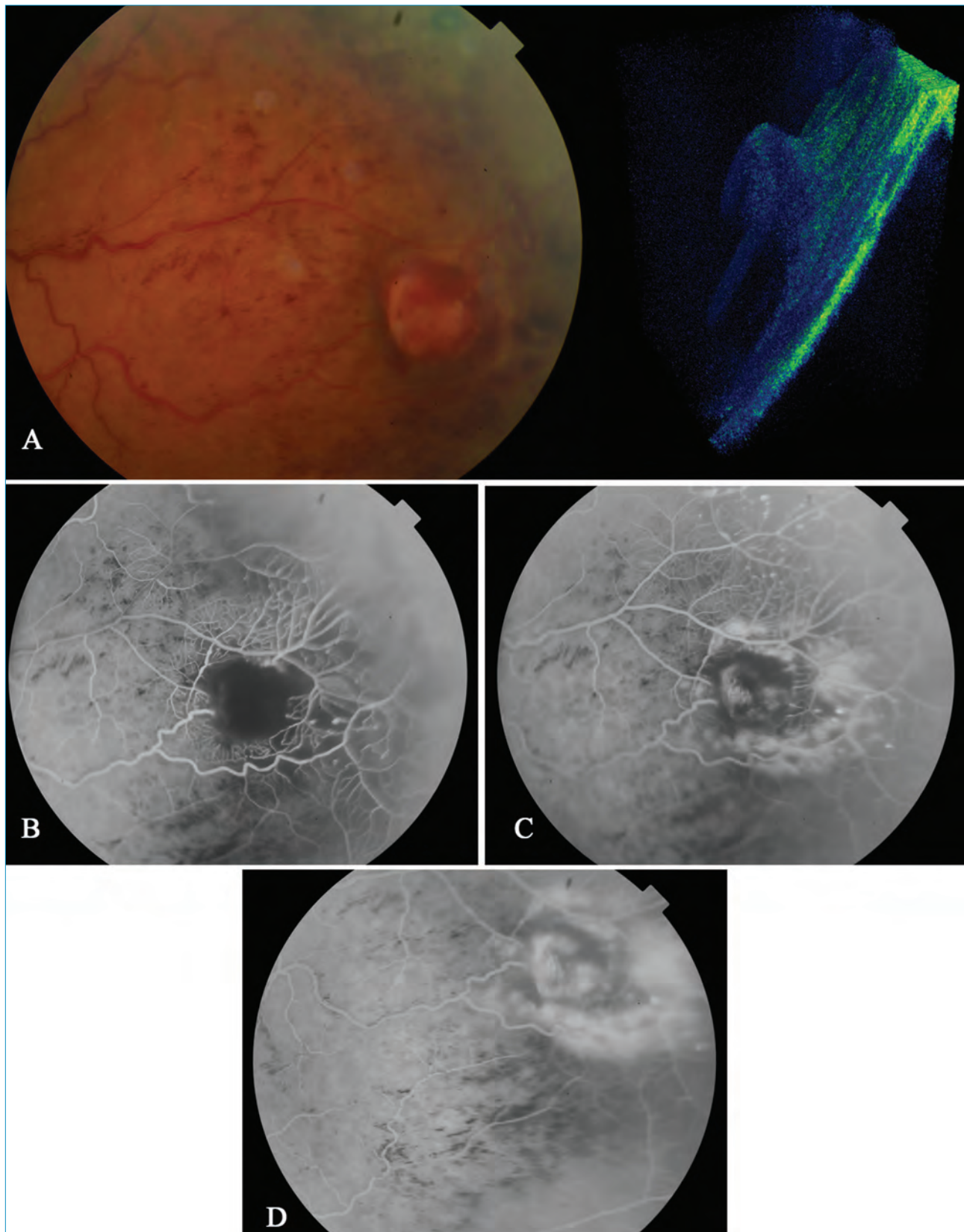
ESETISMERTETÉS

Rendelőintézet sürgősséggel Klinikánkra küldött egy jelenleg 26 éves nőbeteget bal oldali szempanaszok miatt. A beteg elmondása szerint egy hete bal szemével, alsó látóterében homályosan lát. Homloktáji fejfájásos periódusai is voltak, de hányinger, hányás nem fordult elő. Ezzel egy időben ismert betegsége nincs, gyógyszert nem szed. Családi anamnézisének tekintve, édesapjának agydaganata volt (Astrocytoma Gr. III). Első megjelenésekor mindkét sze-

mén, -0,25 szférikus dioptriával korrigált vízusa 1,0 volt. Hagyományos réslámpás vizsgálat során ép elülső státuszt és normális szemnyomásokat találtunk. Pupillatágítás mellett történő szemfenékvizsgálat alatt a bal szemfenéken éles szélű, jó színű és jó nívójú, fiziológiásan excavált papillát, makulában Henle-rétegnek megfelelő redőződést, kanyargós ereket, temporálisan, a periférián III h-nál körülírt érmalformációt találtunk, körülötte nagy területen csíktolt és pontszerű vérzések voltak (1.A ábra). Ezzel egy időben, a jobb szemfenék vizsgálata kóros eltérést nem mutatott.

Az elváltozást a klinikai kép (fluoreszcein angiográfiás felvételek, OCT) alapján haemangioblas-

1. ábra: Fluoreszcein angiográfiás (FLAG) vizsgálat felvételei. A retina perifériájára lokalizálódó vazoproliferatív tumor (és ennek megfelelő 3D OCT-felvétel, amely a tumor előemelkedését mutatja) [A], kezdetben hipofluoreszcencia jellemzi, körülötte abnormális kapillárisok (B), majd fokozatosan feltelődik fluoreszceinnel (C), végül festékszivárgás látható (D)



tomának véleményeztük, és tekintettel a fejfájásos panaszaira, elsősorban neurológiai kivizsgálását kértük, *von-Hippel-Lindau-szindróma* irányában.

Második megjelenésekor a VHL-szindróma diagnózisához szükséges kivizsgálások eredményei (hasi ultrahang, agykoponya MRI-vizsgálat natív és intravénás kontrasztanyag adását követően, teljes gerinc MRI-vizsgálat) kórjelző értékű intracranialis, gerincoszlopi, vagy hasi eltérést nem igazoltak.

Goldmann látótérvizsgálat során ép határokat találtunk mindkét oldalon. Az érintett szem ultrahangos vizsgálata egy 1,25 mm nagyságú magas echogenitású tömör, szabályos, elődomborodó szövetszaporulatot fedett fel, retinaleválás és üvegtesti érintettség nélkül. Fluoreszcein angiográfiás felvételeken, a korai fázisokban hipofluoreszcenciát mutató körülírt területet láttunk, amely a haemangioblastomának felelt meg (1. B ábra), ez fokozatosan felfelődött fluoreszcenciával, körülötte hiperfluoreszcens erek, kapilláris abnormalitás igazolódott (1. C ábra). Késői fázisokban festékszivárgásnak megfelelően

lően hiperfluoreszcencia, helyenként bevezetés területének köszönhetően blokkolt festődés, hipofluoreszcencia volt jellemző (1. D ábra). A foveális avaszkuláris zóna (FAZ) kóros eltérést nem mutatott. Bal szemén végzett horizontális makula OCT-vizsgálat során a makulától perifériáisan a neuroretinát előemelő hiporeflektív folyadékot találtunk, felette a retina pigmentepithel rétege ép, a fotoreceptor sejtek (RPE) kapcsolódási pontjának (IO/OS junkció) folytonossága, integritása megtartott (2. A ábra). A belső retina rész szerkezete destrálódott, feltételezzük, hogy megnyúlt Müller-sejtek láthatóak (2. B ábra), és III h-nál a belső retinában optikailag tömör, domború szövetszaporulat látható, amelyet optikailag üres terület jellemez (OES), intraléziós kalcifikáció és kavitáció nélkül (2. C ábra). Fent említett területet lemérve, OCT-felvételen a haemangioblastoma alapja 4596 mikrométer, magassága 1430 mikrométer volt. Kiegészítő vizsgálatként fundus autofluoreszcenciát is elvégeztünk, amely a makulától kóros hiperautofluoreszcenciát igazolt.

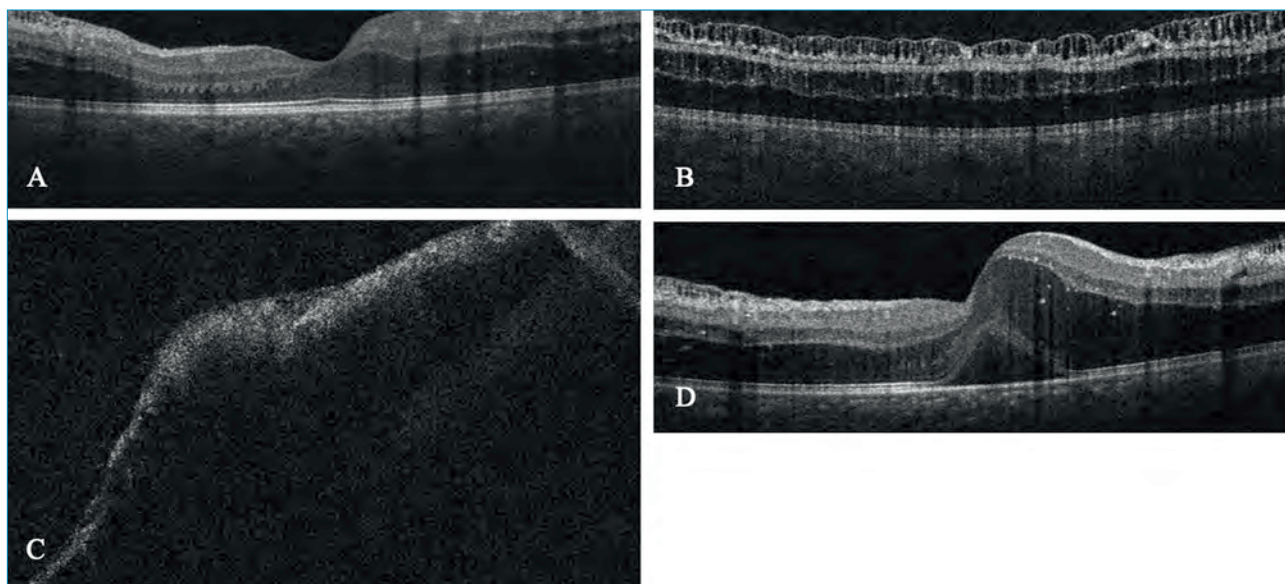
Részletes szemészeti konzultációt követően, a makulától fenyegető érintettségét és a kórkép esetleges progresszivitását is figyelembe véve, műtéti megoldásként, altatásban a bal szem cyclocriopexiáját végeztük el. Fiatal nőbetegünk műtét előtti státuszában kiemelendő, hogy bal szemén, két nap alatt a makula alatt kifejezett ödéma jelent meg, amely a neuroretinát erőteljesebben előemelte, és aktivitást mutató hiperreflektív pontok jelentek meg a horizontális makula OCT-felvételen (2. D ábra).

Zavartalan narkózist követően, pupillatágítás mellett a III h-nál lévő haemangioblastomát összesen három góccal megfagyasztottuk, jól elfehéredő gócokat kaptunk, kb. 15 másodpercig tartott a fagyasztás. Ezt követően, négy nap után, a haemangioblastoma mérete jelentősen csökkent, hiszen alapja 2713 mikrométer, magassága 771 mikrométer volt (3. B ábra).

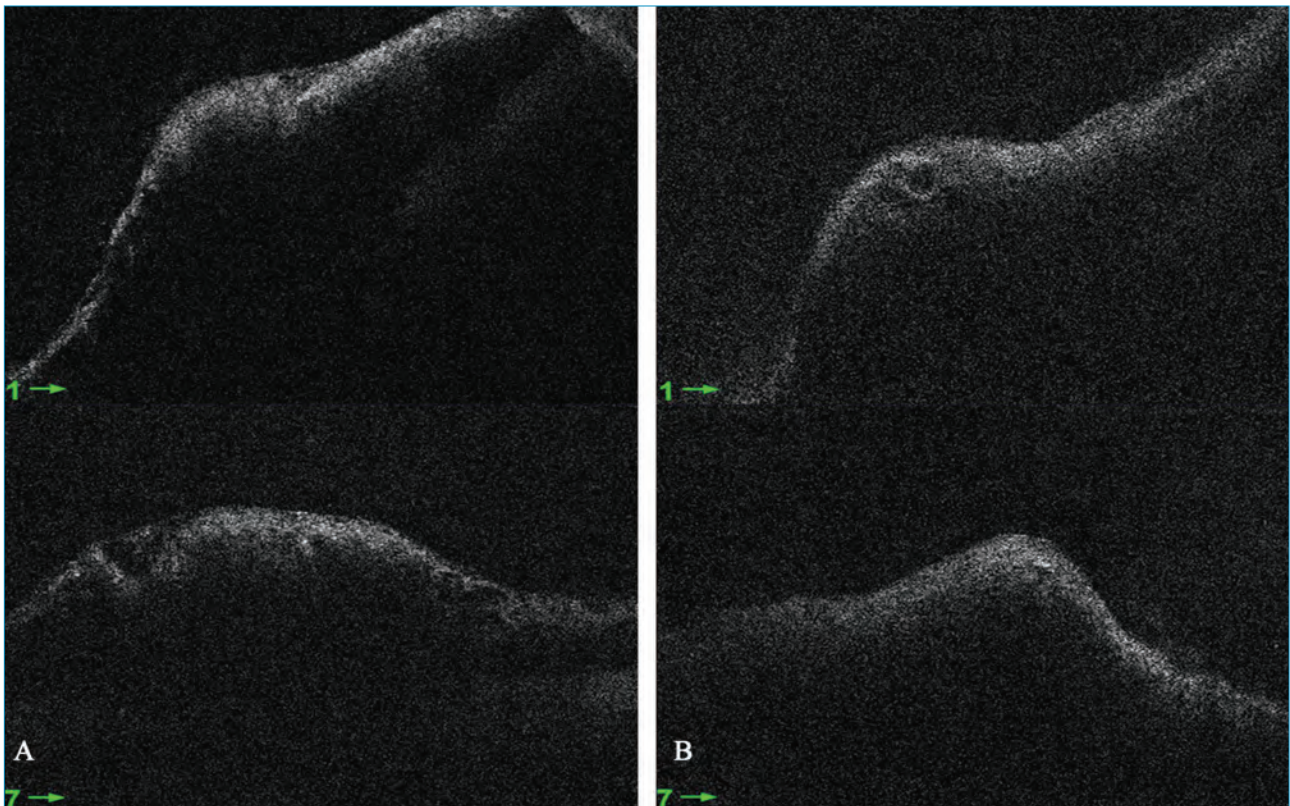
MEGBESZÉLÉS

A primer VPT-k jellegzetesen a fundus inferotemporális (42%) vagy alsó nasalis (21%) régiójában jelen-

2. ábra: Horizontális makula OCT-vizsgálat felvételei. A retina perifériájára lokalizálódó vazoproliferatív, hiperreflektív tumor (C), amely környezetében dezorganizált belső retinárész látható (B), makulától perifériáisan hiporeflektív folyadék, amely a neuroretinát előemeli (A), ennek mennyisége két nap alatt jelentősen növekedett (D)



3. ábra: Vazoproliferatív tumor méretének változása a műtéti beavatkozás következtében. Horizontális OCT-felvételen egy és hét óránál a vazoproliferatív tumor műtét előtti (A) és műtét utáni (B) állapota



nek meg; többnyire kis és szoliter elváltozások az equator és ora serrata között (3). Ezzel szemben, a szekunder VPT-k legtöbb esetben multifokálisak, kétoldaliak, és a jelenlegi tudományos álláspont szerint reaktív vaszkuláris válaszreakció következtében alakulnak ki, különböző szemészeti elváltozások talaján (4). Ilyen szemészeti elváltozás lehet: retinitis pigmentosa, pars planitis, Coats-betegség, korábbi retinaleválás, a retina idiopathiás perifériás vasculitise, familiáris exudatív vitreoretinopathia, toxoplasmózis, aniridia, a pigment-epithel veleszületett hipertrófiája, idiopathiás choroiditis, koraszülött retinopathia, histoplasmosis (5). Habár, hasonló megjelenésű a primer és szekunder VPT, mégis fontos figyelni a tumor lokalizációját a fundus inferotemporális területén, vagy esetleg elhelyezkedését az equator és ora serrata között. Ugyancsak fontos a tumor vastagsága és a makula érintettsége.

Szemfenékvizsgálat során, a VPT előemelkedő, vaszkularizált rózsaszínes-sárgás szövetszaporulatként jelenik meg, amely negyven-hatvan éves kor közötti egészséges személyeken jelentkezik. A kórképpel járó intraretinális vérzések és exsudációk miatt, a látóélesség hirtelen csökkenésével járó fenyegető elváltozás lehet (3, 6). Szemfenékvizsgálat során a VPT tumora szesszilis, vagy előemelkedő szövetszaporulatként jelenik meg. Ez a szövetszaporulat lehet jól körülhatárolt, de előfordul, hogy egyes esetekben mosott szélű. Minimálisan tágult tápláló és elvezető érrel rendelkezik, de ez közel sem annyira tágult és tortuózus, mint a VHL-betegségben megjelenő haemangioblastoma esetén. A kórképpel járó intraretinális és szubretinális exsudációk, szubretinális folyadék, epiretinális membrán (ERM) képződés, cisztoid makulaödéma (CMO), retinavérzések és üvegtesti bevezés miatt, a látóélesség hirtelen csökke-

nésével járó fenyegető elváltozás lehet. Az exsudáció-képződés többnyire a tumor szélénél kezdődik, és fokozatosan halad hátra felé, a makula irányába, ez is fenyegeti a látóélességet (7). Ezzel összhangban, *Shields és munkatársai* a 2013-as tanulmányukban, a vizsgált csoport 71%-ában retina exsudációt, 23%-ában makula és 48%-ában extramakuláris érintettséget írtak le. Ugyancsak ebben a tanulmányban, 32%-ban találtak cisztoid makulaödémát és 20%-ban ERM-et (5).

A VPT-elváltozások primer és szekunder formáit különíthetjük el (3). Szekunder vazoproliferatív tumorok gyakran retinitis pigmentosához, vagy intermedier uveitishez társulnak (8). Ugyanakkor szekunder módon társulhatnak toxoplazmózishoz, vagy hosszú ideig fennálló retinaleváláshoz (4, 9), esetleg egyes típusú *Usher-szindrómához* (8). Gyerekkori VPT megjelenésének tanulmányozása által *Shields és munkatársai* (2012) szekunder VPT

megjelenését írta le a következő kórképekben: neurofibromatosis, Waardenburg-szindróma, Marshall–Stickler-szindróma, coloboma, tuberkulózis, veleszületett aniria, retina schizis, traumás chorioretinopathia, Coats-betegség, koraszülött retinopathia, retinitis pigmentosa, familiáris exszudatív vitreoretinopathia (13). A tumor a szemfenékvizsgálat során előemelkedő, vaszkularizált rózsaszínes-sárgás szövetszaporulatként jelenik meg, amely háttérben reaktív gliovasz- kuláris proliferáció áll (4, 10). Fluoreszcein angiográfiás felvételeken Heimann és munkatársai (2000) kapcsolatot írtak le a tápláló ér és a tumorgazdag kapilláris hálózata között. Ellentétben a VHL-betegségben megjelenő haemangiómával, a tápláló ér nem túlzottan tágult, és az arteriovenózus, illetve a késői szakaszban festékszívárgást mutatnak a tumor erei. A súlyosabb esetekben a tumor erei teleangiectikus kitágulhatnak (4). Továbbá, a vazoproliferatív tumorok szokatlan neovaszkuláris manifesztációkat mutathatnak, amely valószínűleg a daganat méretével áll összefüggésben (14).

Sokféle ér eredetű retinadaganat ismert, mindegyiknek különböző klinikai megnyilvánulása, képalkotó eltérése, genetikai háttere és ellátási protokollja van (11). Fontos eldifferenciálni a VHL-betegség kapilláris haemangiómájától, a retina astrocytomájától, a Coats-betegségtől, a perifériás exszudatív haemorrhagiás chorioretinopáthiától, a choroidea melanomájától, és a retina/choroidea-metasztázistól.

A VHL-betegség, autoszomális domináns öröklődést mutató multisztémás neoplázia (agy, gerinc és belső szervi érintettség), amely háttérben a VHL-gén mutációja áll. Szemfenékvizsgálat során rózsaszínes-sárgás, előemelkedő szövetszaporulatként jelenik meg, a perifériás retinára lokalizálódva, esetleg a makulához, vagy a papillához közel. Ellentétben a vazoproliferatív tumorról, ez jellegzetesen tápláló és elvezető érrel rendelkezik, amely a tumor növekedésével tipikusan kitágul és egyre tortuózusabbá válik (15). Differenciáldiagnózis szempontjából leghasznosabb a fluoreszcein angiográfiás vizsgálat. Korai felvételeken, a tápláló éren keresztül, a haemangioma gyors telődése látható, amelyet a későbbi felvételeken a fluoreszcein gyors kiürülése jellemez, az elvezető érnek köszönhetően. Pozitív családi anamnézis, multiplex megjelenés ugyancsak gyakran társul ehhez a kórképhez (16).

A retina astrocytomája a papillához közeli lokalizációval rendelkezik, és jelentős exszudációképződés jellemzi (4). A Coats-betegség ismerte a masszív lipidexszudátum-felhalmozódás és előrehaladott exszudatív retinaleválás. Az a típusú körülírt szövetszaporulat, ami a vazoproliferatív tumorokra jellemző, a Coats-betegségben nincs jelen. Ugyanakkor a

vazoproliferatív tumor Coats-betegséghez társulva is előfordulhat (17, 12). Mindemellett a Coats-betegség fiatal fiúk egyoldali elváltozása, míg az olyan szövetszaporulat, amely kétoldali és elsősorban nőknél jelenik meg, inkább vazoproliferatív tumor lehet (3).

A perifériás exszudatív haemorrhagiás chorioretinopáthia jellemzője a szubretinális, pigmentált tumor és a terjedelmes vérzések, mindehhez többnyire makuladegeneráció is társul. Ellentétben a VPT-k esetével, itt a fluoreszcein angiográfiás vizsgálat során nem igazolódik összefüggés a retina és a tumor erei között (18).

Az amelanotikus melanomák és a metasztatikus elváltozások általában chorideálisak, ugyanakkor néhány ritka esetben annyira nehéz lehet ezek diagnosztizálása, hogy ehhez biopszia szükségeltetik (4).

A VPT-k többsége kisméretű, és stabil állapotú marad, különösebb kezelést nem igényel. Egyedüli kezelési indikáció a progresszív exszudáció, exszudatív retinaleválás és CMO következtében kialakuló látóélesség-csökkenés.

A VPT-k jelenlegi kezelési protokollja magába foglalja a megfigyélést, krioterápiát, lézer fotokoagulációt, fotodinámiás terápiát, plakk-brachytherápiát, intavitrealis anti-VEGF injekció vagy a dexametazon implantátum alkalmazását. Felsorolt beavatkozások indikációját elsősorban a daganat nagysága határozza meg (19–23).

IRODALOM

1. Witschel H, Font RL. Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1976; 20(6): 415–431.
2. Shields JA, Decker WL, Sanborn GE, Augsburger JJ, Goldberg RE. Presumed acquired retinal hemangiomas. *Ophthalmology* 1983; 90(11): 1292–1300.
3. 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: 615–623.
4. Heimann H, Bornfeld N, Vij O, Coupland SE, Bechrakis NE, Kellner U, Foerster MH. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1162–1169.
5. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. Retinal vasoproliferative tumors: comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(3): 328–334.
6. McCabe CM, Mieler WF. Six-year follow-up of an idiopathic retinal vasoproliferative tumor. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 617.
7. Shields CL, Douglass A, Higgins T, Samara WA, Shields JA. Retinal Hemangiomas: Understanding Clinical Features, Imaging, and Therapies. Several different vascular tumors can occur in the retina, each with its own features and findings. *Retina Today* 2015; 8: 61–67.
8. Medlock R, Shields JA, Shields CL, Yarian DL, Beyrer CR. Retinal hem-

- angioma-like lesions in eyes with retinitis pigmentosa. *Retina* 1991; 10: 274–277.
9. Lafaut BA, Meire FM, Leys MA, Dralands G, De Laey JJ. Vasoproliferative retinal tumors associated with peripheral chorioretinal scars in presumed congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 1033–1038.
10. Smeets MH, Mooy CM, Baarsma GS, Mertens DE, Van Meurs JC. Histopathology of a vasoproliferative tumor of the ocular fundus. *Retina* 1998; 18: 470–472.
11. Shields CL, Shields JA. Retinal Tumors: Understanding Clinical Features, OCT Morphology, and Therapy. *Journal of VitreoRetinal Diseases* 2017; 1: 10–23.
12. Murthy R and Honavara SG. Secondary vasoproliferative retinal tumor associated with Usher syndrome type 1. *Journal of AAPOS* 2009; 13: 97–98.
13. Shields JA, Reichstein D, Mashayekhi A, Shields CL. Retinal vasoproliferative tumors in ocular conditions of childhood. *Journal of AAPOS* 2012; 16: 6–9.
14. Jain K, Berger AR, Yucil YH, McGowan HD. Vasoproliferative tumors of the retina. *Eye* 2003; 17: 364–368.
15. Singh AD, Shields CL, and Shields JA. Major review of Hippel-Lindau disease. *Survey of ophthalmol* 2001; 46: 117–142.
16. Niemela M, Lemeta S, Sainio M, et al. Hemangioblastomas of the Retina: Impact of von Hippel-Lindau Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2000; 41: 1909–1915.
17. Osman SA, Aylin Y, Arian G, Celikel H. Photodynamic treatment of a secondary vasoproliferative tumour associated with sector retinitis pigmentosa and Usher syndrome type 1 *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 191–193.
18. Jampol LM, Goldbaum MH. Peripheral proliferative retinopathies. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 1–14.
19. Fernández-Martínez C, Martínez-Toldos JJ, Hernández-Artola F. Laser and ranibizumab combination for retinal vasoproliferative tumor's management. *Archivos de la Sociedad Esp de Oftalmol* 2015; 90: 593–596.
20. Huang YM, Chen SJ. Clinical characters and treatments of retinal vasoproliferative tumors. *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2016; 6: 85–88.
21. Barbezetto IA, Smith RT. Vasoproliferative tumor of the retina treated with PDT. *Journal of Retinal and Vitreous Disease* 2003; 23: 565–567.
22. Blasi MA, Scupola A, Tiberti AC, Sasso P, Balestrazzi E. Photodynamic therapy for vasoproliferative retinal tumors. *Journal of Retinal and Vitreous Disease* 2006; 26: 404–409.
23. Manjandavida FP, Shields CL, Kaliki S, Shields JA. Cryotherapy-induced release of epiretinal membrane associated with retinal vasoproliferative tumor: Analysis of 16 Cases. *Journal of Retinal and Vitreous Disease* 2014; 34: 1644–1650.

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid legújabb vonatkozásai. Összefoglaló közlemény

FODOR ESZTER DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

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

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid progresszív, irreverzibilis kötőhártya-hegesedéssel járó autoimmun gyulladásos betegség. Kezelés nélkül kétoldali vaksághoz vezethet a szaruhártya elfajulása következtében. A kórkép elkülönítése a többi kötőhártya-hegesedéssel járó betegségtől különösen fontos, mivel azok kezelése, követése és prognózisa különböző. Diagnosztikai nehézséget okozhat az elérhető immunológiai tesztek alacsony szenzitivitása. A hagyományos lokális és szisztémás gyulladáscsökkentő terápia nem lassítja a betegség előrehaladását, ezért fontos az adekvát immunosuppresszív kezelés mielőbbi alkalmazása és rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti módosítása. A sikeres látásrehabilitáció feltétele a pontos diagnózis, a megfelelő kezelés és a felelősen indikált műtéti beavatkozás.

Ocular mucous membrane pemphigoid: a review

Ocular mucous membrane pemphigoid is a rare, chronic, immune-based disease characterized by recurrent conjunctival inflammation and excessive conjunctival scarring. Without effective treatment it leads to severe corneal scarring and bilateral blindness. Differential diagnosis of cicatrising conjunctivitis is essential that determine adequate treatment and following. Low sensitivity of the available immunological diagnostic tests complicates the diagnosis. Treatment challenges of the OcMMP include the choice of drugs, the duration and the stepladder algorithm. Correct diagnosis, adequate and effective treatment and well-indicated ocular surgery are crucial in the visual rehabilitation.

KULCSSZAVAK

ocularis mucosus membrán pemphigoid, hólyagképződéssel járó autoimmun betegség, hegesedéssel járó kötőhártya-gyulladás, immunfluoreszcencia, immunosuppresszió

KEYWORDS

ocular mucous membrane pemphigoid, blistering autoimmune disease, cicatrising conjunctivitis, immunofluorescence, immunosuppression

BEVEZETÉS

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid (OcMMP) – korábbi nevén ocularis cikatrizáló pemphigoid (OCP) – a hegesedéssel járó autoimmun kötőhártya-gyulladások közé tartozik. Az OcMMP elkülönítendő egyéb, autoimmun, hólyagképződéssel vagy kötőhártya-hegesedéssel járó „pseudopemphigoid” kórképektől (1. táblázat) a 2002-es nemzetközi konszenzus

szerint (5, 8). Jelentőségét az adja, hogy a progresszív, irreverzibilis szemfelszíni hegesedés a látást súlyosan veszélyezteti, kezelés nélkül vaksághoz vezethet.

A mucosus membrán pemphigoid csoport – amelynek az OcMMP is tagja – olyan szisztémás, autoimmun betegségcsoportot jelöl, amelyek a nyálkahártyák krónikus, progresszív hegesedése révén okoznak panaszokat. A korábban hasz-

nált nevezéktanban a pemphigus vulgarishoz képest – ami a szteroid-éra előtt fatális kimenetelű betegség volt – használt „benignus” jelölésük mára túlhaladott, mivel egyes szervrendszerekben súlyos, életet veszélyeztető állapotot eredményezhetnek (pl. a kötőhártya-érintettség vaksághoz, a gége- és a nyelőcső stenosis életveszélyes állapotához vezethet) (5, 8).

Immunológiai alapja a T-sejt disz-

1. táblázat: A hegese-
dést okozó kötőhártya-
gyulladások (CC) fajtái.
A progresszív kötőhártya-hege-
sedéssel járó kórképeket a dőlt
betű jelzi. Az **ocularis mucosus**
membrán pemphigoid beteg-
ség dőlttel kiemelve látható

Sérülés okozta CC

Égés
Ionizáló sugárzás
Maródás (savas, lúgos)

Fertőzések eredetű CC

Trachoma
Membránképződéssel járó kötő-
hártya-gyulladások (adenovírusok,
Streptococcus, Corynebakt.
diphtheriae)
Krónikus mucocutan candidiasis

Autoimmun hólyagképződéssel járó kórképek

*Pemphigus (vulgaris, foliaceus,
paraneoplasia, IgA)*
Pemphigoid (bullosus, gestationis,
OcMMP, linearis IgA-betegség)
Dermatitis herpetiformis
SLE
Epidermolysis bullosa
Ectodermalis dysplasia
Stevens–Johnson-szindróma
Lyell-szindróma
Lichen planus
Krónikus atópiás
keratoconjunctivitis

Egyéb

Rosacea
Sjögren-szindróma
Gyulladásos bélbetegségek
(Colitis ulcerosa, Crohn-betegség)
Graft versus host betegség
Paraneoplasticus szindrómák
Sarcoidosis
Porfíriák
Szemfelszíni daganatok (hámere-
detű daganatok és lymphoma)

Gyógyszer okozta CC

Glaukóma ellenes szerek
Egyéb

regulációs zavar következtében ke-
ringő autoantitestek (IgG, IgA) és
komplement faktorok (C3) kötődé-
se a nyálkahártya bazálmembrán-
jának (BM) hemidezmószóma-
hámsejt membránkomplexéhez,
ami gyulladásos immunválaszt in-
dukál a nyálkahártyákban (5, 9).
(Figyelem! A pemphigus alapjaiban
más kórképet jelöl, ahol intraepi-
thelialisan jelennek meg achanto-
lyticus hólyagok és az IgG-depozi-
tumok a hámsejtek felszínéhez kö-
tődnek, nem subepithelialisan a
BM-hez! Hegesedés a szemfelszí-
nen azonban itt is előfordulhat!) (5,
8). A keringő autoantitestek a BM
antigénjeihez kötődve aktiválják a
C3 komplement kaskádát és az
immunkompetens sejtek másodla-
gosan kötőhártya fibroblaszt-akti-
vációhoz, extracelluláris mátrix
(ECM) remodellinghez és követ-
kezményes hegesedéshez vezetnek.
A folyamat önmagát tartja fenn az
aktivált sejtek által termelt további
proinflammatorikus citokinek ter-
melésével.

Klinikailag akut, autoimmun
szemfelszíni gyulladásos epizódok
váltják egymást progresszív, lassú,
szubakut subepithelialis hegesedés-
sel járó epizódokkal (ún. „white
inflammation”), ami az egyéb elté-
réseken keresztül súlyos szaruhár-
tya-hegesedéshez és végső soron
vakághoz vezethet. Az OcMMP
ritkán társul bőrérzékenységgel, a
jellegzetes, hólyagszerű bőrelválto-
zások itt általában hiányoznak.
Egyéb nyálkahártya-érintettség (száj,
orrüreg, garat, gége, légcső, nyelő-
cső, urogenitális traktus és rectum)
jellemző lehet, ezek között a száj-
nyálkahártya elváltozásai a leggya-
koribbak (27).

A KÖTŐHÁRTYA- SZERKEZETÉNEK RELEVÁNS JELLEMZŐI

A kötőhártyának két szövettani ré-
tegét különböztetjük el, a felszíni hám-
réteget és az alatta fekvő kötőszöve-
tes stromaréteget (substantia pro-
pria). A kötőhártya hámja többre-
tegű, el nem szarusodó, laphám. A

szemfelszín integritásának fenntar-
tásához és védelmi funkciójának el-
látásához alapvető a hám nedvesen
tartása. Az olyan elszarusodással
járó szemfelszíni betegségekben,
mint az OcMMP ez a tulajdonság
elvész, a kötőhártyahám keratini-
zálódik (ún. squamosus metapla-
sia), a kehelysejtek száma csökken,
a hámrétegek mennyisége megnő, a
felszíni sejtek megnagyobbodnak,
ún. xerophthalmia alakul ki (20). A
bazálmembrán a kötőhártyahám
alsó és a substantia propria felső ré-
tege között helyezkedik el. Két réte-
ge a felszínesebb lamina lucida és az
alatta fekvő lamina densa. Fő össze-
tevéje a 4-es típusú kollagén, a
laminin és a fibronektin. Az hám-
sejtek dezmoszómmakkal kapcsolód-
nak egymáshoz, hemidezmószó-
makkal kapcsolódnak a lamina
lucidához, valamint intracitoplaz-
matikus citokeratin filamentumok-
kal és ún. horgonyzó rostokkal és
lemezekkel a substantia propriához
(2, 20). A BM alatt elhelyezkedő
stroma kötőszövetes elrendezésű,
ereket, nyirokereket és idegeket tar-
talmaz, sejtes elemei a fibroblasztok,
melanociták, számos immu-
kompetens sejt, valamint tartal-
mazza a járulékos könnymirigyeket
is. Egészséges kötőhártyában anti-
génprezentáló dendritikus sejtek
(Langerhans-sejtek) és CD8 pozitív
szuppresszor T-sejtek vannak a
hámiban, valamint CD8 szuppre-
sszor T-sejtek, CD4 helper sejtek
és Langerhans-sejtek a substantia
propria területén. A kötőhártyához
kapcsolódó nyirokszövet (conjunc-
tival associated lymphoid tissue –
CALT) hasonló a szervezetben más-
hol megtalálható nyálkahártya-fel-
színekhez kapcsolódó nyirokszö-
vettel (mucosa associated lymphoid
tissue – MALT), amelyek alapvető
feladata a külvilággal érintkező fel-
színek védelme (20).

ETIOLÓGIA ÉS PATOMECHANIZMUS

A betegség előfordulásáról nincse-
nek pontos adatok. Incidenciája 1-2
eset/millió lakos/év Európában

(30), 0,8-1,6 eset/millió lakos/év az Egyesült Királyságban (22) és az Egyesült Államokban 8000-46 000 szemészeti betegből egy esetben diagnosztizálják. A kötőhártya-hegesedéssel járó gyulladásos kórképek közül a leggyakrabban fordul elő a fejlett országokban (8). A nőket nagyobb valószínűséggel érinti. A kaukázusi rasszban gyakrabban fordul elő, mint Ázsiában (8). Általában az ötvenes, hatvanas életévekben jelentkeznek, de egyes szerzők beszámolnak fiatalabb korban (4, 12 év) előforduló esetekről is (13, 14, 23). Kialakulásának alapmechanizmusa a bazálmembrán egyes komponenseivel szemben kialakuló 2-es típusú hiperszenzitivitási reakció (20). Genetikai predispozíció és a környezeti faktorok együttes szerepét feltételezik a BM-komponensek érzékenyítésében. A HLA-DR4, HLA-DQw3 és HLA-DQB1*0301 allélek expressziója hajlamosít a betegség kialakulására, de a családi halmozódást vizsgáló közlemények száma csekély. Ezek az allélek a T-sejtek felszínén expresszálódnak és azok antigénprezentálásában játszanak szerepet (1, 21, 29, 30).

Molekuláris biológiai módszerekkel azonosították a hemidezmózómák $\alpha 6 \beta 4$ integrin fehérjetartalmát. Ennek az integrinnek a ligandjai ($\alpha 6$ integrin, $\beta 4$ integrin, laminin 5 vagy laminin 332, kollagén VII, bullosus pemphigoid 180 kDa antigen – BP 180, bullosus pemphigoid 230 kDa antigen – BP 230) szolgálnak célantigénként az OcMMP iniciálása és kialakulása során (2, 6). A BP 180 (bullosus pemphigoid 180 kDa antigen vagy BP antigen 2) egy transzmembrán fehérje, ami a lamina lucidát és a lamina densát átívelően összekapcsolja, és amely lokalizációjánál fogva beindítja a gyulladásos folyamat kialakulását. A BP 180 legfontosabb epitópja a nem kollagén szerkezetű 16A domén (NC16A), ami a membrán proximális régiójában helyezkedik el. A keringő autoantitestek (IgG and IgE) ennek foszforilált formáját ismerik fel (foszforilált BP180 – NC16A ectodomain) (12). A BP 230 (bullosus pem-

phigoid 230 kDa antigen vagy BP antigen 1) egy intercelluláris fehérje, amely elősegíti a hemidezmózómák és a keratin filamentumok kötődését egymáshoz. Mivel a sejten belül helyezkedik el, ezért a folyamat iniciálásában nem vesz részt. A laminin 332 (laminin 5) fontos ligand a transzmembrán fehérjék és a horgonyzó fehérjék között. Ezt a kötődést tartják a subepitheliális hólyagképződés eredőjének (12). Immunpatológiai szempontból az OcMMP progressziójának három fázisa különíthető el. A folyamat triggere ismeretlen. Az ún. „sérülés fázisában” (injury phase), autoantitestek kötődnek közvetlenül a BM antigénjeihez (BP 180, laminin 5, kollagén VII, $\alpha 6 \beta 4$ integrin) (12). Ennek következtében T-sejtek aktiválódnak, amelyek specifikus B-sejt klónokat generálnak és azok kerinogó autoantitesteket termelnek (IgG és IgA), amelyek a BM-komponensekhez kötődve II-es típusú hiperszenzitivitási reakcióhoz vezetnek és aktiválják a komplement rendszert (C3) (2).

Az akut gyulladásos és proliferációs szakban, a komplement mediált hám-, BM- és kötőszöveti károsodás kapilláris vazodilatációhoz és következményes gyulladásos sejt infiltrációjához vezet. Neutrofilek, makrofágok, antigén-prezentáló sejtek, hízósejtek, vérlemezkék halmozódnak fel a substantia propria rétegében és immunalapú gyulladásához vezetnek. Az aktivált neutrofil granulociták szerepet játszanak a környező szövetek károsodásában és további helyi immunválaszt indukálnak, proinflammatorikus citokinfelszabadítás és reaktív oxigéngyökök segítségével. Az akut gyulladásos citokinek, mint az interleukin-1 és -17 (IL-1, IL-17), tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α), további profibrotikus és proinflammatorikus aktivitással bírnak a fibroblasztokra és ezáltal további gyulladásos sejtinfiltrációhoz vezetnek (2). A T1 helper-sejtek támogatják az interferon gamma (IF γ) és az IL-2 termelést. A T2 helper-sejtek pedig citokineket szintetizálnak

(IL-4, IL-5, IL-13. IL-13), amelyeknek szintén erős proinflammatorikus és profibrotikus hatása van a kötőhártya fibroblasztokra. Enyhe esetekben a CD4:CD8 T-sejtek aránya 0,5 alatti, súlyos esetekben pedig 1,0 értékre nő (4). A makrofágok a hegesedést segítik elő a különböző fibrogén citokineken keresztül (transforming growth factor beta – TGF- β , platelet derived growth factor – PDGF), ami már tovább vezeti a folyamatot a hegesedés szakaszába (2).

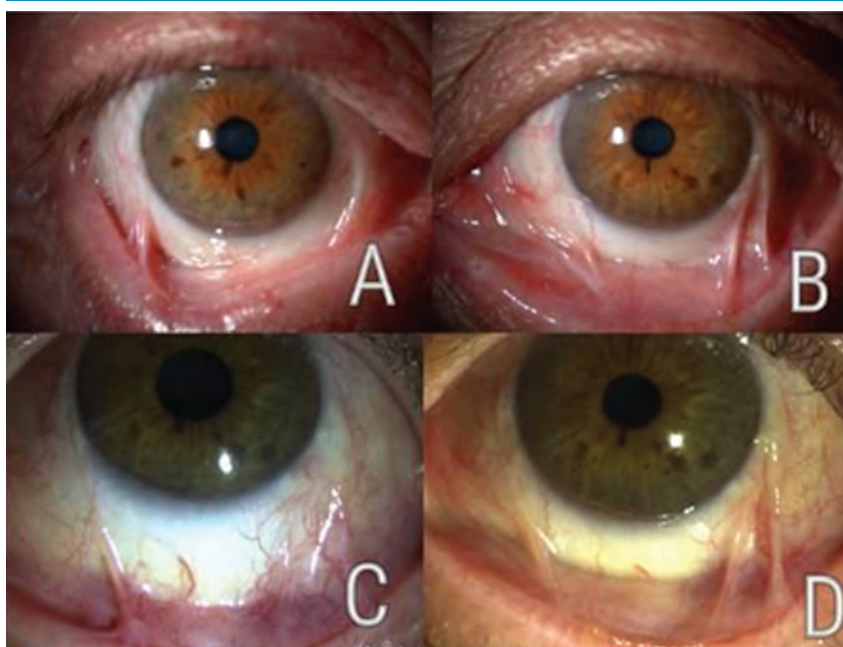
A hegesedési szakaszban a fibroblasztok aktiválódnak, proliferálnak és nagyobb mennyiségben szintetizálják az extracelluláris mátrix (ECM) alkotóelemeit (connective tissue growth factor – CTGF, TGF- β és más már azonosított, de még kevésbé vizsgált citokineket). Ennek következtében a hámsejtek osztódni kezdenek és fibrovaszkuláris granulációs szövet alakul ki subconjunctivális hegesedéssel és a sejt elemek csökkenésével. Egyéb faktorok mennyiségének megnövekedését is igazolták már különböző vizsgálatok során (proteolitikus enzimek, mint a matrix-metalloproteázok – MMP-2,9,13, és azok inhibitorai – TIMPs, vascular endothelial growth factor – VEGF, fibrovascular growth factor – FGFs, IL-1 β (2, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 16), de pontos szerepük a kötőhártya ECM remodelálásában még nem meghatározott (12). A legújabb kutatások kimutatták egy ún. nerve growth factor (NGF) és trkANGR up-regulációját is. Feltételezik, hogy ennek szerepe van a fibroblasztok proliferációjának megnövekedésében, ami a későbbiekben terápiás célpont lehet (16). OcMMP-ben szenvedő betegek fibroblasztjainak fenotípusos vizsgálatával kimutatták, hogy ezek a sejtek megnövekedett motilitással, kontraktilis funkcióval és ECM szintetizáló képességgel bírnak, a miofibroblasztokhoz válnak hasonlóvá. Más szerzők azonban azt találták, hogy a kötőhártya fibroblasztok aktiválódása független bármilyen citokinhatástól (24).

Klinikopatológiai megközelítés szerint, a kötőhártya hegesedése a fornix és a szemhéj belső lemeze, a tarsoconjunctivális régió megrövidüléséhez vezet, ami heges entropiumot okoz. Az intermarginális szél krónikus gyulladása districhiasisához vezet, ami súlyosbítja a szemfelszín gyulladását és perzisztáló szaruhártya-hámhiány kialakulását segíti elő. A szemmozgások minden irányban csökkennek a kötőhártyaszák hegesedése és zsugorodása miatt, symblepharon és ankyloblepharon formáció alakul ki. A kötőhártya keratinizációja súlyos szárazszem-szindrómához vezet. A kialakuló limbus-elégtelenség okán a szaruhártya tovább károsodik, érújdonképződés, perzisztáló szaruhártyafekély, valamint hegesedés kialakulása vezet a visszafordíthatatlan látásromláshoz.

KLINIKAI TÜNETEK

A kezdeti tünetek a szárazszem-betegség tüneteivel megegyeznek, vörös szem, könnyezés, idegentest-érzés, időnként homályos látás zavarja a beteget. Később a tarsalis kötőhártyán finom, horizontális, vonalas subepithelialis hegek jelennek meg, amelyek predilekciós helye a felső tarsalis kötőhártya. Ekkor a jellegzetes vertikális, húrszerű hegeképződés a fornixban még hiányozhat, de már gondolni kell a kórképre, mert ez jellegzetes tünete. A betegség előrehaladtával az intermarginális szél hegesedése miatt *Meibom*-mirigy-diszfunkció és districhiasis alakul ki. Az alsó áthajlás megrövidül, kialakulnak a már könnyen felismerhető, markáns diagnosztikus jelek, mint az áthajlást áthidaló, húrszerű subepithelialis hegek, a plica és a caruncula elsimul, később symblepharon és ankyloblepharon alakul ki (1. ábra). Először csak a pillasor entropiuma alakul ki, tovább rontva a szemfelszín állapotát, ezt a szemhéj heges entropiuma követi a szemhéj belső lemezének megrövidülése miatt. A száraz szem panaszokat és a könnycsorgást tovább súlyosbítja a

1. ábra: Szisztémás citosztatikummal (azathioprin) kezelt beteg alsó áthajlása a kezelés kezdetekor és aktuálisan. A: jobb szem (2009. február); B: bal szem (2009. február); C: jobb szem (2018. február); D: bal szem (2018. február). A kezelés kezdetekor alkalmazott azathioprin dózisa 1 mg/tskg volt, amit egy alkalommal (2013-ban), a gyulladás tartós fellángolása, a limbus kiszélesedése és a hegesedés fokozódása miatt 1,5 mg /tskg-ra módosítottunk



kötőhártyahám elszarusodása mellett a könnyutak nyálkahártyájának hegesedése is. A szemfelszín keratinizációja, a limbus-elégtelenség, a következményes perzisztáló szaruhártyafekélyek vezetnek végül a súlyos látásromláshoz. A betegség legsúlyosabb stádiumában lagophthalmos és szaruhártya pannus látható. Kötőhártyahólyagokat szinte soha nem látunk. A szemészeti tüneteken túl előfordulhatnak a szervezetben máshol is a nyálkahártyát érintő elváltozások, de a pemphigus vulgarisra jellemző bőrtünetek szinte soha nem társulnak (2, 8). A kórkép különböző stádiumainak meghatározására számos beosztás született (3, 9, 28). A korai, enyhe esetben krónikus kötőhártya-gyulladás mellett, finom, vonalas subepithelialis hegeket láthatunk a tarsalis kötőhártyán. Később, a közepesen súlyos állapotban a kötőhártyaszák is megrövidül, amelynek progresszióját réslámpás vizsgálat-

tal pontosan követni tudjuk. A betegség előrehaladtával kialakul a symblepharon formáció, districhiasis és a szemhéjak hibás állása. A legsúlyosabb stádiumban a szemfelszín, a szaruhártya keratinizációja figyelhető meg, ankyloblepharon alakul ki, a szemmozgások korlátozottak, xerophthalmia, vizszatérő vagy perzisztáló szaruhártyafekély és fenyegető perforáció alakulhat ki. Végstádiumban a szaruhártya teljes elhegesedése és a látás súlyos károsodása jellemző (9). Az enyhe esetek stádiumbeosztása tovább finomítható a gyulladás mértékének elkülönítésével. Eszerint egy négyfokozatú skálán elkülöníthető a tünetmentes, az enyhe, a közepes és a súlyos szemfelszíni gyulladás (2). Más szerzők differenciálják a tarsalis subepithelialis fibrosis mértékét, a kötőhártya-áthajlás megrövidülésének mértékét, vagy a symblepharon formáció súlyosságát is, azonban ezek részletes

tárgyalása meghaladja jelen közlemény célját, inkább a terápia monitorozására vagy célzott klinikai vizsgálatok során használandók (2). Az OcMMP mindkét szemet érinti, de a tünetek súlyossága általában aszimmetrikus. Egyoldali elváltozás felveti egyéb, squamosus metaplasziával járó kórfolyamat lehetőségét (pl. kötőhártya hámeredetű daganat). A kötőhártya hegesedése mögött több különböző etiológiájú kórkép egy időben is jelen lehet. Egyes szerzők beszámolnak OcMMP mellett megjelenő malignus hámeredetű kötőhártya-elváltozásokról, ezért a beteg követése során gondolni kell arra, hogy terápia-rezisztenssé váló esetben a kiváltó okok változtak meg (7).

DIAGNÓZIS

A diagnózis jellemzően hónapokig elhúzódik, esetleg felismerésre sem kerül a kórkép a súlyosabb stádium (Foster III.) beálltáig, amikor már a kötőhártyaszák és a szemhéj elváltozásai is nyilvánvalóvá válnak (9, 20). A korai jeleket ezért csak ritkán figyelhetjük meg és csak célzott réslámpás vizsgálat során merül fel a betegség gyanúja a szárazszem-tünetek mögött. A réslámpás vizsgálat során értékelendő képleteket a 2. táblázat foglalja össze. Diagnosztikai nehézséget okoz, hogy a réslámpás vizsgálatnál az OcMMP nem különíthető el klinikailag a többi, kötőhártya-hegesedéssel járó kórképtől (8). Az alapos anamnézis-felvételnek ezért nagy jelentősége van.

A klinikai réslámpás vizsgálatot további diagnosztikus vizsgálatokkal egészíthetjük ki.

A BM-ben lineárisan lerakódott depozitumokat (IgG, IgA, C3) immunhisztokémiai vizsgálattal mutathatjuk ki kötőhártyamintából. Az immunhisztokémiai vizsgálat (direkt immunfluoreszcens technika – DIF) szenzitivitása alacsony, azaz a mintáknak csupán 60-86%-a ad pozitív eredményt a betegség megléte esetén is, így ajánlatos a kötőhártya-mintavételt és annak

2. táblázat: Réslámpás vizsgálat során megfigyelendő képletek az OcMMP diagnózisában és követésében

Tekintettel arra, hogy a cikatrizáló conjunctivitisek réslámpás tünetei között nagy az átfedés, érdemes az eltéréseket nagy pontossággal lejegyezni minden vizsgálat alkalmával és a diagnózist vagy a kezelést ennek megfelelően szükség szerint módosítani

Könnnyfilm

Szárazszem-tünetek: Schirmer; BUT, fluoreszcein és lissamin festődés

Könnnyemeniscus mérés

Szemhéjak és szempillák

Meibom-mirigy-diszfunkció jelei: szemhéjszél, intermarginális zóna, meibom-mirigy orifitiumok, meibum jelenléte és minősége kompresszió után

Könnnyelvezetés: könnypontok vizsgálata, könnnyutak átjárhatósága

Szemhéjak hibás állása, trichiasis, districhiasis

Lagophthalmos jelenléte

Kötőhártya

Subconjunctivalis gyulladás jelei

Fornix mélység (horizontális és vertikális)

Symblepharon, ankyloblepharon jelenléte

Szaruhártya és limbus

Limbitis jelei

Limbuselégtelenség jelei, szaruhártya neovaszkularizáció mértéke kvadránsenként

Perifériás ulceratív keratitis jelenléte

Szaruhártya-érzékenység vizsgálata

Szaruhártya-hámhiány, átlátszóság

Sclera

Scleritis jelei

vizsgálatát a beteg követése során ismételni. Súlyos esetben a BM fel-töredezése is okozhat álnegatív eredményt, ami tévesen a kórkép kizárásához, így a kezelés felfüg-gesztéséhez vezetne. Ezért a negatív immunhisztokémiai vizsgálat nem zárja ki az OcMMP meglétét (2, 3). Indirekt immunfluoreszcens tech-nikával (IIF) kimutathatók vérmin-tából a keringő autoantitestek is. A keringő ellenanyag-vizsgálat nem feltétele a diagnózis felállításának, de a negatív biopsziás minták mel-lett pozitív vérminta már elegendő a diagnózis felállításához (5). Az esetek közel 50%-ában azonban a vérvizsgálat is negatív eredménnyel zárulhat, ami tovább nehezíti a di-agnózist (12). Amennyiben mind-két minta vizsgálata negatív ered-ménnyel zárul, további mintavétel

végezhető orr-, illetve szájnyalka-hártyából, amelynek vizsgálatával igazolható a diagnózis (2). Az MMP-betegségcsoport leggyakoribb loka-lizációja a szájnyalkahártya, másod-ik helyen a kötőhártya-érintettség áll, a diagnosztikai eljárás során ezért a szájnyalkahártya-biopszia fontos segítség lehet (27). Amennyi-ben a betegnek már igazolt MMP-betegsége van egyéb nyálkahártya-biopszia vizsgálatával, vagy több szervrendszere is érintett klinikai-lag, a további kötőhártya-mintavé-tel szükségtelen (20).

A kötőhártya-mintavétel biztonság-os és egyszerűen kivitelezhető módszer. A beavatkozás során a fornixból célszerű mintát venni és a tarsalis kötőhártya-területet elke-rülni. A mintavételt steril műtéti körülmények között végezzük. A

mintát az illetékes Immunológiai Laboratóriumba kell küldeni megfelelő transzportközegben (PBS – phosphat buffered saline, azaz foszfát pufferes sóoldat), mert a minta kizárólag ebben transzportközegben őrzik meg a vizsgálathoz szükséges tulajdonságait. Az oldat az illetékes laboratóriumból/gyógyszertárból igényelhető. A minta hűtőben eltartható a felhasználásig, de maximum 48 óráig. Kétes esetekben hagyományos szövettani mintát is kell venni egy ülésben egyéb eredetű (pl. tumorok, atópiás keratoconjunctivitis, sarcoidosis) folyamat elkülönítésére. A hagyományos szövettani vizsgálati módszerek és festési eljárások (HE-festés, PAS-festés, Giemsa-festés) nem alkalmasak az OcMMP azonosítására, csupán a krónikus, immuneredetű kötőhártya-gyulladás és következményeinek (kehelysejt-vesztés, neutrofil- és limfocita-infiltráció, *Langerhans*-sejtek) kimutatására. Ilyen minták vétele kizárólag OcMMP igazolásához szükséges és felesleges megterhelése a szemfelszínnek, mivel minden beavatkozás további gyulladást és következményes hegesedést indukál.

Chan és munkatársai 2002-ben felállították a kötőhártyaminta- és a vérminta analízisen alapuló diagnosztikai kritériumokat OcMMP-ben (2). Mivel a fentiek alapján előfordul, hogy mindkét minta analízise negatív eredménnyel zárul, ezért *Radford és munkatársai* tovább módosították a diagnosztikus kritériumokat (22). Végül a legfrissebb ajánlást *Dart* tette közzé 2017-es összefoglalójában (8). Ezek összeg-

zésével a 3. táblázat tekinti át az OcMMP diagnosztikus kritériumait.

A diagnosztikai eszköztár folyamatos bővítése a kutatások célpontja, de eddig még nem sikerült egyetlen vizsgálattal kizárólagosan igazolni a betegség meglétét vagy hiányát. Részeredményeket, mint pl. a konfokális mikroszkóppal igazolt BM-feltöredezés és az ECM rostszerkezetének megváltozása, hazai szerzők is közöltek (10). Mások megfigyelték kötőhártya impressziós citológiai minták sorozatának flow citometriai analízise során, hogy a neutrofil granulociták száma OcMMP-ben növekszik a gyulladásmentes stádiumban is, ami a hegesedés prognózisában használható lehet (31).

KONZERVATÍV KEZELÉS

Az 1900-as évek eleje óta ismert, hogy kezelés nélkül a betegség kétoldali vaksághoz vezethet (8, 20). A terápiás célkitűzés ennek megfelelően a progresszió lassítása, ezáltal a visszafordíthatatlan látásromláshoz vezető szaruhártya-elfajulás kialakulásának megelőzése. Alappillére a gyulladásos epizódok gyakoriságának és súlyosságának mérséklése. A lokális gyulladáscsökkentő (nonszteroid és szteroid) kezelés, valamint a lokálisan alkalmazott immunosuppresszív kezelés (cyclosporin-A csepp) nem kellő hatékonyságú a progresszió lassításában (9). Mindkét gyógyszercsoport hosszú távú alkalmazás mellett kataraktogén és szemnyomást emelő hatású (8). A szteroid cseppkezelés indi-

kációs területe mára beszűkült azokra az esetekre, amikor a szisztémás kezelés kontraindikált. Ilyenkor lokálisan alkalmazott szteroidkezelés és szisztémás mátrix-metalloproteáz-inhibitor (tetracyclin) együttes alkalmazása szóba jön, de a kezelés mellékhatásait itt is mérlegelni kell (2). További indikációs területe lehet a frissen felfedezett OcMMP bevezető kezelése és a perioperatív szakaszok kiegészítő kezelése (ld. alább). Lokális immunosuppresszív csepp alkalmazása monoterápiában akkor javasolt, amikor a tartósan stabil állapotban levő, enyhe tünetekkel bíró, minimális relapszus hajlamú beteg kooperációja jó és a szoros kontrollra lehetőség van (20).

A szisztémás gyulladáscsökkentő kezelést (szteroid) először egy bőrgyógyász alkalmazta ebben a körképben, a 70-es években, ekkor a szteroid egy időre elsőként választandó szerre vált. Az ismert mellékhatások miatt azonban ez nem alkalmazható hosszú távon, valamint egyes vizsgálatok kimutatták, hogy az betegek 25%-a nagy dózisu szisztémás szteroidkezelés mellett is elvesztette a látását (17). A lokális és szisztémás szteroidkezelés mai indikációs területe – a fent említetten túl – a frissen felfedezett gyulladásos epizód bevezető kezelése, amelyet 4-8 héten belül fel kell váltania a megfelelő immunosuppresszív terápiának. A szteroidkezelés általános elvei itt is érvényesek, a szükséges kezdő dózis 1 mg/tskg és ez fokozatosan csökkenő adagban alkalmazandó a beteg szoros monitorozása mellett. Szisz-

3. táblázat: Az OcMMP diagnosztikus kritériumai az elvégzett immunológiai vizsgálatok alapján (RL: réslámpás vizsgálat során észlelt pozitív klinikai tünetek, DIF: direkt immunfluoreszcens vizsgálat kötőhártya-mintából, IIF: indirekt immunfluoreszcens vizsgálat vérmintából)

	RL	DIF (IgG, IgA, C3 a BM zónában)	IIF	Tünetek vagy DIF más lokalizációban	Minden egyéb ok kizárható
OcMMP	+	–	–	+	
	+	+	–	–	
	+	–	+	–	
	+	–	–	–	+

témás szteroid lökésterápiát ebben a körképben nem alkalmazunk a folyamat akut fellángolása esetén sem (20). Nem szabad megelégednünk a kezelést megelőző általános vizsgálatok elvégzéséről (vérnyomás, vérkép, vércukor, máj- és vesefunkció-vizsgálat) és az esetleges alapbetegségek tisztázásáról, valamint a kiegészítő kezeléssel sem (gasztrointesztinális ulcus prevenció és K-pótlás). Amennyiben a szisztémás szteroidterápiát ennél hosszabb távon vagyunk kénytelenek alkalmazni, úgy azt a lehető legkisebb dózisban tegyük.

A progressziót csökkentő, jelenleg ismert egyetlen, hosszabb távon alkalmazható kezelési lehetőség a szisztémás immunszuppresszív kezelés. Tekintettel a betegség előfordulási gyakoriságára, egyelőre nincsenek irányelvek arra vonatkozóan, hogy ezt a kezelést meddig kell alkalmazni és időszakosan abba lehet-e hagyni. Egyes szerzők szerint a betegek egy részénél (kb. 20%) a kezelés egy év után felfüggeszthető és rendszeres ellenőrzés mellett ezek a betegek terápia mentesen tarthatók (15, 20). Többféle hatásmechanizmus szerint működő immunszuppresszív szer alkalmazható monoterápiában és kombinációban is a progressziót és a beteg általános állapotát követve, ezeket az alábbiakban ismertetjük. Nem szabad elfelejtenünk, hogy az OcMMP általában az 50-es, 60-as életévztizedekben jelentkezik, amikor már egyéb társbetegségek is fennállhatnak, ezért is és a kezelés mellékhatásai miatt állandó monitorozás szükséges a társzitmák részéről is (bőrgyógyász, hematológus, belgyógyász, urológus stb.).

Dapson

A dapson (diamino-difenil-szulfon) elsősorban antibiotikumként ismert szulfonamid-származék, amit a lepra kezelésére alkalmaznak évtizedek óta. Nem immunszuppresszív szer. Az OcMMP terápiájában az egyik elsőként választandó szer volt a korábbi évtizedekben. Hatásmechanizmusának alapja a

gyulladáscsökkentésben a polimorfonukleáris leukociták lizoszomális aktivitásának csökkentése. Napjainkra indikációs területe az enyhe OcMMP-esetekre és leromlott általános állapotú, idős betegekre korlátozódik. Hatékonysága ezen betegeknél 77%-ra tehető (8). Kezdeti dózisa 50-100 mg/nap egyetlen adagban, ami maximum 200 mg napi dózissra növelhető. Súlyos, gyakori mellékhatása a dóziszfüggő hemolitikus anémia (a betegek 95%-ában előfordulhat), emiatt 2-4 hetente a vérképzés ellenőrzése szükséges (teljes vérkép, Hb, Htk), továbbá glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz deficienciában alkalmazása kontraindikált (2, 8, 20).

Szulfaszalazin

Szulfonamid antibiotikum és szalazopirin gyulladáscsökkentő kombinációja, főként gyulladáscsökkentő hatása miatt használt vegyület a reumatoid arthritises és colitis ulcerosában szenvedő betegpopulációban. Nem immunszuppresszív szer. Gyulladáscsökkentő hatását enyhe OcMMP-ben használják, különösen a dapson helyett, ha utóbbi súlyos mellékhatásokat okoz. Ekkor 65-70%-ban hatékony (8). Hatásmechanizmusa nem tisztázott, de a limfociták és a peroxidáz rendszer gátlásán keresztül fejti ki hatását. Kezdeti dózisa per os 1-4 mg/nap, négy egyenlő részre osztva. Szulfonamid- és szalicilat-érzékenységekben kontraindikált. Mellékhatásai között szerepel a hemolitikus anémia, agranulocitózis, neutropénia, leukopénia, pancytopenia és thrombocytopénia, de ezek előfordulása ritka. Alkalmazása mellett a beteg monitorozása indokolt 2-4 hetente (teljes vérkép, retikulocytaszám, Hb, Htk) (2, 20).

Metothrexát (MTX)

Folsavantagonista és dihidrofolát-reduktáz-inhibitor, az S-fázisban gátolja a sejtosztódást. Elsősorban daganatellenes szer, de gyulladáscsökkentő hatását is használják a leukocitafunkció gátlásán keresz-

tül. Közepesen súlyos OcMMP-ben használják, főleg azathioprin-intolerancia esetén. Hatékonyságáról kevés közlemény áll rendelkezésre, eszerint 83%-os (8). Általános dózisa 7,5-12,5 mg hetente egyszer alkalmazva szájon át, szubkután vagy intramuszkulárisan. Maximális dózisa 25 mg/hét. Mellékhatása a csontvelő-szuppresszió, nagy dózisok mellett a vesefunkciók romlása, mivel a vesén keresztül ürül, de a gyomor-bél-rendszer és a bőr gyorsan osztódó sejtjeit is károsíthatja. Alkalmazása mellett 4-6 hetente ajánlott ellenőrizni a vérképző funkciókat, a máj- és vesefunkciót. Adjuváns terápiaként 1 mg/nap folsav szedése javasolt. Teratogén, terhességben ellenjavallt (20, 25).

Azathioprin (Imuran)

Purinantagonista citosztatikum, a DNS-replikációt és az RNS-átírást gátolja. A T- és B-sejtek, valamint a makrofágok szaporodását gátló hatását használjuk gyulladáscsökkentő terápiában. Súlyos OcMMP-ben alkalmazzuk monoterápiában vagy kombinálva más immunszuppresszív szerekkel. Hatékonysága 71% körüli (8). Szokásos adagja 0,5-1,0-2,0 mg/tskg/nap szájon át alkalmazva. Maximális dózisa 2-3 mg/tskg/nap, ebben az adagban csak átmenetileg alkalmazandó (12-18 hónap) (8). Dózisfüggő mellékhatásai között legsúlyosabb a csontvelő-depresszió, de felléphet máj- és vesefunkció-romlás is, továbbá a malignus betegségek előfordulásának valószínűségét növeli. Szedése mellett 4-6 hetente ellenőrizendő a vérképzés, a máj- és vesefunkció. A kezelés kezdetén cholestasis léphet fel, ezért a szérumbilirubin és alkalikus foszfatáz szintet ellenőrizni kell 2-3 havonta. A mellékhatások súlyosbodásakor a dózisredukció és az intravénás alkalmazásra való átállás segíthet. A dózis redukciójakor, illetve a gyógyszer elhagyásakor a fokozatosság elvét kell betartani, mert az alapbetegség fellángolása várható (20, 25).

Mycophenolat-mofetil

A micophenolat-mofetil (MPM) a purinszintézist gátolja (hasonló hatású a leflunomid a pirimidin-szintézis gátlásán keresztül), inkább a transzplantációs terápiában használatos szer a szervkilökődés gátlására (19, 25). Közepesen súlyos OcMMP-ben egyes szerzők elsőként választandó szernek tekintik, mivel a legjobban tolerálható és legkevesebb mellékhatással bíró immunszuppresszív szer és a betegek 82-90%-ában hatékony (8, 19). Alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre.

Cyclophosphamid

A B-sejtek ellenanyag-termelésének gátlásán keresztül ható gyulladáscsökkentő immunszuppresszív gyógyszer. Csak súlyos esetekben vagy gyors progresszió esetén alkalmazandó, sokszor szisztémás szteroid vagy más immunszuppresszív kezeléssel kombinálva, ilyenkor általában 2-4 hónap múlva várható terápiás válaszreakció (8). Hatékonysága 90-100%. Átlagos dózisa 1-2 mg/tskg/nap szájon át alkalmazva. Maximális dózisa 3 mg/tskg/nap. Mellékhatása a mieloszuppresszió, különösen idős betegekben és a haemorrhagiás cystitis, az acrolein metabolitja miatt, ezért a gyógyszert reggel, bőséges folyadékfogyasztás mellett kell bevenni (a nap további részében is minimum 2 l folyadék fogyasztása javasolt). Nagy dózisban alkalmazva alopecia, myocardium nekrosis, tüdőfibrosis és malignus folyamat alakulhat ki. Teratogén és meddőséget okoz. Alkalmazása mellett 4-6 hetente ellenőrizendő a vérképzés, különös tekintettel a fehérvérsejtszámra. Amennyiben az utóbbi 2500-3000 μ l alá esik, a kezelés azonnali felfüggesztése javasolt (20, 25). Alkalmazható havi egy intravénás dózisban is. Így kevésbé hatékony lehet, de a súlyos mellékhatásai csökkenthetők, így a csontvelő-toxicitás miatt felfüggesztett per os adagolás alternatívája lehet (18).

Biológiai terápia

Olyan kezelési módszer, amelynek során biotechnológiai módszerekkel gyártott fehérjetermészetű anyagokat juttatnak a szervezetbe, amelyek aztán az immunrendszer működésébe kapcsolódva, célzott támadásponton keresztül hatnak. Monoklonális és poliklonális antitesteket is alkalmaznak terápiás céllal OcMMP-ben. Ilyen monoklonális antitesteket tartalmazó készítmények a rituximab (anti-CD20), az infliximab (anti-TNF α), valamint az etanercept (TNF α -inhibitor). A TNF α -inhibitorokat (infliximab, etanercept) eredetileg rheumatoid arthritisben alkalmazták, de más autoimmun kórképekben is hatékonyan alkalmazhatók gyulladáscsökkentésre (26). A rituximab egy monoklonális antitest, ami a CD20 pozitív B-limfocitákhoz kapcsolódva gátolja azok működését az immunválasz során. Eredeti alkalmazási területe a non-Hodgkin-lymphoma kezelése volt, de az utóbbi időben egyre több hólyagképződéssel járó autoimmun betegségben alkalmazzák. Egyéb kezelésre nem reagáló, súlyos OcMMP-ben javallott önmagában vagy IVIg-terápiával kombinálva, ekkor hatékonysága 80-100% (8). Mellékhatásai ritkábbak, jól tolerálható szernek tartják. Javasolt adagolása 1 g, infúzióban adva egy ülésben, majd 14 nap múlva ismételve. A ciklus 4 havonta ismételtető (8). Ezekkel a készítményekkel kapcsolatban OcMMP-ben viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, további vizsgálatok szükségesek az alkalmazása terén.

Az IVIg egészséges donorok által termelt, vérplazmából kinyert poliklonális antitesteket tartalmaz. Immunmoduláns hatása autoimmun betegségekben, szervtranszplantációban és súlyos, immunszupprimált betegek infektológiai kezelésében használható. Alkalmazási javallata olyan esetekre is vonatkozik, amikor az immunszuppresszív kezelés az alapbetegség nemkívánatos fellángolását vagy súlyos, járulékos infekciót eredmé-

nyezne. Az intravénás immunglobulin (IVIg) terápia OcMMP-ben egyéb konzervatív terápiára rezisztens, gyorsan progrediáló esetekben kiegészítő kezelésként használható. Nem elsőként választandó szer. Pontos hatásmechanizmusa ismeretlen, több teória látott napvilágot arról, hogy mely receptorokon és rendszereken (RES, komplementrendszer) keresztül fejti ki immunmoduláló hatását. Általános dózisa 2 g/tskg havonta egy adagban alkalmazva. Biztonságos kezelési módnak tartható, de mellékhatásai között szerepel az akut veseelégtelenség, ami az infúziót követően alakul ki és gyermekekben gyakoribb (25).

AZ IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS ÁLTALÁNOS ELVEI OCMP-BEN

Az alkalmazott szisztémás kezelés függ a beteg általános állapotától és a betegség súlyosságától. A kezelés során a kívánt hatás eléréséhez, illetve a súlyos mellékhatásokat elkerülendő, az alkalmazott terápia szükség esetén módosítandó.

Enyhe és közepesúlyos esetekben elsőként választandó szer a dapson és a szulfaszalazin, természetesen a kizáró kritériumok figyelembe vételével. Különösen alkalmasak az egyébként idős és elesett állapotú betegek kezelésére, illetve olyan társbetegségek esetén, amikor az immunszuppresszió kontraindikált. Ezek a szerek monoterápiában nem olyan hatékonyak, mint a citosztatikumok. Súlyos, symblepharonnal is járó esetekben már nem állítják meg a progressziót, de a betegség dinamizmusának követésével és a beteg korát és általános állapotát figyelembe véve alkalmazhatóak.

Másodvonalbeli szerként, illetve a fentiek hatástalansága esetén a MTX és az azathioprin választandó monoterápiában. Az MTX előnye, hogy alacsonyabb a toxicitása, mint a többi citosztatikumnak. Az azathioprin terápia monoterápiában ugyan kevésbé hatékony, mint a

cyclophosphamid, de enyhe és közepesen súlyos esetekben a legjobb választásnak bizonyult a progresszió megakadályozásában. Dapsonnal kombinálva súlyosabb esetekben is hatékonyan akadályozza a progressziót (20). Súlyos, azathioprin-rezisztens esetekben, amikor egyéb szervrendszer is érintett (szájnyálkahártya, nyelőcső stb.) a cyclophosphamid a választandó terápia. Amennyiben ez is hatástalannak bizonyul, a kombinált terápia lehet hatásos, valamint a kiegészítő biológiai és intravénás immunglobulin kezelés vezethet eredményre.

A kezelés megtervezésében és a szükséges terápiamódosítás bevezetésében nagy segítségünkre lehet az ún. „stepladder” vagy lépcsőzetes algoritmus, amelyre több szerző is tesz ajánlást az elérhető közlemények összegzésével (2, 8). Ennek lényege, hogy különböző súlyosságú esetekben a terápiás válasz monitorozása mellett szükség esetén kombinációban alkalmazhatóak különböző hatásmechanizmusú készítmények. Ilyenkor a hatásmechanizmuson túl a mellékhatásprofil is figyelembe kell venni, mert a súlyos mellékhatások a kétféle szer közös alkalmazásakor összeadódnak (pl. ha mindkét alkalmazott kezelés mielopszuppressziót okoz). Általá-

nosságban véve elmondható, hogy minden immunszuppresszív kezelés mellett alkalmazható rövidtávon kiegészítésre szisztémás prednisonon (általánosan 12 hétig), de hatása csak 2-4 hónap után érzékelhető. Ha a kombinált kezelés hatására a gyulladás mérséklődni kezd, a dózisokat csökkenteni lehet (4. táblázat).

Az utóbbi időben a terápia monitorozásában központi kérdéssé vált, hogy a megkezdett immunszuppresszív kezelést meddig kell alkalmazni és abba lehet-e hagyni. Amennyiben az alkalmazott immunszuppresszív kezelés hatékonyan bizonyult, és a beteg jól tolerálja, akkor a hatékony adagban 12 hónapig alkalmazzuk. Ezt követően fokozatosan csökkenteni kezdjük a dózist szoros követés mellett egy fenntartó adagig, amikor a tünetek nem lágnak fel újra. A beteg élet-hosszig követése elengedhetetlen. A betegség fellángolásakor a dózist ismételtelen emelni kell a korábban ismert elvek szerint (ez a betegek harmadában előfordul) (8).

Arra vonatkozóan, hogy az immunszuppresszív kezelés a gyulladás mérséklésén túl a subconjunctivalis fibrosist is valóban akadályozza-e, megoszlanak a vélemények. Egyes szerzők szerint a betegek akár 50%-

ában a kezelés mellett, klinikai gyulladásos jelek hiányában is folytatódik a hegesedés – ún. „fehér gyulladás”. Ez a jelenség 60 éves kor alatt és súlyosabb stádiumban valószínűbb (2, 8).

Az ún. „burn-out” vagy „end stage” állapotban további immunszuppresszió szükségtelen megterhelése a szervezetnek (2). A kialakult hegesedés visszafordítására jelenleg nincs ismert terápiás módszer (8). Ilyen esetekben látásrehabilitációs céllal sebészeti terápia mérlegelendő annak tudatában, hogy minden sebészeti beavatkozás a gyulladás fellángolásához vezethet.

ADJUVÁNS TERÁPIA

A kezelés fontos része a tüneti kezelés, ami a beteg életminőségének javítása mellett a gyulladás mérséklődésére is hatással lehet. A krónikus blepharitis és a szárazszem-szindróma miatt kialakuló panaszok csökkentése könnypótlással, szükség esetén párakamra alkalmazásával, illetve a krónikus blepharitis terápiajából ismert orális antibiotikum (pl. doxycyclin, azithromycin) kúrával csökkenthető. A rosszul álló pilák rendszeres, a növekedés egyéni ütemét figyelembe vevő eltávolítása lehetőség szerint manuálisan, réslámpás kontroll mellett történjen a

4. táblázat: Az OcMMP lépcsőzetes, szisztémás kezelése. Fentről lefelé, illetve balról jobbra haladva a betegség súlyosságához és a terápiás válaszhoz mérten az alapkezelés mellé adható kombinációkat mutatják a jelek (•). (MTX: metothrexat, MMP: mycophenolat-mofetil, IVlg: intravénás immunglobulin terápia)

		Dapson	Szulfaszalazin	Azathioprin	MTX	MMP	Cyclophosphamid	Biol. Ter.	IVlg	Szteroid
ENYHE	Dapson	•								•
	Szulfaszalazin		•							•
KÖZEPES	Azathioprin			•						•
	MTX				•					•
	MMP					•				•
SÚLYOS	Cyclophosphamid	•		•			•		•	•
	Biológiai terápia							•		•
	IVlg							•	•	•
	Szteroid									•

műtéti beavatkozások kerülésével. A szemfelszíni toxicitás csökkentése társuló szembetegségek (pl. glaukóma) kezelésekor az alkalmazott szemcseppek összetételének gondos megválasztásával, hogy lehetőség szerint ne súlyosbítsa a képet gyógyszerindukált hegesedés. Szükség esetén saját savó kezelés és terápiás kontaktlencse alkalmazása a keratopathia elkerülésére és kezelésére. A látásélesség romlásának további oka lehet a szaruhártya hegesedéséből adódó irreguláris astigmatia. Ennek kezelése kemény kontaktlencsével lehetséges, mivel a súlyos szárazszem-szindróma miatt a betegek a lágy kontaktlencsét általában nem tolerálják. Mivel a szemfelszín védelmi funkciója sérült, könnyen társul mikrobiológiai ágensek által okozott infekció, amit szintén kezelni kell. Különösen fontos perzisztáló szaruhártya-hámhiány esetén a bakteriális, herpeszes vagy egyéb eredetű infekció felmérése, illetve kezelése (mikrobiológiai mintavétel, szaruhártya-kaparék) és az antibiotikum-érzékenységen alapuló célzott kezelés (2).

SEBÉSZI KEZELÉS ÉS LÁTÁSREHABILITÁCIÓ

A látásrehabilitáció feltétele a korai és pontos diagnózis, a betegség aktivitásának folyamatos visszaszorítása és a szükséges rekonstrukciós műtétek elvégzése megfelelő perioperatív gondozás mellett.

Amennyiben a betegség előrehaladott stádiumban kerül felismerésre vagy az alkalmazott terápia mellett is súlyos stádiumba lép, felmerülhet a konzervatív kezelés mellett egyes helyreállító vagy tektonikus céllal végzett műtétek elvégzése is. Alapvetésként elfogadhatjuk, hogy a szemfelszín helyreállítását vagy a szemhéjak hibás állásának korrekcióját célzó elektív műtetet csak tartósan gyulladásmentes állapotban, megfelelő előkészítés után és gondos után követéssel lehet elvégezni. Ide tartoznak a trichiasis ellenes műtétek, az entropium műtet, a kötőhártyaszák-rekonstrukció, a bul-

bus mozgásának rehabilitációja az összenövések oldásával. Olyan szemhéjműtet esetén, amikor a beavatkozás a kötőhártyát nem érinti, nincs szükség különösebb perioperatív immunszuppresszióra és a prognózis jó (8). Egyebekben a pillák és a szemhéjak hibás állása miatt végzett műtétek sikerességi rátájának megbecsléséhez a posztoperatív hegesedés lehetőségét kell mérlegelni. Klinikailag jól alkalmazható módszer erre, ha elkülönítjük a szemfelszíni abnormalitások által okozott gyulladást az alaptergység okozta gyulladástól. Ezt a legegyszerűbben úgy tehetjük meg, hogy összehasonlítjuk a szemrés – és alsó áthajlás területén a kötőhártya gyulladását a felső szemhéj által védett bulbaris kötőhártya állapotával. Amennyiben utóbbi gyulladásmentes, az az alaptergység remissziójára utal és a helyreállító műtet prognózisa jobb (8). Kötőhártyaszák-rekonstrukciót lehetőleg csak a szaruhártya-expozíció csökkentésének céljával végzünk, figyelembe véve, hogy a posztoperatív hegesedési ráta magas. Konzervatív kezelésre nem javuló, perzisztáló hámhiány esetén végezhetünk amnionplasztikát, kötőhártyafedést, lamelláris szaruhártya-átültetést, szájnyalhártya-fedést és tarsorrhaphiát is. A látásrehabilitációs céllal végzett szaruhártya-átültetés prognózisa rossz. Általában terápiás vagy tektonikus céllal végezzünk szaruhártya-átültetést, de ennek is előfeltétele a szemfelszín anatómiájának lehetőség szerinti legjobb helyreállítása (2, 20). A súlyos, kétoldali vakssággal járó esetekben keratoprotézis beültetés jön szóba (2).

Időskori és gyógyszerindukált szürkehályog egyaránt kialakulhat ebben a betegcsoportban és a látásrehabilitációs céllal végzett szürkehályogműtet elkerülhetetlenné válhat. Ilyenkor a tervezett műtéteket a beállított terápia mellett 3-6 hónapja tartó gyulladásmentes állapotban lehet elvégezni. A műtet előtt a szemhéjak és a pillák hibás állását szükség szerint meg kell szüntetni. Technikailag a clear cor-

nealis sebkészítés a javasolt, akkor is, ha extracapsularis lencseextrakciót végzünk, a posztoperatív kötőhártya-gyulladás és hegesedés csökkentésére (11). A műtet után terápiás kontaktlencse alkalmazható a szaruhártya-hámhiány megakadályozására, ha a szemhéjak és szemfelszín állapota megkívánja (2). A tervezett beavatkozás előtt az immunszuppresszív terápiát nem kell leállítani, sőt, ha súlyos (Foster III., IV.) vagy terápiaerezisztens OcMMP esetén, gyulladásos környezetben kell a szürkehályogműtetet elvégezni, a perioperatív immunszuppresszió kiegészíthető per os cyclophosphamid és szteroid adásával, illetve szükség esetén posztoperatív antibiotikum-szteroid kombinációval. A korai posztoperatív szakban a gyulladás fellángolása várható. A látásjavulás esetenként csak átmeneti a posztoperatív hegesedés súlyosbodása miatt. Ennek ellenére a beavatkozás jelentősen javíthatja a beteg életminőségét súlyos esetekben (11).

Elkerülhetetlen sebészi beavatkozást kívánó zöldhályog esetén a műtetet minden esetben kombinálni kell subconjunctivalis mytomicin-C alkalmazásával az ismert elvek szerint. A posztoperatív hegesedés csökkentésére agresszív perioperatív cyclophosphamid kezelés javasolt, de a filtráció fenntartása és a műtet prognózisa még ezekben az esetekben is legalább kétséges (2).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az OcMMP kétoldali, progresszív, irreverzibilis kötőhártya-hegesedéssel járó autoimmun gyulladásos betegség. Kezelés nélkül kétoldali vak-sághoz vezethet a szaruhártya elfajulása következtében. A kórkép elkülönítése a többi, kötőhártya hegesedésével járó betegségtől különösen fontos, mivel azok kezelése, követése és prognózisa különböző. Diagnosztikai nehézséget okozhat az elérhető immunológiai tesztek alacsony szenzitivitása. A hagyományos lokális és szisztémás gyulladáscsökkentő terápia nem lassítja

a betegség előrehaladását, ezért fontos az adekvát immunszuppresszív kezelés mielőbbi alkalmazása és a rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti módosítása. Mivel a kezelésben alkalmazott immunszuppresszív szerek súlyos mellékhatásprofilal bírnak, ezért a beteg mindenkor általános állapotát monitorozni kell, optimális esetben a

társszakmák (belgyógyász, hematológus, bőrgyógyász, fül-orr-gégész, nőgyógyász, urológus stb.) bevonásával. A sikeres látásrehabilitáció feltétele a pontos diagnózis, a megfelelő kezelés és a szükség esetén felelősen indikált műtéti beavatkozás. A jövőben ezen a területen előrelépés akkor várható *Dart és munkatársai* szerint, ha a diagnosztikai

tesztek szenzitivitása nő és ha a lokális kezelés terén sikerül áttörést elérni, illetve a biológiai terápia alkalmazásában nagyobb tapasztalatra teszünk szert. A progresszív hegesedéssel járó hámeredetű betegségek ellátása és követése nem lehet a szemorvos privilégiuma, de rendszeres közreműködése szükséges feltétele a beteg kezelésének.

IRODALOM

- Ahmed AR, Foster S, Zaltas M. Association of DQw7(DQb1*0301) with ocular cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 11579–11582.
- Benitez-del-Castillo JM, Lemp MA. Ocular surface disorders. JP Medical Ltd. London, UK 2013.
- Bernauer W, Elder MJ, Leonard JN, et al. The value of biopsies in the evaluation of chronic progressive conjunctival cicatrization. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 533–537.
- Bernauer W, Elder MJ, Dart JK. Cicatrizing conjunctivitis. Karger, Basel, Switzerland 1997.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment and prognostic indicators. *Arc Dermatol* 2002; 138: 370–379.
- Chan RY, Bhol K, Tesavibul N, et al. The role of antibody to human beta4 integrin in conjunctival basement membrane separation: possible in vitro model of ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2283–2290.
- Choi CJ, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Conjunctival squamous cell neoplasia with ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2017; 33: 157–160.
- Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye* 2017; 31(2): 301–332.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527–663.
- Füst Á, Lendvai Zs, Imre L, Silló P. A kötőhártya in vivo konfokális cornea-mikroszkópiája ocularis pemphigoidban. *Szemészet* 2012; 149: 166–169.
- Geerling G, Dart JK. Management and outcome of cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238(2): 112–118.
- Kasperkiewicz M, Zilkins D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Autoimmunity* 2012; 45: 55–70.
- Lavallée A, Bourret-Massicotte D, Laughrea PA. Childhood Mucous Membrane Pemphigoid: A Case With Exclusively Ocular Involvement. *Cornea* 2013; 32: 1399–1401.
- Lourengo SV, Boggio P, Agner Machado Martins LE, et al. Childhood oral mucous membrane pemphigoid presenting as desquamative gingivitis in a 4-year-old girl. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 351–354.
- Neumann R, Tauber J, Forster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmol* 1991; 30: 60–65.
- Micera A, Stampaciachiere B, Di Zazzo A. NGF modulates trkANGR/p75NTR in aSMA-expressing conjunctival fibroblasts from human ocular cicatricial pemphigoid (OCP). *PLoS One* 2015; 16: 10–11.
- Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, Foster CS. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmol* 2002; 109: 111–118.
- Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T, et al. Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 2001; 137: 101–102.
- Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, et al. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea* 2013; 32: 810–815.
- Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME. Dry eye and ocular surface disorders. Marcel New York, USA: Dekker Inc.; 2004.
- Rabelo DF, Nguyen T, Caufield BA, Ahmed AR. Mucous membrane pemphigoid in two half-sisters. The potential roles of autoantibodies to b4 integrin subunits and HLA-DQ β *0301. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8: 9–12.
- Radford CF, Rauz S, Williams GP, et al. Incidence, presenting features and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye* 2012; 26: 1199–2008.
- Rauz S, Maddison PG, Dart JK. Evaluation of mucous membrane pemphigoid with ocular involvement in young patients. *Ophthalmol* 2005; 112: 1268–1274.
- Saw VP, Schmidt E, Offiah I. Profibrotic phenotype of conjunctival fibroblasts from mucous membrane pemphigoid. *Am J Pathol* 2011; 178: 187–197.
- Szegedi-Zeher-Bakó. Klinikai immunológia. Magyarország, Budapest: Springer Orvosi Kiadó; 1999.
- Tavacopuor S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *J Res Med Sci* 2016; 21–37.
- Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 45–52.
- Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmol* 2008; 115: 2146–2152.
- Yunis JJ, Mobini N, Yunis EJ. Common major histocompatibility complex class II markers in clinical variants of cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7747–7751.
- Zakka LR, Reche P, Ahmed AR. Role of MCH class II genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 40–47.
- Williams GP, Nightingale P, Southworth S, et al. Conjunctival Neutrophils Predict Progressive Scarring in Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5457–5469.

Functional evaluation of neural mechanisms in the human visual system*

MIRELLA TELLES SALGUEIRO BARBONI MD^{1,2}

¹Visual Laboratory, Department of Experimental Psychology, University of São Paulo, Brazil. Coordinator: Dora Fix Ventura

²Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest (igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Visual stimuli are arisen from visual inputs and further processed by different areas in the brain. If these visual inputs are generated by devices equipped with different types of light emitting diodes (LEDs) or high resolution displays, and are recorded by sophisticated computer-based systems, the evaluation of the contributing specific neural interactions is possible. Herewith I will present a sequence of studies from the past 10 years are focusing on psychophysical and electrophysiological methods to access neural mechanisms of the human visual system. Recently, we experienced that in some diseases, asymmetrical damages appear in the visual mechanisms responsible for processing either luminance increase (ON system) or decrease (OFF system) (Barboni et al., 2013). This imbalance has a clear effect in the mechanisms responsible for the chromatic processing while the visual mechanisms responsible for the luminance processing are spared (Barboni et al., 2016). On the other hand, the mechanisms responsible for the luminance processing are impaired earlier in preperimetric glaucoma patients while the chromatic retinal mechanism is spared (Barboni et al., 2011). Evaluating the color and contrast discrimination we have found that workers exposed to neurotoxic substances show visual impairment without any changing of their visual acuity (VA). Similarly, 20/20 VA patients underwent a refractive surgery might show post-operative complaints that are possibly related to a fluctuation in their contrast sensitivity in the first weeks after surgery. Besides contributing to a better understanding of the functional and structural organization of the visual pathways, there is a substantial clinical value for the early diagnosis of diseases, which might affect initially only specific visual mechanisms. The more detailed knowledge of the functional condition of the visual system has benefit for the earlier intervention and for the development of therapeutic protocols to modulate specific neural mechanisms impaired by diseases.

Az emberi látórendszer neurális mechanizmusainak funkcionális vizsgálata

A vizuális ingereket elő lehet állítani különböző LEDeket és nagy felbontású képernyőket tartalmazó, számítógéphez csatolt eszközökkel, majd speciális programok segítségével lehetségessé válik a neurális kapcsolatok és az agykérgi válaszok értékelése. Összefoglalásomban bemutatom az utóbbi évtized kutatási eredményeit, amelyek során pszichofizikai és elektrofiziológiai vizsgálatok segítségével vizsgáltuk a humán látószerv működését. A közelmúltban tapasztaltuk, hogy bizonyos betegségek aszimmetrikusan károsíthatják a látópályát, vagy a luminancia növekedése, (ON-rendszer), vagy csökkenése (OFF-rendszer) vonatkozásában. Az egyensúly eltolódása a színlátásban okoz zavart, megtartott luminancia feldolgozás mellett. Másfelől, a luminancia érzékelés gyengesége preperimetriás glaukomában érintett, megtartott színlátás mellett. A színlátás és a kontrasztérzékenység elemzése során azt tapasztaltuk, hogy a neurotoxikus anyagokkal dolgozók esetében a látásromlás nem feltétlenül jelentkezik a látóélesség romlásában. Ehhez hasonlóan, refraktív műtét utáni 20/20 visusú páciensek esetében a posztoperatív panaszok vélhetően a műtét utáni hetekben jelentkező ingadozó kontrasztérzékenységgel magyarázhatók. Amellett, hogy vizsgálatunk segít megérteni a látópálya szerkezeti-működési felépítését, kétségtelen klinikai jelentősége, hogy a látópálya bizonyos, specifikus működészavarokat érintő kórképeinek korai felismerését teszi lehetővé. A látópálya részletesebb ismerete korai beavatkozást és a terápiás protokollok fejlesztését teszi lehetővé.

KEYWORDS

visual system, visual pathways, electrophysiology, psychophysics, ophthalmology

KULCSSZAVAK

látórendszer; látópályák, elektrofiziológia, pszichofizika, szemészet

*ELHANGZOTT MEGHÍVOTT ELŐADÁSKÉNT A MAGYAR SZEMORVOSTÁRSÁG KONGRESSZUSÁN, A HARVO SEKCIÓBAN, 2017. JÚNIUS 23-ÁN, SZEGEDEN

INTRODUCTION

Visual acuity (VA) tests based on projected/displayed optotypes ([Figure 1](#)) are used by clinicians to measure visual function and to classify a patient as being normal or abnormal from the ophthalmological point of view. For instance, refractive errors of the eye media can be optically corrected with lenses in which the power is calculated considering the VA threshold reported by the patient (22). Although VA is the main indicator to follow up the treatment of several ophthalmological diseases, in cases of disorders affecting the central (macular) vision, functional impairments can be identified with normal VA (18). VA, together with the visual field, are the parameters that define legal blindness all around the world (33). VA tests are useful to obtain information about the spatial resolution of the central vision. The VA threshold is the highest spatial frequency that can be perceived by the subject seeing a square wave achromatic pattern with high luminance contrast (32). VA does not consider other attributes of the visual system such as contrast sensitivity and color discrimination.

These other two visual parameters, are often affected in early stages of retinal alterations even with no structural changes (27, 28). According to it, several patients with normal VA report visual complaints during the ophthalmology visit. On the other hand, there are patients undergone a regular ophthalmological examination having no visual complaint, but they do have visual disturbances. These conditions are found in cases of a specific visual circuitry alteration, appearing in the early stage of the disease usually, or in patients with pathway-specific diseases (2, 4, 6). In these cases, visual disturbances may be not detected by the standard clinical examinations, furthermore, disturbances might be not reported by the patient. These conditions can be found with genetic (2, 6) or with acquired progressive diseases (4). The visual disturbance is not perceived by the patient either because of adaptive processes or because of compensation provided by the spared visual mechanism.

If applied and associated with the clinical protocol routinely, alternative techniques are measuring visual function can provide more detailed information about the integrity of visual pathways. Often some of these visual protocols are used for research purposes, but they could be implemented in clinical routine readily. Nowadays, investigators are able to use different types of visual stimulators such as high resolution displays and electronic devices equipped with different lights, for instance LEDs. These stimulators are combined with computerized systems and controlled by sophisticated software commonly.

Below I summarize studies using non-invasive clinical protocols that allow the evaluation of the integrity of specific neural circuitries. The objective of the present report is to provide information about the possibilities of measuring more detailed visual responses (psycho-

physical and electrophysiological) that arise from different types of visual inputs processed by different circuitries of the human visual system.

VISUAL PSYCHOPHYSICS

As VA, other visual functions can be measured using psychophysical tests. Exclusive of VA, the two main visual functions of the central vision measured by psychophysical methods clinically are achromatic contrast sensitivity with spatial gratings and color discrimination. Alterations of the achromatic (or luminance) spatial contrast sensitivity result in visual disturbances. Depending on the affected spatial frequencies, a visual disturbance will be more or less perceived by the patient and it will be or will not be associated with VA loss. For example, workers exposed to neurotoxic substances show visual impairment without any change of their VA (7, 27, 31). Similarly, patients with 20/20 VA, had undergone refractive surgery might show post-operative complaints which are related to the fluctuation of their contrast sensitivity during the first weeks after surgery (1).

[Figure 2](#) shows one black and white picture of a street scene as it is seen by a healthy subject (A) and presents the simulation how patients with reduced contrast sensitivity could see the same image. [Figure 2B](#) simulates the vision of one patient with cataract affecting central vision. In this case, due to the homogeneous contrast sensitivity loss at all spatial frequencies, the patient has complaints and his/her clinical examination is considered abnormal because of VA is also altered. [Figure 2C](#) shows the same image as [Figure 2A](#) but with the higher spatial frequencies filtered from the image to simulate the vision of an uncorrected (moderate) myopic patient. In this case, clinical examination also detects VA loss and patient complains about his/her

Figure 1. Visual acuity chart

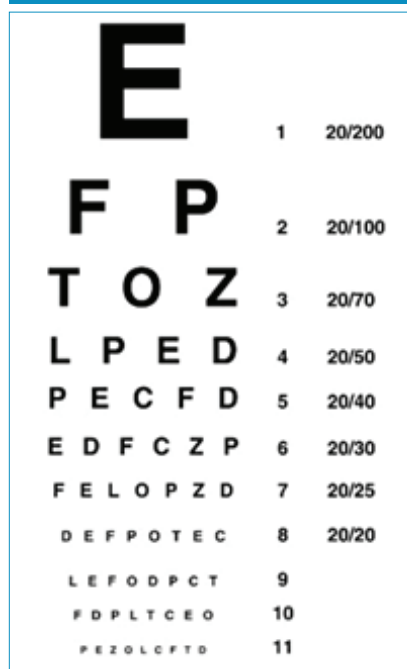
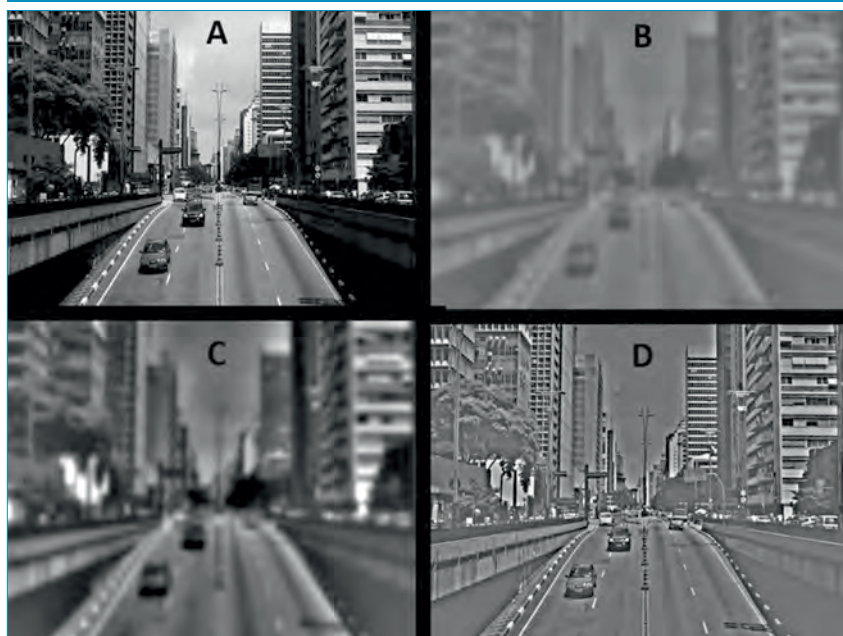


Figure 2. Unmodified black and white image (A) with lower contrast (B) filtered with higher spatial frequency (C) and filtered with lower spatial frequency (D).



vision as well. **Figure 2D** shows simulation the vision of a patient with reduced contrast sensitivity at lower spatial frequencies. A similar condition can be found in some neurodegenerative diseases, such as optic neuritis (24). Interestingly, in this case, the VA is normal, but the patient has complaints certainly.

Color discrimination provides a better perception of details on the image, which would remain ambushed without this visual function. **Figure 3** shows images with original (A) and altered (B) chromatic components. Obviously, chromatic components, it is possible to perceive more details and obtain more information from the visual scene. In some professions, such as airplane pilots, normal color discrimination is required to obtain the professional license (8). Color vision losses are related to inherited (20) and acquired (13) conditions. In this context, color discrimination tests are important tools also for identifying early pathological effects. For instance, diabetic patients without diabetic retinopathy might show color vision changes, (12) as color discrimi-

nation decreases with the progression of the disease. Furthermore, color discrimination could also be used to follow up a disease or to prevent toxic effects of some drugs used in systemic disease treatment (30).

VISUAL ELECTROPHYSIOLOGY

For accessing neural function of the visual system, clinical electrophysiology has been used for a long time by visual scientists and clinicians as well (11). Currently, it is possible to investigate, the neural activity initiated by a single type of photoreceptor of the human retina (3, 14, 26). This functional separation or "dissection" of visual

structures is done non-invasively in humans with (2, 4) or without (5, 15, 16) an ophthalmological disease as well as in animal models to study pathological sites in the visual system (25). The electroretinogram (ERG) and the visual evoked potential (VEP) are used worldwide for the diagnosis of several abnormalities affecting the central nervous system.

Both ERGs and VEPs are elicited by visual stimulation. ERGs provide information about the neurophysiology of the retina, (11) and VEPs are signals recorded from the primary visual cortex. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) establishes criteria for using clinical standardized ERG and VEP protocols, such as to the characteristics of light stimulation and performing signal analysis (17, 21). The components of each type of response provide information about the activity of certain retinal cells. Moreover, using focal (19) and multifocal (23) stimulation, studying the activity of different parts of the retina is also possible. These techniques are useful for the evaluation of the macular function.

Thus far there are several possibilities to set up the visual stimulation to access specific visual mechanisms. A very simple way is to use flicker (intermittent light flash) stimulation with a sawtooth wave modulation of the mean luminance in both positive and negative polarities. It allows us to record neural responses elicited by different visual pathways: on the one hand, activating cells sensitive to the increment of light (ON/depolarization)

Figure 3. Color image with (A) and without (B) certain chromatic components



zing bipolar cells) and on the other hand cells activated by the decrement of light (OFF/hyperpolarizing bipolar cells).

Moreover, using heterochromatic (red-green) flicker with higher-frequency stimulation sine wave modulation of the mean luminance is possible to obtain responses from cells are responsible for the luminance processing (magnocellular) pathway of the visual system. Similarly, it is possible to evaluate the chromatic opponent mechanism (parvocellular pathway) of the visual system by using the same heterochromatic (red-green) flicker stimulation, changing the temporal frequency of the stimulus to lower levels only.

We have found recently that in some pathological conditions affecting the retina, an asymmetrical dysfunction of the visual mechanism responsible for processing luminance increment (ON system) signals appears, but the other mechanism (OFF system) shows normal function (2). This imbalance has a clear effect on the mechanisms responsible for color opponency (parvocellular) pathway in the retina, and it is different from the effect on the mechanism responsible for luminance information (6). In other pathological conditions, such as glaucoma, the mechanism responsible for the luminance processing (magnocellular pathway) has been impaired along

with normal perimetric results, while the color opponent retinal mechanism is only affected later when perimetric disturbances have already appeared (4).

Finally, the silent substitution methods or spectral compensation protocols (9, 10, 15) allow us to record visual signals initiated by a single type of photoreceptor. This method uses spectral-selected light stimulation which fits the wavelength spectral sensitivity of the certain photoreceptor. Combined with stimuli that emphasize responses to increment (ON system) and decrement (OFF system) excitation, it is possible to obtain electrophysiological responses that reflect the activity of the ON or the OFF systems initiated by a single type of photoreceptor (14). These protocols have been validated recently (3, 26) and they are ready to be used clinically in several visual conditions to understand the pathological mechanisms of retinal dysfunction better or to provide additional information about the effect of treatments of each circuitry in the visual system.

CONCLUSION

The psychophysical and electrophysiological protocols described in the present report are important clinical tools to access different visual mechanisms non-invasively. Besides contributing to a better

understanding of the functional and structural organization of the visual pathways, a substantial clinical value is the early diagnosis of diseases, which might affect only specific visual mechanisms initially. The more detailed knowledge of the functional condition of the visual system is useful for the earlier interventions and for the development of more specific therapeutic protocols to ameliorate impaired neural function. The protocols can be applied for i) the earlier detection of visual impairments, ii) investigating asymmetrical dysfunction which does not affect VA; iii) evaluating the effect of therapeutic interventions on different visual mechanisms in the central nervous system.

Acknowledgements

I would like to thank very much Professor János Németh for his kind revision of the manuscript and Doctor Miklós Resch for translating the abstract. I would also like to thank Luis Telles and Tracy Telles for their kind revision of the language. This work was supported by Brazilian Research Agencies: São Paulo Research Foundation - FAPESP (grant numbers 2016/22007-5 and 2016/04538-3) and National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grant numbers 470785/2014-4 and 404239/2016-1).

REFRENCIES

1. Barboni MTS, Feitosa-Santana C, Barreto Jr J, et al. Longitudinal measurements of luminance and chromatic contrast sensitivity: comparison between wavefront-guided LASIK and contralateral PRK for myopia. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2013; 76: 270–273.
2. Barboni MTS, Nagy BV, Moura ALA, et al. ON and OFF electroretinography and contrast sensitivity in Duchenne muscular dystrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; 54: 3595–3204.
3. Barboni MTS, Nagy BV, Martins CMG, et al. L-/M-cone opponency in visual evoked potentials of the human cortex. *Journal of Vision* 2017; 17: 20 (1–12).
4. Barboni MTS, Pangeni G, Ventura DF, et al. Heterochromatic flicker electroretinograms reflecting luminance and cone opponent activity in glaucoma patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2011; 52: 6757–6765.
5. Barboni MTS, Ventura, DF, Kremers J. Absence of ocular interaction in flicker ERG responses reflecting cone opponent and luminance signals. *Documenta Ophthalmologica* 2010; 121: 69–75.
6. Barboni MTS, Martins CMG, Nagy BV, et al. Dystrophin is required for proper functioning of luminance and red-green cone opponent mechanisms in the human retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57: 3581–3587.
7. Barboni, MTS, Feitosa-Santana C, Zach EC, et al. Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2009; 51: 1403–1412.
8. Barbur JL, Rodriguez-Carmona M. Colour vision requirements in visually demanding occupations. *Br Med Bull* 2017; 122(1): 51–77.
9. Estévez O, Spekrijse H. A spectral compensation method for determining the flicker characteristics of the human colour mecha-

- nisms. Vision Research 1974; 14: 823-830.
10. Estévez O, Spekreijse H. The "silent substitution" method in visual research. Vision Research 1982; 22: 681-691.
 11. Granit R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. Journal of Physiology 1933; 77: 207-239.
 12. Gualtieri M, Feitosa-Santana C, Lago M, et al. Early visual changes in diabetic patients with no retinopathy measured by color discrimination and electroretinography. Psychology & Neuroscience 2013; 6(2): 227-234.
 13. Hart WM. Acquired dyschromatopsias. Surv Ophthalmol. 1987; 32(1): 10-31.
 14. Kremers J, Pangen G, Tsousis KT, et al. Incremental and decremental L- and M-cone driven ERG responses: II. Sawtooth stimulation. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2014; 31(4): A170-8.
 15. Kremers J. The assessment of L- and M-cone specific electroretinographical signals in the normal and abnormal retina. Progress in Retinal and Eye Research 2003; 22: 579-605.
 16. Martins CMG, Tsai T, Barboni MTS, et al. The influence of stimulus size on Heterochromatic Flicker Photometric Electroretinograms. Journal of Vision 2016; 16(8): 13(1-11).
 17. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Documenta Ophthalmologica 2015; 130: 1-12.
 18. Midena E, Degli Angeli C, Blarziro MC, et al. Macular function impairment in eyes with early age-related macular degeneration. Investigative Ophthalmology and Vision Science 1997; 38: 469-477.
 19. Miyake Y, Shiroyama N, Horiguchi M, et al. Asymmetry of focal ERG in human macular region. Investigative Ophthalmology and Vision Science 1989; 30: 1743-1749.
 20. Neitz J, Neitz M, Jacobs GH. Analysis of fusion gene and encoded photopigment of colour-blind humans. Nature 1989; 342 (6250): 679-82.
 21. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2016 update). Documenta Ophthalmologica 2016; 133(1): 1-9.
 22. Peters HB. The relationship between refractive error and visual acuity at three age levels. American Journal of Optometry 1961; 38: 194-198.
 23. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. Vision Research 1992; 32: 433-446.
 24. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, et al. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. American Journal of Ophthalmology. 1996; 121(5): 547-53.
 25. Tsai T, Barboni MTS, Nagy BV, et al. Asymmetrical functional deficits of ON and OFF retinal processing in the mdx3Cv mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2016; 57: 5788-5798.
 26. Tsai TI, Jacob MM, McKeefry D, et al. Spatial properties of L- and M-cone driven incremental (On-) and decremental (Off-) electroretinograms: evidence for the involvement of multiple post-receptoral mechanisms. Journal of the Optical Society of America A Opt Image Sci Vis. 2016; 33(3): A1-11.
 27. Ventura DF, Costa MT, Costa MF, et al. Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color-vision loss in mercury vapor exposure. Vis Neurosci. 2004; 21(3): 421-9.
 28. Ventura DF, Gualtieri M, Oliveira AG, et al. Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. Investigative Ophthalmology and Vision Science 2007; 48(5):2362-70. Visual Neuroscience 2004; 21(3): 421-429.
 29. Ventura DF, Quiros P, Carelli V, et al. Chromatic and luminance contrast sensitivities in asymptomatic carriers from a large Brazilian pedigree of 11778 Leber hereditary optic neuropathy. Investigative Ophthalmology and Vision Science 2005; 46(12): 4809-4814.
 30. Ventura DF, Silveira LCL, Nishi M, et al. Color vision loss in patients treated with chloroquine. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia 2003; 66: 9-15.
 31. Ventura DF, Simoes AL, Tomaz S, et al. Colour vision and contrast sensitivity losses of mercury intoxicated industry workers in Brazil. Environmental Toxicology and Pharmacology 2005; 19(3): 523-529.
 32. Westheimer G. Visual acuity. Annual Review of Psychology 1965; 16: 359-380.
 33. World Health Organization 2007. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Action plan 2006-2011. Vision 2020 WHO.

LEVELEZÉSI CÍM

Mirella Telles Salgueiro Barboni, Szemészeti Klinika - Semmelweis Egyetem
Mária u. 39., H-1085 Budapest, Hungary; E-mail: mtsbarboni@gmail.com

Alapítvány a Tudományos Szemészetért

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, továbbá 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 2018-ban 2 díjat oszt ki: szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje 2018. április 30.

Prof. Dr. Janáky Márta címére: 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11. Szeged, 2017. 12. 03.

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

Beszámoló a Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciójának 2017. november 24–25-i kongresszusáról

A Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciója 2017. november 24–25-én Egerben, a Park Hotelben tartotta kongresszusát.

A kongresszuson 48 előadás hangzott el, 2 kurzust, 5 céges szimpóziumot tartottak, 2 posztert mutattak be.

A kongresszust mind a négy tanszékvezető egyetemi tanár megtisztelte részvételével, három külföldi előadó, és más szakmák prominens képviselőinek előadásai is emelték a kongresszus színvonalát.

Az elhangzott előadások a retinával foglalkozó orvostörténeti előadásoktól kezdve felölelték mind a diagnosztika mind a sebészi, illetve nem sebészi beavatkozások témakörét. Kiemelendő sok fiatal előadó magas színvonalú kutatásról tanúbizonyságot tevő előadása.

A kongresszus egyik újdonsága volt, hogy a programban való tájékozódást telefonos applikáció segítette. Korunk egyik vívmánya először jelent meg magyar nyelvű szemészeti kongresszuson. Az applikációt hatvanan töltötték le. Örömdetesen megnövekedett a résztvevők száma, az a korábbiakhoz képest csaknem megduplázódott, 340 résztvevőt regisztráltunk.

A kongresszus a tudományos munkán kívül lehetőséget teremtett arra, hogy a résztvevők a gyorsan fejlődő, ugyanakkor nagy történelmi hagyományokkal és élénk kulturális élettel rendelkező Eger városával testközelből ismerkedhessenek, megkóstolhassák a környék méltán híres borait is.

A kulturális program nem maradhatott ki a kongresszus műsorából sem, a bankett résztvevőit *Czidor Katalin dr.* és *Varga Attila dr.* argentin tangó bemutatója szórakoztatta.

A Hotel & Park Eger kényelmes környezetet biztosított a kongresszus részére, a zökkenőmentes lebonyolításért pedig az Expert-Quality Kongresszusi és Utazási irodát illeti köszönet.

A Retina Szekció a kongresszus ideje alatt tisztújító közgyűlést tartott. A leköszönő elnök, *Milibák Tibor dr.* követője az elnöki székben a korábbi titkár, *Papp András dr.* lett, a Retina Szekció új titkárának pedig *Seres András doktort* választották meg.

Milibák Tibor dr.
Retina Szekció leköszönő elnöke

Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére. 2018-ban három téma kerül meghirdetésre.

A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet újságban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek, Szemészet 2016. 153. 3. 151–152).

A pályázat jelígs, 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.

A pályamunkákat *dr. Resch Miklós*, a Magyar Szemorvostársaság főtítkára nevére, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika 1085 Budapest Mária u. 39 címre kérjük elküldeni. Beküldési határidő: 2018. április 15.

Díjazás: az első témában I., II. és III. díj kerül kiadásra (a kiadható teljes díjkeret témánként:

150 000 Ft. Kazuisztika témában a kiadható teljes díjkeret: 100 000 Ft. A szemészet története témakörben a teljes díjkeret: 80 000 Ft).

A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2018. évi szegedi Kongresszusán történik.

A 2018. évre meghirdetett témák:

1. Újdonságok az elülső szegmentum műtéti technikáiban
2. Kazuisztika
3. A szemészet története (elsősorban magyar vonatkozású évfordulók)

Prof. Dr. Facskó Andrea, MSZT elnök sk.

Dr. Resch Miklós MSZT főtítkár sk.

Rövidített, módosított tájékoztatás a szerzőknek

A Szemészet folyóiratba elsősorban szembetegségekkel, szemészettel kapcsolatos klinikai vonatkozású eredeti munkákat várunk közlésre. Emellett szívesen adunk helyet alapkutatási és kísérletes munkáknak, klinikopatológiai tanulmányoknak, esetismertetéseknek, új műtéti technikát, műszert, újítást bemutató közléseknek, háttérterületekkel foglalkozó írásoknak. A História Ophthalmologica rovatban szakmatörténeti írásokat közlünk. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény vagy oktatási anyagok megjelenítésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

A szakmapolitikai rovat célkitűzése, hogy lehetőséget adjon a szemészettel, látással kapcsolatos szakmapolitikai cikkek, szakmai állásfoglalások, statisztikai és egyéb felmérések, módszertani levelek közlésére. A cél az olvasók, a magyar szemészek tájékoztatása, tájékozódásának könnyítése. Ezek a közlések – módszertani levelek kivételével – a tudományos cikkek szokásos formai szabályait követik, és elfogadás előtt lektorálás alá kerülnek. Levelezési rovatunkba várunk új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó kérdéseket, válaszokat, kritikai írásokat, észrevételeket, javaslatokat, társasági híradásokat, tervezett rendezvények előrehjelzéseit, kongresszusi beszámolókat. A könyv- és folyóiratreferátum-rovatban magyar és idegen nyelvű könyvek és idegen nyelvű tudományos közlemények ismertetését és kommentárját adjuk közre.

A közlemények magyar, német és angol nyelvűek lehetnek, minden esetben magyar és angol nyelvű összefoglalóval.

A kéziratot elektronikus formában vagy a Szemészet Szerkesztőbizottság címére (office.opht@med.u-szeged.hu) vagy a főszerkesztő címére (sziklaipal@gmail.com) küldje el.

A KÉZIRAT

A kéziratot A/4 nagyságú lap egyik oldalára kettes sorközzel írjuk, minden oldalon legalább 2,5 cm-es margóval. Betű: Times New Roman 12 pont.

Az első oldal tartalmazza a fejléct, amelyben fel kell tüntetni

1. a közlemény címét és a szerzők teljes nevét, tudományos vagy szakmai címei nélkül,
2. a szerző(k) munkahelyét, zárójelben az intézet (osztály) vezetője nevét és beosztását.

Kéziratot csak a munkahelyi vezető ellenjegyzésével fogad el a szerkesztőség.

A magyar nyelvű összefoglalás nem haladhatja meg a 250 szót. Az összefoglalás – kivéve a kauzisztikát – a következő alcímek alapján tagozódjon: célkitűzés, módszer(ek), eredmények, következtetések. A kulcsszavak utaljanak a közlemény lényegére, számuk legfeljebb 5 legyen.

A második oldal tartalmazza angol nyelven a közlemény címét, az összefoglalást és a kulcsszavakat. (Angol vagy német nyelvű közlemény esetén magyar nyelvű összefoglalót is kérünk.)

A harmadik oldaltól következik a szöveg, az alábbi alcímek szerinti tagolásban: bevezetés, beteg(ek) (vagy anyag) és módszerek, eredmények,

megbeszélés. Az eredeti közlemény szövege (összefoglaló, táblázatok és irodalom nélkül) legfeljebb 10 gépelt oldal, az esetismertetés és rövid közlemény 5 oldal lehet.

Köszönetnyilvánítás a közlemény szövege után következik.

Irodalom: a kézirat végén; a dolgozatban hivatkozott munkák száma 25 lehet. A hivatkozások az irodalomjegyzékben arab számokkal, külön sorban kezdve, névsor szerint kerülnek listára. A hivatkozás módja a szövegben: zárójelben a hivatkozott közlemény jegyzékben szereplő száma.

Idézett közlemény (a Medline/ Pubmed) szerint: szerző(k) neve (vezetéknév, keresztnév kezdőbetűje, vessző, utolsó név után pont), a közlemény teljes címe, pont, folyóirat címe (nemzetközi rövidítés szerint), megjelenés éve, pontosvessző, a kötet száma, kettőspont, az első és utolsó oldal száma, pont. Pl.: Hammer H, Németh J, Andriksa M. Idézett cikk címe. Szemészet 1989; 126: 7–9.

Idézett könyv: szerző(k) neve, utolsó szerző után pont, fejezet címe, pont, szerkesztő(k) neve, (ed. vagy szerk.): a könyv címe, kötetszám, a kiadó neve, a kiadás helye, kiadás éve, pontosvessző, a hivatkozott oldalszámok, pont. Pl.: Miller NR. Sparing of the macula. In: Miller NR (ed.): Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology. 4th ed. Vol. 4. Williams & Wilkins, Baltimore 1991; 145–147.

A kézirat végén az első szerző teljes neve, levelezési és e-mail címe közzéteendő.

Táblázatok: az irodalom után arab számokkal jelölve, mindegyik táblázat külön lapon készüljön. A táblázat legyen könnyen áttekinthető és a szöveg részét pótolja. A táblázat címét és a megértéséhez szükséges magyarázatot a táblázat fölé, a táblázat sorszáma után gépeljük (Pl.: 1. táblázat. A szaruhártya-átültetések száma évenként).

Ábrák szövege: a kézirat végén, külön lapon szerepel. Az ábra címe és leírása rövid és kifejező legyen. Az ábrák számozása arab számmal történik.

FORMAI KÖVETELMÉNYEK

- A szövegszerkesztés egyféle betűtípussal történjen. Szimbólumok, speciális karakterek: megkötés nincs.
- Táblázatok formája: MS Wordben készített.
- Grafikonok formája: JPG formátum.
- Képek formája: 300 dpi/inch felbontásban készült JPG formátum.

Az ábrák és táblázatok pontos elhelyezését kérjük a kéziratban megjelölni.

ETIKAI ELVÁRÁSOK

Emberen végzett kísérletek leírásában jelezni kell, hogy a kísérletek megfelelnek a felelős biztonságok etikai normáinak (regionális vagy intézeti), az 1975-ös Helsinki Deklarációnak, illetve 1983-as revíziójának. Ennek megfelelően a bemutatott beteg nevét, nevének kezdőbetűit, kórházi ismertető jeleit nem szabad a közleményben felhasználni, különösen a képanyagban nem. Ha állatkísérletek bemutatásáról van szó, jelezni kell, hogy a kísérletek lebonyolítása, az áll-

atok tartása megfelelt a helyi, nemzeti, illetve nemzetközi előírásoknak.

ISMÉTELT KÖZLÉS

A Szemészet, mint a legtöbb tudományos újság nem szívesen fogadja közlésre az olyan közleményt, amely már közlésre került, vagy más tudományos újságban közlésre nyújtották be, vagy közlésre elfogadták. Ilyen esetben a szerző(k)nek nyilatkoznia kell, hogy a közlemény előzőleg már megjelent, vagy egyidejűleg közlésre is lett nyújtva, így a munka már megjelent vagy ismételt közleményként megjelenés alatt áll más folyóiratban. A közlemény összes, a fentiekre vonatkozó bizonylatát be kell nyújtani a folyóirathoz, hogy a szerkesztő (szerkesztőbizottság) döntését segítse a szóban forgó közlemény közlésére vonatkozóan. A kéziratához mellékelni kell a már közölt anyagok (pl. ábrák, képek, szöveg) újraközléséhez beszerzett engedélyeket, valamint olyan ábrák közléséhez az engedélyeket, amelyek az ábrázolt személyek felismerhetők.

Ismételt közlés megengedhető az alábbi feltételekkel:

1. mindkét érintett folyóirat szerkesztőségét értesítették a kettős közlésről;
2. az első folyóiratban levő közlés prioritása biztosított;
3. a második közlés adatai és következtetései kis eltéréssel egyeznek;
4. a második közlésben lábjegyzetként kijelenti(k) a szerző(k): „Ez a közlemény a folyóiratban (teljes hivatkozás) megjelent cikk adatain alapul”.

LEKTORÁLÁS

Minden cikket két lektor bírál el; statisztikai elemzés esetén statisztikus lektor véleményét is kikéri a szerkesztőség.

A lektori vélemények alapján átjavított kéziratokat ismételtelen be kell nyújtani, mellékelve egy részletes listát, amely a lektorok véleménye szerinti sorrendben válaszol a lektorok által felvetett kérdésekre, és tételesen közli a kéziratban tett változtatásokat.

Kefelenyomatot javítás céljára az első szerzőnek küldünk. A javítás helyessége a szerző felelőssége. A javítás az eredeti szöveg legkisebb változtatásával történjen. A kefelenyomatot a javítások, változtatások felsorolásával és a változtatás helyének megjelölésével kell visszaküldeni. A kéziratból eltérő változtatások nyomdai költsége a szerzőt terheli.

Az első szerzőnek a megjelent lapból három példányt térítésmentesen küldünk. A kéziratok elkészítésének és benyújtásának követelményei összhangban vannak az orvosi folyóiratokhoz benyújtandó kéziratok iránt támasztott egységes nemzetközi követelményekkel (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE. Fifth edition. British Medical Journal Publishing Group [1997.] Greenhalgh T.: How to read a paper. The basics of evidence based medicine. British Medical Journal Publishing Group 1997.)

A Szemészet szerkesztőbizottsága