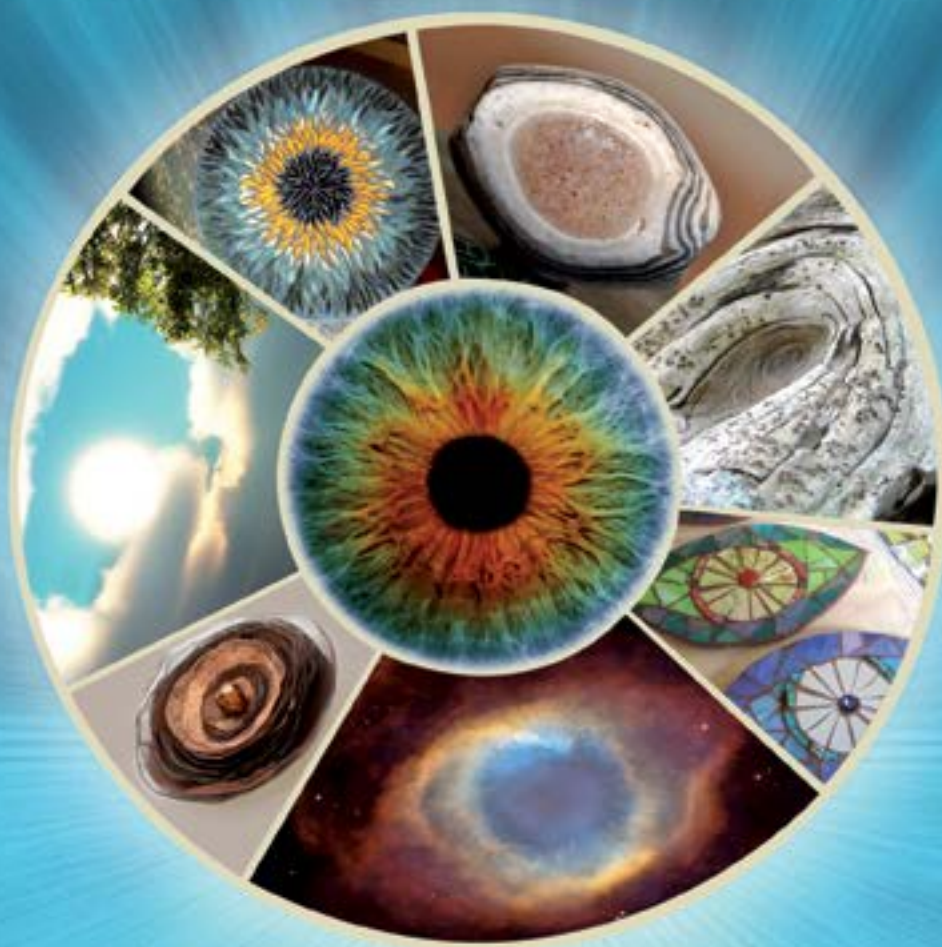


SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Elektrokemoterápia: a jelen lehetőségei, a jövő fejlesztési irányai

Nyolc év az Európai Szemorvostársaság vezetőségében

Kétoldali panuveitis esete 59 éves, immunszupprimált nőbetegnél
Immunfluoreszcens vizsgálatok hegesedő kötőhártya-gyulladásokban

A SARS CoV-2-fertőzés miatt kórházunk COVID-osztályán kezelt
betegek makulatáji vizsgálata

Direkt orális antikoaguláns profilaxis mellett kialakult kétoldali retinalis vénás ágelzáródás
COVID-19-fertőzést követően

Inaktivált COVID-19-vakcina újabb lehetséges szemészeti mellékhatása

IMPRESSZUM

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Facskó Andrea

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:**Cataracta és refractív sebészet:**

Dr. Vámosi Péter

Cornea: Dr. Módos László**Glaukóma:** Dr. Kóthy Péter**Gyermekegyesület:**

Dr. Maka Erika

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Papp András**Továbbképzés:** Dr. Kerényi Ágnes**Szerkesztőbizottsági tagok:**Dr. Berta András, Dr. Csutak Adrienne,
Dr. Fodor Mariann, Dr. Hammer Helga,
Dr. Holló Gábor, Dr. Kolozsvári Lajos,
Dr. Kovács Bálint, Dr. Nagy Zoltán Zsolt,
Dr. Németh János, Dr. Salacz György,
Dr. Süveges Ildikó, Dr. Tóth-Molnár Edit**Angol nyelvi lektorok:**Dr. Szabó Áron, Dr. Szalai Irén,
Dr. Szalay László**Szerkesztőség elérhetősége:**office.opht@med.u-szeged.hu vagy
sziklaipal@gmail.com**Kiadja a Promenade Publishing House Kft.**1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Postacím: 1300 Budapest, Pf. 176**Felelős vezető:** a PPH Kft. ügyvezetője**Lapigazgató:** Veress Pálma**Salesmenedzser:** Kanyár EdinaE-mail: kanyaredina@promenade.hu
Tel.: 06-70 368-9982**Printmenedzser:** Gyarmati EdinaE-mail: gyarmati.edina@promenade.hu
Tel.: 06-70 427-5086**Előfizetési ügyek:** Bakos AttilaE-mail: bakos.attila@promenade.hu
Tel.: 06-30 933-0434**Tördelőszerkesztő:** Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás: Conint-Print Kft.

Felelős vezető: Váradi Attila

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

Szemészet © 2022. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és
képi anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársasá-
got illeti. A megjelent anyagnak, vagy egy részének
bármely formában való másolásához, felhasználá-
sához, ismételt megjelentetéséhez a Magyar
Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

TARTALOMJEGYZÉK

Elektrokemoterápia: a jelen lehetőségei, a jövő fejlesztési irányai

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., VASS ATTILA DR., SÁNDOR SZILVIA DR., POLGÁR NÓRA DR.

2

*Electrochemotherapy: present opportunities and future perspectives***Nyolc év az Európai Szemorvostársaság vezetőségében**

NÉMETH JÁNOS DR.

12

*Eight years in the Board of the European Society of Ophthalmology***Kétoldali panuveitis esete 59 éves, immunszupprimált nőbetegnél**GYENES ANDREA DR., MIHÁLYI DOROTTYA DR., VÁRADY ÉRIKA DR., PAPP ANDRÁS DR.,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., GÉHL ZSUZSANNA DR.

16

*Case of bilateral panuveitis in a 59-year-old immunocompromised female patient***Immunfluoreszcens vizsgálatok hegesedő kötőhártya-gyulladásokban**

BAKOS NOÉMI, FODOR ESZTER DR.

24

*Immunofluorescence testing in cicatrizing conjunctivitis***A SARS CoV-2-fertőzés miatt kórházunk COVID-osztályán kezelt betegek makulatáji vizsgálata**KÁLMÁN RÉKA DR., GÁSPÁR PETRA DR., PÉK GYÖRGY DR., OROSZ ATTILA DR., BÖRCSÖK BENCE DR.,
IMRE LÁSZLÓ DR., KERÉNYI ÁGNES DR.

33

*Macular examination of patients treated for SARS CoV-2 infection at our hospital's COVID department (original article)***Direkt orális antikoaguláns profilaxis mellett kialakult kétoldali retina-
lis vénás ágelzáródás COVID-19-fertőzést követően**TÓTH GÁBOR DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR., GEISELHARDT BALÁZS DR.,
MOHAMMADPOUR BEHNAM DR., RESCH MIKLÓS DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., PAPP ANDRÁS DR.

40

*Bilateral branch retinal vein occlusion after COVID-19 infection in a patient with direct oral anticoagulant prophylaxis***Inaktivált COVID-19-vakcina újabb lehetséges szemészeti mellékhatása**VASS ATTILA DR., HÁRI-KOVÁCS ANDRÁS DR., LOVAS PÉTER DR., VINCE VIOLA DR.,
TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

44

*New possible side-effect of an inactivated COVID-19 vaccine***Emlékezés édesapámra, dr. Rentka Lászlóra (1957–2022)**

48

In memoriam Krizsa Lajos József 1924–2022

49

Elektrokemoterápia: a jelen lehetőségei, a jövő fejlesztési irányai

Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., VASS ATTILA DR., SÁNDOR SZILVIA DR., POLGÁR NÓRA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Szeged
(Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

Az onkoterápiás lehetőségek folyamatos és ugrásszerű bővülése számos daganattípus esetében teszi hatékonyabbá a lokális tumorkontrollt, és gyakran alapvetően változtatja meg a beteg életkilátásait. Az új innovatív technológiák között élenjáró elektrokemoterápia során alkalmazott rövid idejű elektromos impulzusok tranziensen és reverzibilisen permeabilizálják a sejtmembránt. Az eljárás ezáltal lehetővé teszi az intersticiálisan magas koncentrációban jelen levő kemoterapeutikumnak közvetlenül a tumorsejtbe való bejutását, és így a sejtölő hatás tumorra történő lokalizálását és maximalizálását. Az eredetileg felszíni elváltozások kezelésére alkalmazott eljárás fejlesztése ma már lehetővé teszi a technológia alkalmazását mélyebben elhelyezkedő és nagyobb szövettömeggel fedett daganatok esetében is. Kísérleti szinten pedig megkezdődött a módszer intraokuláris tumorok kezelésére optimalizált változatának vizsgálata. Jelen összefoglaló közlemény részben saját, részben pedig irodalmi adatok alapján áttekinti a klinikai gyakorlatban rendelkezésre álló elektrokemoterápiás lehetőségeket és ismerteti a bevezetésre váró új, ígéretes fejlesztéseket.

Electrochemotherapy: present opportunities and future perspectives

Continuous and dynamic expansion of oncotherapeutic options has resulted in a more efficacious local tumor control and improved patient's life expectancies in many cases. Short term electric impulses applied during electrochemotherapy increase the permeability of cell membrane in a transient and reversible manner. The method therefore facilitates the entry of chemotherapeutic agents from the interstitium to the tumor cell in a high concentration resulting in a localized and maximized cell killer effect in the tumor tissue. The technology was developed originally for the treatment of superficial tumors, but it was applied recently for deep seated neoplasms. Optimization of the method was also started for the treatment of intraocular tumors on an experimental level. Based on own results and outcomes of the literature authors review new therapeutic methods whether recently introduced in clinical practice or waiting for utilization based on their promising preclinical features.

KULCSSZAVAK

elektrokemoterápia, elektroporáció, bleomycin, bazocelluláris karcinóma, szemhéj

KEYWORDS

electrochemotherapy, electroporation, bleomycin, basocellular carcinoma, eyelid

Kézirat beérkezése: 2022. 02. 28. Közlésre elfogadva: 2022. 03. 08.

Bevezetés

Az emberi test napfény-expozíciónak leginkább kitett bőrterülete a fej-nyak régió, emiatt az ultraibolya fény által indukált malignus bőrelváltozások, elsősorban a bazocelluláris karcinómák (basocellular carcinoma: BCC) az utóbbi 2-3 évtizedben exponenciálisan növekvő gyakorisággal alakulnak ki ebben a lokalizációban (11, 37). A BCC-k mellett a laphámrák és a melanoma malignum incidenciájának növekedése is megfigyelhető, amely folyamatok egyre súlyosabb egészségügyi kihívást jelentenek. A BCC-k 75%-a a fej-nyak régióban alakul ki, kb. 20%-uk a periokuláris területet involválja (31, 39). Ez utóbbi terület a tumor recidíva szempontjából magas kockázatú lokalizáció. A fej-nyak régió malignus daganatainak közel kétharmada már lokálisan előrehaladott állapotban kerül diagnosztizálásra, így az agresszív, sokszor multimodális kezelési protokollok ellenére a lokális kiújulás – laphámrákok és melanómák esetén a távoli disszemináció – magas kockázatával is számolni kell (23, 38). A periokuláris bőrterületen kialakuló malignomák relatív incidenciáját alapvetően meghatározza a populáció földrajzi elhelyezkedése, valamint a beteg rasszbeli hovatartozása. A kezelés sikerességét és tolerálhatóságát számos faktor determinálhatja. A tumor mérete, lokalizációja és hisztológiai típusa mellett fontos tényező a beteg kora, társbetegségei és az általános állapota is (21, 35). A kiterjedt vagy recidiváló periokuláris BCC-k megfelelő kezelése bonyolult feladat, mivel nemcsak onkológiai, de funkcionális és kozmetikai szempontokat is figyelembe kell venni a terápia tervezése során. A periokuláris bőrterület és a szemhéj kiemelkedő fontossággal bír a szemfelszín védelmében és így hozzájárul a szem funkciójának megőrzéséhez. A nem megfelelően tervezett, kivitelezett terápia a látás elvesztését eredményezheti, a kezelés következtében kialakuló torzító hegek pedig jelentős mértékben ronthatják a beteg

életminőségét (30, 36). A kezelés „gold standardja” a megfelelő módon – amennyiben lehetőség van rá, a kimetszés határainak intraoperatív hisztológiai kontrolljával (Mohs sebészet) – kivitelezett sebészi eltávolítás (28). A periokuláris régióban a nagy kiterjedésű daganatok sebészi eltávolítása és a szövethiány pótlása gyakran jelentős műtéti tehertétellel jár, emellett az onkológiai-kozmetikai eredmény is kérdéses lehet ezekben az esetekben. Inoperábilis daganatok (pl. csontérintettség) elsődleges kezeléseként, inkomplett eltávolított malignomák adjuváns terápiájaként vagy perineurális inváziót mutató tumoroknál a megfelelő módon tervezett sugárterápia igen jó hatásokkal alkalmazható. A lokálisan előrehaladott és/vagy inoperábilis vagy sebészi eltávolítás/irradiáció után recidiváló BCC-k esetében az ultraibolya sugárzás hatására reaktíváló, és a daganat kialakulásában szerepet játszó „hedgehog” reakciút gátló per os vismodegib kezelés indítható el. A fenti terápiás lehetőségek ellenére a nagy kiterjedésű és/vagy recidiváló periokuláris bőr malignomák kezelése nagy kihívást jelent, így kiemelt jelentőséggel bírhat újabb terápiás modalitások megjelenése és a klinikai gyakorlatba történő bevezetése.

Az elektrokemoterápia (ECT) az utóbbi időben vált a klinikai gyakorlatban rendelkezésre álló onkoterápiás eszköztár részévé (4, 16, 24, 25, 26). Kezdetben elsősorban a szuperficiális bőr és lágy szövet-metasztázisok, valamint nem reszekálható elsődleges bőrtumorok kezelésével dokumentáltak kiváló eredményeket, de a folyamatos fejlesztésnek köszönhetően a kezelhető tumorok köre exponenciálisan szélesedik (pl. mélyen ülő visceralis tumorok) (5). Bár a fej-nyak régióban alkalmazott ECT hatékonyságát egyre több tanulmány igazolja, szemhéj lokalizációjú BCC kezelésével kapcsolatban mindössze néhány publikáció lelhető fel. Az eljárást munkacsoportunk a világon elsőként kezdte el rutinszerűen alkalmazni a periokuláris

régióban diagnosztizált nagy kiterjedésű és/vagy recidiváló BCC-k esetében, az eddigi legnagyobb esetszámú vizsgálat eredményét 2019-ben publikáltuk (14).

Közleményünkben az ECT elméleti alapjait, onkológiai-szemészeti indikációjú alkalmazásának jelenlegi lehetőségeit és a jövőbeni fejlesztési irányokat foglaljuk össze a hozzáférhető irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján.

Az ECT alapjai: elektroporáció és kemoterápia

Az ECT biofizikai alapjainak megértéséhez elengedhetetlen ismerni a sejtmembrán szerkezetét és alapvető működését (1). A sejtmembrán mindössze 5 nm vastagságú, folyamatosan változó, transzportfolyamatok sokaságát bonyolító struktúra. Felelős a sejt integritásának megőrzéséért, a dinamikus intracelluláris homeosztázis fenntartásáért, biztosítva ezzel a sejt túlélését. A sejtmembrán alapja a folyékony kettős lipidréteg, amelyhez részben olyan fehérje komponensek kapcsolódnak, amelyek a kettős réteg alapstruktúrájának megbontása nélkül nem vonható ki (integráns membránfehérjék), valamint olyanok, amelyeknek leválasztása az alapstruktúrát megőrző kíméletesebb módszerekkel is lehetséges (perifériás membránfehérjék). A folyékony lipid kettős réteg a foszfolipidek kettős tulajdonsága miatt jöhet létre: ezek egyik vége hidrofíli, a másik vége hidrofób jellegű. Ebből következik, hogy a foszfolipidek hidrofíli részei a membrán két oldalán található vizes fázisokhoz, míg a hidrofób részek (zsírsavláncok) hidrofób-hidrofób kölcsönhatással a membrán belsőjében egymás felé orientálódnak.

Elektroporáció

Az ECT során alkalmazott ún. elektroporáció reverzibilis módon növeli a sejtmembrán permeabilitását. Ez a hatás rövid időtartamú, nagy intenzitású elektromos im-

pulzusokkal érhető el (26, 27). Az elektromos impulzus hatására a foszfolipid kettős réteg tranziens átrendeződése következik be: pórusok képződnek, amelyekben a hidrofíli komponensek befelé fordulnak, széles, vízmolekulákkal telítődő transzmembrán csatornát hozva létre. Ezeken a pórusokon átmenetileg drasztikusan megemelkedik a nagy molekulatömegű, poláros molekulák transzmembrán transzportja, lehetővé válik egyebek mellett a nagyméretű hidrofíli molekulák terápiás célú bejuttatása a citoszolba. A reverzibilis elektroporáció előfeltétele, hogy megfelelő erősségű és frekvenciájú impulzusok kerüljenek leadásra ahhoz, hogy átmeneti membránpermeabilizáció jöjjön létre, lehetővé téve a sejtközi térbe juttatott kemoterápiás szer sejtmembránon történő átjutását és citoszolban történő feldúsulását. Ezen hatás elérése céljából általában 5000 Hz-es frekvenciájú és 100–1000 V amplitúdójú elektromos impulzusok kerülnek leadásra 100 mikroszekundum alatt, függően az elektródák közötti távolságtól és az elektródaelrendezés geometriájától. Az impulzusok leadása elektromos impulzusgenerátor használatával történik, ami a kezelés közben lehetővé teszi az áramerősség és a feszültség monitorozását, az áram amplitúdójának és frekvenciájának beállítását, valamint lehetőséget ad az adatok későbbi visszanyerésére és analizálására. A standard ECT során fix geometriájú, különböző típusú elektródák csatlakoztathatók a készülékhez.

Kemoterápiás szerek

Számos szer esetében vizsgálták az elektroporáció citotoxicitást növelő hatását. Általánosságban elmondható, hogy elsősorban a nagy molekulatömegű, poláros kemoterapeutikumok citoszolba történő bejutását, és – az elektromos impulzus megszűnése után – a membránstruktúra helyreállításával a citoszolban történő „csapdázódását”

teszi lehetővé az elektroporáció. A preklinikai vizsgálatok elsősorban a bleomycin és a cisplatin esetében igazolták az eljárás során észlelhető hatásnövekedést, ezért ma elsősorban ezek a szerek használatosak az ECT kezeléshez. A bleomycin citotoxicitása több százszorosára, a cisplatiné ugyan kisebb mértékben, de szignifikánsan növekszik az elektromos impulzusoknak kitett sejtekben (26, 27). A kezelés során olyan kis gyógyszeradagokkal sikerül a tumorok regresszióját elérni, amelyek önmagukban legfeljebb csak minimális antitumorális hatással bírnak, ezért jelentős mellékhatások nem kísérik a beavatkozást. A bleomycin tumorsejt-ölő hatásának formáját a citoszolba jutott molekulamennyiség befolyásolja. Kevesebb kemoterapeutikum koncentráció esetén lassabb, ún. mitotikus sejtpusztulás, nagyobb koncentrációnál pszeudoapoptózis jön létre a kettős szálú DNS törésén keresztül. Magas bleomycin koncentráció esetén a sejtbe jutott kemoterapeutikum molekulák hasítják a DNS-t, a kijavítatlan törések pedig megölik a sejtet. A citotoxikus hatás tehát abban rejlik, hogy a fragmentált kromoszómák miatt nem tud osztódni a károsodott sejt, ezért a mitotikusan aktív tumorsejtek szelektíven elpusztulnak, míg a tumorsejtek körül lévő, nem osztódó sejtek életben maradnak. Az elektrokemoterápia e sejt-szintű szelektivitás miatt szövetkímélő, ezért alkalmas szerv-, és funkciómegtartásra.

Hatásmechanizmus

Az ECT tumorölő hatásának alapvetően két, biológiailag fontos mechanizmus az alapja: a citotoxikus hatás és a vaszkuláris reakció (19, 33). A fentebb részletezett citotoxikus hatás az elektroporáció révén megnövekedett intracelluláris kemoterapeutikum koncentrációnak köszönhető, hiszen az elektropermeabilizáció ideje alatt a sejtmembrán széles pórusain szinte szabad diffúzió útján tudnak bejutni a bleomycin molekulák a citoszolba.

Az ECT lokális tumorelles hatása a bleomycin provokálta sejthalál alapszik, ugyanakkor a szer tumorelles immunválaszt is kivált, ami már testszerte szelektíven ölheti a daganatos sejteket. Az ún. abszkopális hatást okozó immunválaszt a roncsolt sejtekből történő antigén-kiáramlásnak tulajdonítják, ami aktiválhatja a T-sejteket. Ezen feltételezések szerint az ECT a kezelt tumort „in situ” vakcinává alakítja át (34). A tumor komplett eradikációjához elengedhetetlen a szervezet immunkompetenciája, ezért immundeficiencia esetén kevésbé hatásos az ECT. Az ECT során kialakuló vaszkuláris reakció tovább növeli a módszer tumorelles hatását. Az elektromos impulzusoknak kitett szövetekben azonnali vazokonstrikció, úgynevezett átmeneti vaszkuláris zár jön létre, ezért a kemoterápiás szer az elektroporált területen reked (33). A véráramlás ilyen változása előnyös a tumorelles készítmény helyben tartására. Tekintettel arra, hogy a tumor vérellátását biztosító erek endothelsejtjei is mitotikusan aktívak, ezek pusztulásával is számolni lehet. Ez az antiangiogén hatás elsősorban a kapillárisok esetében figyelhető meg. A tumor vaszkulaturájának roncsolódása részben a tumorölő hatást növeli, részben a recidíva esélyét is csökkenti. Mindezeket túl azonnali és tartós vérzéscsillapítást eredményez, ami vérző tumorok esetében különösen előnyös.

Standard elektrokemoterápia kivitelezése

A Standard Operating Procedure (SOP) kidolgozása mérföldkő volt az ECT történetében, klinikai alkalmazásának széles körű elterjedésében. A 2006-ban megjelent ESOPE tanulmányban bizonyították az eljárás biztonságosságát és hatásosságát, valamint kidolgozták az eljárás pontos lépéseit (22). A közelmúltban aktualizálásra került SOP az eddig összegyűlt nagy mennyiségű tapasztalatra alapozva ajánlásokat tartalmaz a betegszelekcióval, az

anestéziával, a kemoterápiás szer beadásával, az elektróda kiválasztásával, a pre- és posztoperatív ellátással kapcsolatban (13). A kemoterápiás szer beadási módját és az anestéziát figyelembe véve többféleképpen végezhető a beavatkozás. Az ECT leggyakrabban bleomycin alkalmazásával, altatásban történik. A bleomycin 1500 IU/m^2 dózisú intravénás bolusban kerül beadásra. A szer az injekciót követően 8 perccel éri el a kezeléshez szükséges intersticiális koncentrációt. Ekkor lehet megkezdeni az elektromos impulzusok tumorszövetre történő leadását. A farmakokinetikai vizsgálatok szerint az optimális szöveti koncentráció 40 percig tart, ezért a legújabb SOP szerint a beadást követően a 48. percig lehet kezelni, ami a kiterjedt daganatok ECT-jét is lehetővé teszi. Kevés és/vagy kis méretű tumor esetén a kemoterápiás szer intratumorálisan is adható. Az intratumorális alkalmazás során az ajánlott bleomycin-koncentráció 1000 IU/ml . Cisplatin beadása csak intratumorálisan történik (koncentráció: 2 mg/m^2).

A kezelés szükség esetén ismételhető, jelenleg azonban nem rendelkezünk kellő információval arról, hogy mennyi az optimális kezelési szám és mennyi az optimális időintervallum két ECT-kezelés között. Nem ritka ugyanis, hogy egy beteg helyileg előrehaladott, nagyobb kiterjedésű léziók esetén akár 6-7 ECT kezeléssel is átesik. A kezelési stratégia felállítása minden beteg esetében személyre szabott, egyedi, amelyet számos faktor, elsősorban az első kezelésre adott tumorválasz, a beteg preferenciája és az egyéb terápiákkal történő optimális kombináció határoz meg. Mivel a kezelt tumorok regressziója viszonylag lassú (tumormérettől és szövettani típustól függően egy-két hónap), legalább 4 hét intervallum javasolt két ECT-kezelés között.

ECT az onkológiai gyakorlatban

Napjainkban a felszíni tumorok (BCC-k, laphámrákok, kután me-

lanoma-metasztázisok) adott protokollok szerinti ECT kezelése elterjedt terápiás lehetőség (13). Az indikációs kör folyamatosan bővül, eltérő hisztopatológiájú felszíni tumorok kezelése is jó eredménnyel kivitelezhető. Többek között parotis, pajzsmirigy-tumzorok bőre terjedő malignus folyamatai, sztomák körüli bőrt elérő daganatok, primer, bőrt érintő T- vagy B-sejtes lymphomák, vulvakarcinóma, benignus folyamatok közül például keloidok, kapilláris malformációk sikeres kezelésével kapcsolatban áll rendelkezésre egyre több adat (3).

Az ún. változtatható geometriájú elektródák, illetve újabb pulzusgenerátorok bevezetése lehetővé tette, hogy mélyebben elhelyezkedő tumorokat, illetve kényes lokalizációjú daganatokat érjenek el az elektródákkal (25). A legújabb elektródák nem csak egyszerűen hosszabbak lehetnek, így elérve a nehezebben megközelíthető mélyebb szöveteket, de kifejlesztettek többek között úgynevezett ujelektrodát, lapaelektrodákat, hajlítható rácselektrodákat, endoszkópos elektródákat, esernyő-elektrodákat stb., az anatómiailag behatárolt struktúrák elérésének megkönnyítésére, a minél pontosabb elektróda – daganatkontaktus, illetve a daganat teljes terjedelmében egyenletesen kialakítható elektroporációs hatás elérése céljából (3).

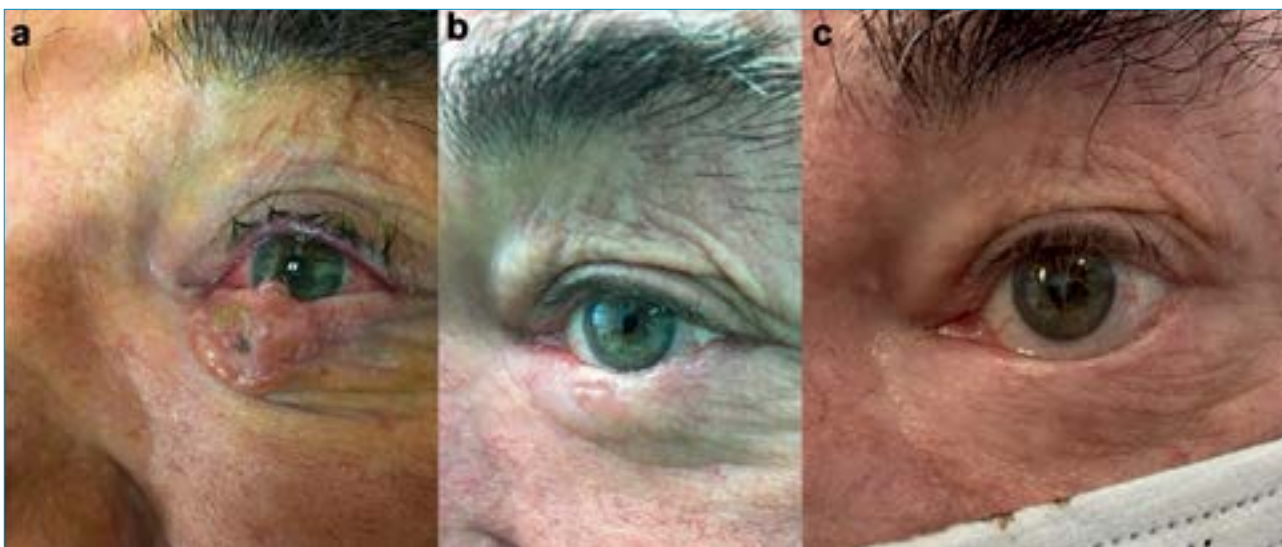
2011-ben *Edhemovic és munkatársai* laparotomia során végeztek ECT-t egy colorectalis karcinómának a vena cava inferior és a vena hepatica között elhelyezkedő májajtétén (7). *Tarantino és munkatársai* perihiláris colangiocarcinoma ECT kezelését végezték jó eredménnyel (41). Az ECT kezelés sikereket hozhat olyan irreszekálabilis májdaganatok esetében, amelyek nagy erek közelében helyezkednek el, és ahol a termális ablatív módszerek hatékonysága lecsökken az úgynevezett hőelnyelési effektus miatt (40). Ígéretes eredményeket írtak le csontmetasztázisok, prosztatata- és pancreascarcinoma, illetve agydaganatok ECT kezelésével kapcsolatban (12, 15, 17).

ECT a periokuláris régióban

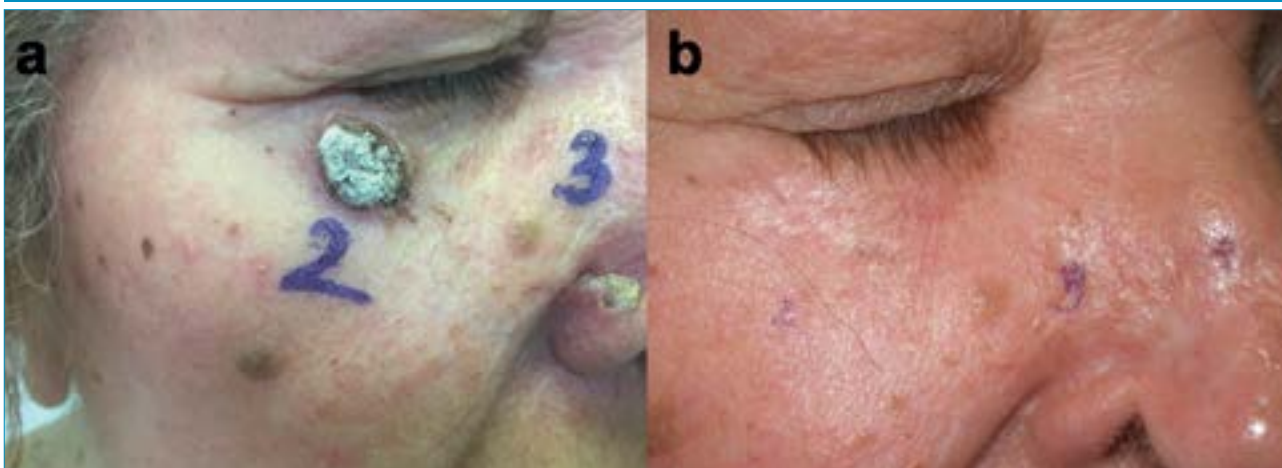
Az ECT kezelés széles körben alkalmazott eljárás a különböző bőrterületeken kialakult primer, illetve metasztatikus malignomák esetében. Ezzel szemben igen kevés adat áll rendelkezésre az eljárásnak a periokuláris BCC-k kezelésében betöltött szerepéről. *Landström és munkatársai* két mediális szemzugi BCC sikeres ECT kezeléséről számoltak be, míg *Salwa és kollégái* három, primer periokuláris BCC ECT eljárással történt sikeres kezelését közölték (16, 32). A 2016-ban publikált „European Research on Electrochemotherapy in the Head and Neck Cancer (EURECA)” vizsgálatban 5 olyan ECT-vel kezelt daganatos esetet közöltek, amelyek a szemhéj-orbita régiót érintették, sajnos a léziók részletes leírása nélkül (2). Ez utóbbi közleményben mind a tumorok típusát, mind a feji és nyaki elhelyezkedésű eltérések kezelésre adott reakcióját összesítve közölték, így a periokuláris régió eltéréseinek kezelési eredményeiről nem vonhatók le következtetések.

Munkacsoportunk 2014-ben – a világon az első között – kezdte el alkalmazni az ECT-t a szemhéj-periokuláris BCC-k szelektált, jelentős terápiás kihívást jelentő eseteiben (1–4. ábrák). Az összegyűlt tapasztalatokról, eredményekről 2019-ben publikáltuk az első közleményünket (14). A bleomycint a betegek 25%-ánál intratumorálisan, 75%-uk esetében pedig intravénásan alkalmaztuk. A bleomycin intratumorális dózisa a daganat méretének megfelelően került kiszámításra ($250\text{--}1000 \text{ IU/cm}^3$), a szisztémás dózis 15000 IU/m^2 volt. A daganat körüli 4-5 mm-es biztonsági zónát minden esetben kezeltük (5. ábra). A bleomycin intravénás alkalmazása abban az esetben volt indokolt, ha multiplex tumorok voltak jelen a periokuláris régió kívül is. A beavatkozások eredményeként a kezelt BCC-k komplett remisszióját sikerült elérni lokálisan előrehaladott primer, valamint recidív tumorok esetében is. Egyik beteg esetében az alkalmazott vismodegib kezelés el-

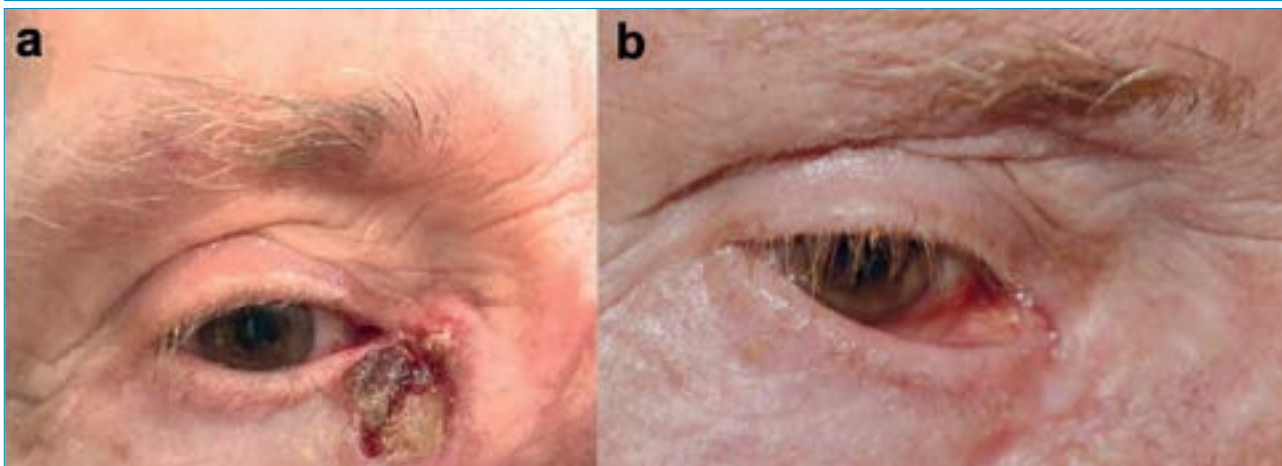
1. ábra: Bal alsó szemhéjon kialakult, a szemhéj több mint kétharmadát involváló bazocelluláris karcinóma a kezelés előtt (a), valamint 3 hónappal (b) és 3 évvel (c) egy ECT kezelés után



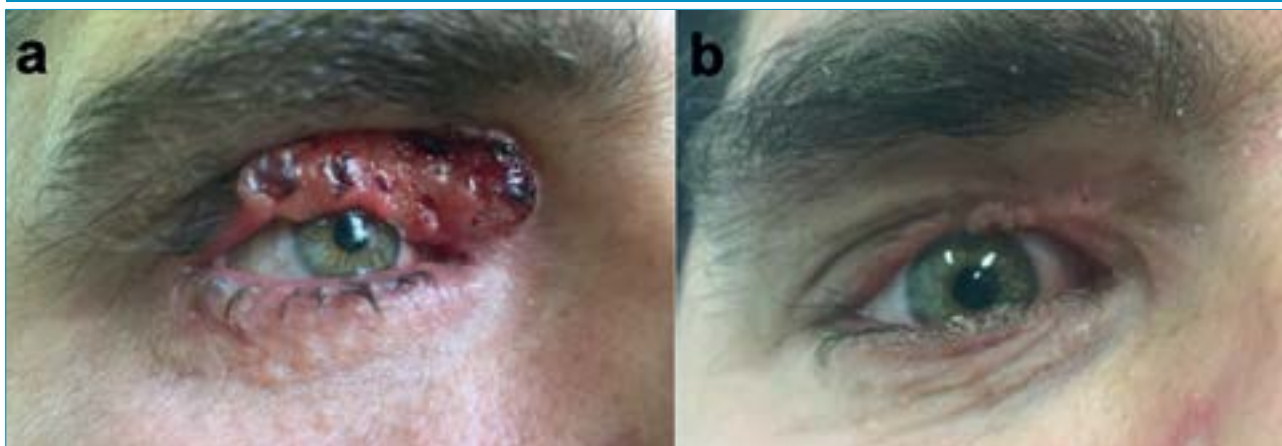
2. ábra: A jobb alsó szemhéjon és orrszárnyon kialakult recidiváló bazocelluláris karcinóma a kezelés előtt (a) és 12 hónappal egy ECT kezelést követően (b)



3. ábra: Jobb belső szemzugban kialakult bazocelluláris karcinóma a kezelés előtt (a) és 6 hónappal egy ECT kezelés után (b)



4. ábra: Felső szemhéjon kialakult, lokálisan előrehaladott bazocelluláris karcinóma klinikai képe a kezelés előtt (a), valamint egy ECT kezelés után 5 hónappal (b)



5. ábra: ECT kezelés a felső szemhéjon (a, b). A szemfelszín védelmére kiemelt figyelmet kell fordítani a beavatkozás során



lenére a tumor folyamatosan progresszív, valamint a beteg számára tolerálhatatlan mellékhatások is akadályozták a szer hosszabb távú alkalmazását. A vismodegib kezelést követően alkalmazott két ECT kezelés ennél a betegnél is a tumor komplett remisszióját eredményezte. Az ECT kezeléseket követően néhány beteg esetében különböző mértékű hegképződést észleltünk. Amennyiben az alsó szemhéjon heges ektrópium alakult ki, azt sebészi úton korrigáltuk. Az eredmények alapján az ECT-eljárás jó eredménnyel alkalmazható a periokuláris régióban kialakuló BCC-k kezelésére. A módszerrel kiváló tumorkontroll volt elérhető megfelelő funkcionális és kozmetikai eredménnyel. A betegeknél szisztémás

mellékhatás nem lépett fel. Az elmúlt időszakban részben folyamatosan növekedett a munkacsoportunk által kezelt betegek száma, részben jelentősen nőtt a követési idő. Következtetesként megállapítható, hogy kimagaslóan jó lokális tumorkontroll igazolható hosszabb (5 éven túli) utánpótlási idő esetén is (eredmények közlés alatt).

Fejlesztési irányok – kísérletes eredmények

Az ECT sikerét illetően alapvetően fontos a megfelelő indikáció, a modern és hatékony eszközpark alkalmazása, az egyénre szabott kezelési terv elkészítése, valamint szükség esetén az eljárásnak más daganatfel-

lenes kezelésekkal való kombinálása. Ezen elvárások határozzák meg az ECT-vel kapcsolatos kutatások irányát és a kezelés optimalizálásához szükséges újításokat.

Az ECT természetes alkalmazásával kapcsolatban folyó egyik legjelentősebb preklinikai kutatás az eljárás szerepének vizsgálata az okuláris melanomák kezelésében. A közelmúltban *Fiorentzis és munkatársai* 2D és 3D conjunctivalis, illetve uveális melanoma szövettenyészeteken/sejtkultúra modelleken igazolták az ECT kezelés hatékonyságát (9, 10). A kísérletekben a bleomycin bizonyult a legoptimálisabb melanomasejt-ölő kemoterapeutikumnak. Az új és speciális kezelési irányok folyamatos fejlesztéseket igényelnek az elektroporációt közvetítő elektródák

területén is. A daganatok pontos, biztonságos elérését a különböző elektróda konfigurációk kialakításán túl navigációs rendszerek, illetve a robottechnika fejlesztése és alkalmazása segítheti (6).

A kezelések sikere szempontjából – különösen a változtatható geometriájú elektródák alkalmazása esetén – kifejezetten fontos az egyénre szabott, pontos tervezés a tumor méretének, formájának, elhelyezkedésének, szöveti ellenállásának megfelelően (29). El kell érni, hogy a célterületben az alkalmazott kemoterápiás szer – általában bleomycin – egyenletesen és megfelelő koncentrációban legyen jelen, a leadott feszültség által generált elektroporáció a tumorszövet teljes egészében kialakuljon és mindez az éppen megfelelő időablakban történjen. A feladat megoldására alkalmas tervező és modellező szoftverek a Pulsar Software és Visifield Software (20). Kutatások folynak az ECT- és más antitumor-kezelések kombinációban való alkalmazására a daganatellenes kezelés során. Ilyen terápiás kombinációk az ECT immunterápiával (elektroimmunoterápia), kalcium elektroporációval, sugárterápiával való együttes alkalmazása (8, 18).

Következtetések

A modern onkoterápiás eszköztárban az ECT szerepe és jelentősége egyre pontosabban körvonalazódik, a jó eredménnyel kezelhető tumoros elváltozások köre – a rapid fejlesztéseknek köszönhetően – exponenciálisan növekszik. Egyéb módszerekkel összehasonlítva az eljárás hatékony és biztonságos, külön kiemelendő előnye az ismételtetősége és az alacsony szisztémás terhelés mellett elért magas intratumorális kemoterapeutikum koncentráció. Az ECT szerv-, és szövetkímélő eljárás, amely relatíve kis műtéti teherrel, kúrátív intencióval alkalmazható idős, egyéb eljárásokkal akár már nem kezelhető betegek esetében is. A szemészet, mint indikációs terület, napjainkban került a kutatás és eszközfejlesztés látókörébe. Munkacsoportunk a világon az első között kezdte el rutinszerűen alkalmazni az eljárást bizonyos, jelentős terápiás kihívást jelentő betegcsoportok esetében (lokálisan előrehaladott és/vagy recidiváló szemhéj – periokuláris BCC-k, laphámrákok). Kimagaslóan nagy arányban elért komplett remisszió

mellett kiemelkedően jó hosszú távú tumormentes állapot, recidívamentesség volt elérhető a kezelt betegek esetében, bizonyítva az eljárás hatékonyságát. A periokuláris régió előrehaladott BCC-i esetében a funkció és ezzel összefüggésben a kozmetikai szempontok is kiemelt jelentőséggel bírnak. Saját tapasztalataink szerint az ECT ezen kitételeket figyelembe véve is jelentős szereppel bír a személyre szabott kezelési tervben, hiszen az onkológiai eredményesség és hatásosság kimagaslóan jó funkciómegtartás és kozmetikai eredmény mellett érhető el. A jelenleg folyó preklinikai kutatásokat tekintve reálisan várható, hogy az eljárás a közeljövőben az okuláris (conjunctiva, uvea) melanomák bizonyos eseteiben is a terápiás eszköztár részévé válhat.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a referáló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 4th edition, 2002. New York: Garland Science; ISBN 978-0-8153-3218-3.
2. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, et al. European Research on Electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. Eur J Cancer 2016; 63: 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.001>
3. Campana LG, Edhemovic I, Siden D, et al. Electrochemotherapy—emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. Eur J Surg Oncol 2019; 45:2: 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.023>
4. Campana LG, Testori A, Curatolo P, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. Eur J Surg Oncol 2016; 42: 1914–1923. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.399>
5. Coletti L, Battaglia V, De Simon P, et al. Safety and feasibility of electrochemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases: A pilot study. Int J Surg 2017; 44: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.033>
6. Cornelis FH, Solomon SB. Image guidance in interventional radiology: Back to the future? Diagnostic and Interventional Imaging 2020; 101:7–8: 429–430. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.06.003>
7. Edhemovic I, Gadzijev EM, Breclj E, et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. Technol Cancer Res Treat 2011; 10:5: 475–485. <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500224>
8. Falk H, Lambaa S, Johannesen HH, et al. Electrochemotherapy and calcium electroporation inducing a systemic immune response with local and distant remission of tumors in a patient with malignant melanoma – a case report. Acta Oncologica 2017; 56:8: 1126–1131. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1290274>
9. Fiorentzis M, Viestenz A, Siebolts U, et al. The potential use of electrochemotherapy in the treatment of uveal melanoma: in vitro results in 3D tumor cultures and in vivo results in a chick embryo model. Cancers 2019; 11: 1344. <https://doi.org/10.3390/cancers11091344>
10. Fiorentzis M, Katopodis P, Kalirai H, et al. Conjunctival melanoma and electrochemotherapy: preliminary results using 2D and 3D cell culture models in vitro. Acta Ophthalmol 2019; 97: e632–e640. <https://doi.org/10.1111/aos.13993>

11. de Gruijl FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induces DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol* 2001; 63(1–3): 19–27.
[https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(01\)00199-3](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(01)00199-3)
12. Gasbarrini A, Campos WK, Campanacci L, et al. Electrochemotherapy to metastatic spinal melanoma: a novel treatment of spinal metastasis? *Spine* 2015; 40(24): E1340–E1346.
<https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001125>
13. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018; 57: 874–82.
14. Kis EG, Baltás E, Ócsai H, et al. Electrochemotherapy in the treatment of locally advanced os recurrent eyelid-periocular basal cell carcinoma. *Sci Rep* 2019 Mar 12; 9(1): 4285. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41026-2>
15. Klein N, Gunther E, Zapf S, et al. Prostate cancer infiltrating the bladder sphincter successfully treated with Electrochemotherapy: A case report. *Clinical Case reports*, 2017; 5(12): 2127.
<https://doi.org/10.1002/ccr3.1270>
16. Landström FJ, Nillson CO, Crafoord S, et al. Electroporation therapy of skin cancer in the head and neck area. *Dermatol Surg* 2010; 36(8): 1245–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01617>
17. Linnert M. Treatment of brain tumors: Electrochemotherapy. In: *Tumors of the Central Nervous System*, Volume 12. Dordrecht: Springer; 2014. pp. 247–259.
18. Longo F, Perri F, Caponigro F, et al. Boosting the immune response with the combination of electrochemotherapy and immunotherapy. A new weapon for squamous cell carcinoma of the head and neck? *Cancers* 2020; 12, 2781. <https://doi.org/10.3390/cancers12102781>
19. Mali B, Jarm T, Snoj M, et al. Antitumoral effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.016>
20. Marcan M, Pavliha D, Kos B, et al. Web-based tool for visualization of electric field distribution in deep-seated body structures and planning of electroporation-based treatments. *Biomedical engineering online* 2015; 14(3): 1–13. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-14-S3-S4>
21. Martin I, Schaarschmidt MR, Glocker A, et al. Patients preferences for the treatment of basal cell carcinoma: importance of cure and cosmetic outcome. *Acta Dermatol Venereol* 2016; 96: 355–360.
<https://doi.org/10.2340/00015555-2273>
22. Marty M, Sersa G, Garbay JR, et al. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) Study. *Eur J Cancer* 2006; S4: 3–13.
23. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 489–501.
<https://doi.org/10.4065/83.4.489>
24. Miklavcic D, Mali B, Kos B, et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into the medical practice. *BioMedical Engineering OnLine* 2014; 13: 29. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-29>
25. Miklavcic D, Snoj M, Zupanic A, et al. Towards treatment planning and treatment of deep-seated solid tumors by electrochemotherapy. *Biomedical engineering online* 2010; 9(1): 1–12.
26. Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer* 2006; S4: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.005>
27. Mir LM, Gehl J, Sersa G, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Supplements* 2006; 4: 14–25.
28. Monheit G, Hrynewycz K. Mohs surgery for periocular tumors. *Dermatol Surg* 2019; 45 (Suppl 2): S70–S78.
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002254>
29. Pavliha D, Kos B, Zupanic A, et al. Patient-specific treatment planning of electrochemotherapy: Procedure design and possible pitfalls. *Bioelectrochemistry* 2012; 87: 265–273.
<https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2012.01.007>
30. Puig S, Berrucal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Trans Oncol* 2015; 17(7): 497–503.
<https://doi.org/10.1007/s12094-014-1272-9>
31. Saleh GM, Desai P, Collin JR, et al. Incidence of eyelid basal cell carcinoma in England: 2000–2010. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(2): 209–212.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308261>
32. Salwa SP, Bourke MG, Forde PF, et al. Electrochemotherapy for the treatment of ocular basal cell carcinoma; a novel adjunct in the disease management. *Int J Surg Reconstruct* 2013; 67: 403–406.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.07.019>
33. Sersa G, Jarm T, Kotnik T, et al. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 388–98. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604168>
34. Sersa G, Teissie J, Cemazar M, et al. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1315–27. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1724-2>
35. Shi Y, Jia R, Fan X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets and Therapy* 2017; 10: 2483–2489. <https://doi.org/10.2147/OTT.S130371>
36. Silverman N, Shinder R. What's new in eyelid tumors? *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017; 6: 143–152. <https://doi.org/10.22608/APO.201701>
37. Situm M, Buljan M, Bulat V, et al. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008; 32(Suppl 2): 167–170. PMID: 19138022
38. Steiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1341–1348.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602510>
39. Sun MT, Wu A, Figueira E, et al. Management of periorbital basal cell carcinoma with orbital invasion. *Future Oncol* 2015; 11: 3003–10.
<https://doi.org/10.2217/fon.15.190>
40. Tafuto S, von Arx C, De Divitiis C, et al. Electrochemotherapy as a new approach on pancreatic cancer and on liver metastases. *Int J Surg* 2015; 21: S78–S82. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.04.095>
41. Tarantino L, Busto G, Nasto A, et al. Electrochemotherapy of cholangiocellular carcinoma at hepatic hilum: a feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44:10: 1603–1609. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.025>

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömkre kedvező fogadtatásra talált. A „használat” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív résztvevőkhöz fontos tudnivalókat. Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei.

Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni.

Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1300 Budapest, Pf. 176) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket.

A kitöltött tesztek beküldésére scannelt formában is lehetőség van, ebben az esetben a tesztlapot kérjük a bakos.attila@promenade.hu e-mail címre küldeni.

Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell.

A 2022. I. féléves (2022/1-2. lapszám) tesztek beküldési határideje 2022. július 15.

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

1. A szemhéj bazocelluláris karcinómák kezelésére alkalmas módszer, kivéve:

A: Elektrokemoterápia.

B: Enukeáció.

C: Irradiáció.

2. A bazocelluláris karcinómák hány százaléka alakul ki a fej-nyak régióban?

A: 75%.

B: 50%.

C: 25%.

3. Az elektroporáció létrehozására alkalmas energiaforrás:

A: Hőenergia.

B: Ultrahang-energia.

C: Áramimpulzus.

A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2022. 1. szám

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

Név:

Cím:

Alíírás:

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!

4. Az elektroporáció jelentése:

- A:** Tranziens pórusok kialakulása a sejtmembránon.
B: A sejtmembrán irreverzibilis destrukciója.
C: A sejt destrukciója.

5. Az elektrokemoterápia során leggyakrabban használt kemoterapeutikum:

- A:** Bleomycin.
B: Dakarbazin.
C: Doxorubicin.

6. A szemhéj bazocelluláris karcinómák elektrokemoterápiája során a kemoterapeutikum alkalmazásának módja, kivéve:

- A:** Intravénás.
B: Intratumorális.
C: Intravitreális.

7. A szemhéj bazocelluláris karcinómák elektrokemoterápiájának anesztéziája:

- A:** Általános (altatás).
B: Retrobulbáris érzéstelenítés.
C: Periokuláris érzéstelenítés.

8. Az okuláris melanómák elektrokemoterápiás kezelésének kutatási fázisa:

- A:** Preklinikai.
B: 2. fázis.
C: 3. fázis.

9. Az elektrokemoterápiás kezeléshez használt elektródákra jellemző, kivéve:

- A:** Változtatható geometriájú elektródák alkalmazhatóak a kezelésekhöz.
B: Elérhetőek úgynevezett tű-, lap-, rács-, ujjelektródák.
C: Még nem érhetőek el olyan elektródák, amelyek mélyen ülő tumorok kezelésére alkalmasak.

10. Az elektrokemoterápiára jellemző, kivéve:

- A:** Korábban irradiált bőrtérületen is alkalmazható.
B: Jelentős mellékhatásprofilal rendelkezik.
C: Ismételt eljárás.

Főszerkesztői tájékoztató

Örömmel értesítem a Szemészet újság olvasóit, hogy 2022 márciusától az újság open access (nyitott elérhetőség), elektronikus formátumban is megjelenik, csak tudományos közleményeket tartalmaz. Az Open Access ingyenesen elérhető, online, digitális információ. A dokumentumok letölthetők, nyomtathatók az eredeti forrás feltüntetésével.

Mind a nyomtatott, mind az elektronikusan megjelenő közlemények DOI-azonosítóval ellátottak. A DOI az angol Digital Object Identifier kifejezés rövidítése, aminek a magyar jelentése digitális objektum azonosító (Forrás: lexiq.hu). A DOI-t világszerte alkalmazzák a tudományos folyóiratok az interneten közzétett cikkek megjelölésére.

A Szemészet elektronikus URL-je <http://szemeszet.ophtalmol.hungarica.eu>

Prof. Dr. Sziklai Pál

Nyolc év az Európai Szemorvostársaság vezetőségében

NÉMETH JÁNOS DR.

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

A szerző az Európai Szemorvostársaság (SOE) vezetőségében végzett nyolcéves munkájáról számol be. Legfontosabb eredményei, a Magyar Szemorvostársaság képviselőtén túl, a SOE Pilot Committee for Public Eye Health munkabizottság megszervezése és működtetése, amely számos területen ért el áttörést és új eredményeket: Európai Regionális WHO Munkaértekezlet megtartása, európai adatgyűjtések a vakság-megelőzés és látásrehabilitáció kapcsán végzett tevékenységekről valamint a tűzijáték okozta szemsérülésekről, szimpóziumok és ülések szervezése a szem-egészség témakörében, valamint irányelvek kidolgozása és publikálása a vakságmegelőzés és a myopia kezelése témákban.

Eight years in the Board of the European Society of Ophthalmology. Report

The author reports on his eight years of work in the Board of the European Ophthalmological Society. In addition to representing the Hungarian Ophthalmological Society, his main achievements are the organization and operation of the SOE Pilot Committee for Public Eye Health, which has achieved breakthroughs and new results in a number of areas: the European Regional WHO Workshop, European data collections on blindness prevention, vision rehabilitation and firework eye injuries, organization of symposia and sessions on eye health, and development and publication of guidelines on blindness prevention and management of myopia.

KULCSSZAVAK

Európai Szemorvostársaság, Magyar Szemorvostársaság, vakságmegelőzés, látásrehabilitáció, myopia, tűzijáték-szemsérülések

KEYWORDS

European Society of Ophthalmology, Hungarian Ophthalmological Society, blindness prevention, vision rehabilitation, myopia, firework eye injuries

Jelen írásomban az Európai Szemorvostársaság vezetőségében (SOE Board) eltöltött nyolc év során végzett tevékenységemről adok rövid összefoglalót. A társaság hivatalos neve: European Society of Ophthalmology, de nevének elterjedten használt rövidítése, SOE, az eredeti latin megnevezésre utal: Societas Ophthalmologica Europaea. A társaság vezetősége 44 európai nemzeti Szemorvostársaság képviselőjéből áll (1. ábra). Ezen kívül munkájában, szavazati jog nélkül, részt vesznek

még társult és tiszteletbeli tagok is. A SOE fő tevékenységei: a kétévenként megrendezett SOE Kongresszus, a szemész szakemberképzés támogatása (SOE Educational Grants), szemészeti vezetőképzés (EuLDP: European Leadership Development Program), valamint a fiatal szemészek munkájának támogatása a SOE Young Ophthalmologists (SOE YO) munkacsoport keretében. A SOE rendszeresen megjelenik saját szekciók tartásával nemzeti és regionális kongresszusokon is (2. ábra).

A SOE munkájáról és programjairól bővebben a társaság honlapján lehet olvasni: <https://soevision.org/> Kivételes alkalom és lehetőség volt számomra, hogy nyolc éven át képviselhettem a Magyar Szemorvostársaságot a SOE Board-ban. Ez a nyolc év igazán érdekes és inspiráló volt *Stefan Seregard*, *Jan Tjeerd de Faber* és *Wagih Aclimandos* elnöksége alatt. Tevékenységem legfőbb új eredménye a SOE Pilot Committee for Public Eye Health megalakítása volt 2016-ban, amelyet egészen mandátumom végé-

Kézirat beérkezése 2022.01.25. Közlésre elfogadva: 2022. 02.23

1. ábra: SOE Board (SOE kongresszus 2014, Bécs). Az első sorban középén Stefan Seregard (elnök), tőle balra Thomas Fenech (főtitkár), és jobbra Jan Tjeerd de Faber (későbbi elnök), valamint a hátsó sorban balról a szélén Wagih Aclimandos (jelenlegi elnök) látható



2. ábra: A SOE szekció előadói a Román Szemorvostársaság és a SEEOS közös kongresszusán 2014-ben Bukarestben. Balról jobbra: Marko Hawlina, Németh János, Stefan Seregard (SOE elnök), Stratos Gotzaridis, David Keegan, Mircea Vasile Filip, Cesare Forlini



3. ábra: A SOE Pilot Committee for Public Eye Health és az IAPB Europe közös vezetőségi ülésén Jan Tjeerd de Faber SOE elnökkel (Barcelona, WOC kongresszus, 2018)



4. ábra: Hozzászólás a SOE Board ülésén (Barcelona, 2017)



ig vezettem. Ennek a bizottságnak a megalakítása nagy előrelépést jelentett; régi hagyományokon alapult, de új kezdeményezéseket vitt be a SOE életébe. A bizottság működését nagyban segítette az elnökök támogatása és aktív, személyes szerepvállalása, valamint az elnökségi tagok munkája, amelyek együttvéve nagyban növelték a szemészeti egészségügyi problémák és megoldások láthatóságát Európában, a SOE-ban, a Nemzeti Szemész Társaságokban, és azokon túl is.

Néhány fontosabb esemény és eredmény:

- Európai Regionális Munkaértekezlet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szemészeti Globális Akciótervről (Universal Eye Health), amelyen részt vettek a SOE vezetői, a Nemzeti Szemorvostársaságok elnökei és képviselői, a WHO szemészeti programjának világkoordinátora, a Nemzetközi Szemészeti Tanács (International Council of Ophthalmology, ICO), valamint a Nemzetközi Vaksgmegelőzési Ügynökség (International Agency for the Prevention of Blindness, IAPB) vezetői, 2015. június 9-én Bécsben, a SOE kongresszusához kapcsolódóan.
- A SOE Pilot Committee on Public Eye Health megalapítása 2016 júniusában, a SOE Board belgrádi ülésén.
- Adatgyűjtés Európa összes nemzeti szemészeti társaságától a vaksg megelőzése és a látásrehabilitáció terén, országos szinten végzett munkáról és az elért eredményekről. A felmérést megelőző 5 évben 17 (58,6%) országban tett lépéseket a nemzeti szemészeti társaság a vaksgmegelőzés és látásrehabilitáció területén. A leggyakoribb tevékenységek a következők voltak: érdekképviselés (24 akció 11 országban), médiakampányok (17 akció 11 országban), szemészeti szűrések (13 akció 7 országban), szakmai irányelvek kidolgozása (11 akció 7 országban) és adatgyűjtés (6 akció 4 országban). A nemzeti szemészeti társaságok 2017-ben 15 európai országban vettek részt a Látás Világnapjának megünneplésében.
- Sikeres kampány a tűzijátékok által okozott szemsérülések megelőzésére, Jan Tjeerd de Faber SOE elnök kezdeményezésére 2017-ben. A kezdeményezést, többek között, az ICO, az American Academy of Ophthalmology (AAO) és az IAPB is támogatásáról biztosította.
- Szimpózium a vaksg megelőzéséről és a szem egészségéről európai szemszögből és a tűzijáték-balesetekről: Elkerülhető a vaksg Európában? A VISION 2020 nézőpontja. World Ophthalmology Congress, 2018. június 19., Barcelona, Spanyolország (3. ábra).
- Világméretű online adatgyűjtés a SOE Firework Survey-ben.
- SOE Public Eye Health szekcióülés tartása a SOE kongresszusán 2019-ben Nizzában, Franciaországban.
- A SOE Pilot Committee on Public Eye Health és az IAPB Europe közös ülése a SOE kongresszusán, 2019. június 13-án, Nizzában. Az egyik fő téma a WHO World Report on Vision európai bevezetésének tervezése volt Hollandiában 2020-ra, amely a COVID-19-világjárvány miatt csak egy év késéssel és részlegesen valósult meg.
- Vezércikk publikálása a vaksgmegelőzésről: Németh J, Tóth G, Resnikoff S, Tjeerd de Faber J. Preventing blindness and visual impairment in Europe: What do we have to do? Editorials. Eur J Ophthalmol 2019; 29(2): 129–132. Open access: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1120672118819397>
- A SOE myopia guidance kidolgozása és publikálása: Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber JHN, Januleviciene I, Grzybowski A, Nagy ZZs, Pärssinen O, Guggenheim JA, Allen PM, Baraas RC, Saunders KJ, Flitcroft DI, Gray LS, Polling JR, Haarman AE, Tideman JWL, Wolffsohn JS, Wahl S, Mul-

5. ábra: SOE Board ülésén (Nizza, 2019). Balról Milenko Stojkovic, jobbról Matteo Piovella



6. ábra: Szalai Eszter átveszi a SOE Lecture Díjat és a hozzá járó SOE kongresszusi vouchert a Magyar Szemorvostársaság ünnepi plenáris ülésén, Szegeden, 2019-ben



der JA, Smirnova IY, Formenti M, Radhakrishnan H, Resnikoff S. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. Eur J Ophthalmol OnlineFirst 2021 Mar 5., Print issue: 1 May, 2021; 31(3): 853–883. Open access: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1120672121998960>

- Ezt az online ingyenesen elérhető myopiairányelvet a megjelenése óta eltelt tizenegy hónap alatt több mint 22 300-an tekintették meg, illetve töltötték le. Ez a nagy érdeklődés, a téma fontossága mellett, részben annak is köszönhető, hogy az online megjelenés után 3 nagyszabású nemzetközi ismeretterjesztő és érdekérvényesítő kampányt szerveztünk (Internationa-

tional Myopia Institute – Brien Holden Vision Institute, 2021. Márc. 15.; SOE, 2021. Márc. 17.; IAPB, 2021. Márc. 23.), valamint 5 kongresszusi szimpóziumot tartottunk nagyszámú résztvevő előtt (Black Sea Ophthalmological Society, 2021. Szept. 24–26.; National Congress of Romanian Society of Ophthalmology 2021. Okt. 8–10.; Magyar Kontaktológiai Társaság kongresszusa, 2021. Okt. 7–8.; European Ophthalmological Society Myopia Webinar, 2021. Nov. 26.; European Academy of Orthokeratology and Myopia Control (EurOK) 2021. Dec. 2.). A SOE Myopia Webinar videofelvétele jelenleg is megtekinthető a SOE YouTube csatornáján: <https://www.youtube.com/playlist?list=PLI5QqM-7qcZKtvpTmPoRa-OVdKW471oXF>

Természetesen a fentiekén kívül a nyolc év során részt vettem a SOE Board döntéseinek kialakításában, meghozatalában, valamint a SOE kongresszusok, SOE Webinars és egyéb programok, akciók tervezésében, előkészítésében (4–5. ábra). Ugyanakkor képviseltem a Magyar Szemorvostársaság érdekeit, pályáztunk a SOE kongresszus megtartására, valamint közvetítettem a SOE-információkat a hazai szemorvostársaság tagjai felé. Ennek egyik látványos megnyilvánulása volt a Magyar Szemorvostársaság kongresszusainak nyitó plenáris ülésein az évente megítélt és ünnepélyesen átadott SOE Lecture Díj és előadás (6. ábra).

Végezetül, ezúton szeretném megköszönni a Magyar Szemorvostársaság elnökségének a bizalmát, valamint a vezetőség és a tagság munkámhoz nyújtott folyamatos támogatását.

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. dr. Németh János, e-mail: nemeth.janos@med.semmelweis-univ.hu

Kétoldali panuveitis esete 59 éves, immunszupprimált nőbetegnél

GYENES ANDREA DR.¹, MIHÁLYI DOROTTYA DR.², VÁRADY ERIKA DR.³,
PAPP ANDRÁS DR.¹, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹, GÉHL ZSUZSANNA DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Fejér Megyei Szt. György Kórház, Szemészeti Osztály, Székesfehérvár

(Osztályvezető: Dr. Tóth Jenő főorvos)

³Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia A Osztály, Budapest

(Osztályvezető: Dr. Schneider Tamás József főorvos)

Az alábbiakban egy 59 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, aki jobb szemének látásromlását követően 6 héttel jelentkezett a területi szakrendelőben, ahonnan klinikánkra utalták kétoldali panuveitis diagnózissal. Mindkét oldalon észlelt masszív üvegtesti homályok mellett a jobb szemén a retina nem vizsgálható, bal oldalon kiterjedt fehér infiltrátum és fundusszerte tócsás vérzések látszóttak. A hipertóniával és 2-es típusú diabetes mellitussal kezelt nőbeteg anamnéziséből a látásromlást megelőzően másfél évvel diagnosztizált, majd kemoterápiával és biológiai terápiával kezelt mérsékelt malignitású B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma emelendő ki. Kivizsgálása kezdődött, amely a látásromlás hátterében cytomegalovírus (CMV) retinitis fennállását igazolta. Ezzel egy időben vastagbél ténfoglaló folyamatának eltávolítása történt, a tumor kórszövet-tani vizsgálata polipoid CMV-asszociált vaszkuláris proliferációt mutatott.

Case of bilateral panuveitis in a 59-year-old immunocompromised female patient (case report)

The case of a 59-year-old female patient with bilateral visual loss is presented. She was admitted to our clinic 6 weeks after the onset of her visual complaints. Following ophthalmologic examination, she was diagnosed with bilateral panuveitis. Along with the massive bilateral vitreous haze, large, white infiltrates and haemorrhages were seen on the left retina. The retina on the right side was not visible. Beyond hypertension and diabetes, the patient was diagnosed with a moderate malignant B-cell lymphoma one and a half years before her visual complaints. She received chemotherapy and biological therapy for the haematologic malignancy. Investigation revealed a CMV retinitis as the causative agent to the bilateral panuveitis. At the same time, an intestinal tumour was extirpated what proved to be a polypoid, CMV-associated vascular proliferation, histopathologically.

KULCSSZAVAK

immunszupprimált állapot, panuveitis, CMV-retinitis

KEYWORDS

immunocompromised patient, panuveitis, CMV retinitis

Rövidítések jegyzéke:

AIDS: acquired immune deficiency syndrome, BAF: kék fundus autofluoreszcencia, CMV: cytomegalovírus, HAART: highly active antiretroviral therapy, HIV: humán immundeficiencia vírus, HSV: herpes simplex vírus, MCV: vörösvértest-térfogat, MCH: vörösvértest hemoglobin-koncentráció, PCR: polimeráz láncreakció, SD-OCT: spektrál-domain optikai koherencia tomográfia, TI-GI CMV: szövetileg invazív gasztrointesztinális cytomegalovírus, VZV: varicella zooster vírus

Kézirat beérkezése: 2022. 02. 16. Közlésre elfogadva: 2022. 03. 08.

Bevezetés

A CMV-retinitis immunszupprimált páciensek körében az egyik legveszélyesebb, látást fenyegető kórkép. A retina minden rétegére kiterjedő gyulladás retinanekrózison, vérzésen, retinaleváláson keresztül vezet végleges látásromláshoz. Az alábbiakban kétoldali látásromlással jelentkező, 59 éves nőbeteg esetét mutatjuk be.

Esetismertetés

A páciens jobb szem látásromlását követően 6 héttel jelentkezett területi szakrendelőben, ahonnan klinikánkra utalták. Általános anamnéziséből kiemelendő 2018 júliusában felismert mérsékelt malignitású B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma. Gyógyszerrel kezelt hipertónia, valamint 2-es típusú diabetes mellitus ismert, amely orális antidiabetikum szedése mellett egyensúlyban van. Pajzsmirigyt 2004-ben medulláris karcinóma miatt eltávolították, 2004-ben és 2006-ban I-131 radioterápiát kapott, jelenleg pajzsmirigyhormon-szubsztitúciót szed. 2018 áprilisában kétoldali adnexectomia és hysterectomia történt, kórszövettani vizsgálattal cystadenoma ovarii igazolódott. Szemészeti panasza előtt másfél évvel, 2018 júliusában pleurális elváltozás biopsziája kapcsán diagnosztizáltak nála mérsékelt malignitású B-sejtes non-Hodgkin-lymphomát. Látáspanasza előtt fél évvel (2019 februárjában) ért véget az alapbetegség kemoterápiás kezelése (R-Bendamustin), majd 2019-ben márciusban és májusban két alkalommal rituximab biológiai terápiában részesült. 2019 augusztusában coecumtumor eltávolítása céljából sebészeti beavatkozáson esett át, kórszövettan polipoid CMV-asszociált vaszkuláris proliferációt írt le, malignitás nem igazolódott. Szemészeti anamnézisében közeli korrekcióviselésen kívül egyéb gyulladásos, traumás vagy műtéti előzmény nem szerepel. Látáspanaszát először 2019 októberében észlelte, 2019 novemberében

klinikánkon réslámpával történt szemészeti vizsgálatán az elülső szegmentumban enyhe gyulladásos jelek, cornea harmatozottsága, valamint mindkét üvegtestben masszív homályok voltak láthatók (haze: jobb oldalon 4+, bal oldalon 3+). Jobb szemén az üvegtesti homályoktól a retinát nem lehetett vizsgálni. Bal oldalon nasalisán a retina felszínén kiterjedt fehér infiltrátumot, éles határú, jó színű papillát és fundusszerte tócsás vérzéseket találtunk. A fentiek alapján kétoldali panuveitis fennállását állapítottuk meg. Szemészeti ultrahangvizsgálat történt, amely mindkét szemén hátsó üvegtesti határhártya-leválást, a retrohyaloidealis térben alacsony reflektivitású, mobilis pontechokat (a retrohyaloidealis térben több echoforrás a jobb oldalon), körben fekvő retinát és körben egyenletes, normális hátsó falvastagságot mutatott. Ekkor legjobb korrigált látóélessége jobb szemén 0,4, bal szemén 0,9 volt. Az aktuálisan zajló kétoldali purulens conjunctivitis miatt a csarnokvíz-mintavételtől eltekintettünk.

Az uveitis differenciáldiagnosztikájában felmerült részben az alapbetegség szemészeti manifestációja, másrészt anamnézis és klinikai kép alapján CMV-retinitis gyanúja, amely utóbbi miatt a Szt. László Kórházba irányítottuk esetleges szisztémás CMV-érintettség tisztázása céljából. Infektív szerológia panel HSV-1, Toxoplasma és CMV IgG-pozitivitást mutatott ki

(1. táblázat). Laboreredményeiben az emelkedett süllyedésen kívül egyéb eltérés nem volt látható (We: 32 mm/h), vérképe normális volt. 2020. januárban onkológiai kontroll történt, és képalkotó vizsgálatok készültek az alapbetegséggel összefüggő kórállapotok kizárására. A hasi ultrahangon hepato-splenomegaliát, cysta hepatist és a jobb vese felső pólusában 3 cm átmérőjű, inhomogén szerkezetű szolid elváltozást írtak le. Ezt követően nyaki-mellkasi-hasi CT készült, amelyen jobb oldali hemicolectomia és totál thyreoidectomia utáni állapot volt látható, az anamnézisből ismert lymphoma manifestációjára utaló eltérés nem volt kimutatható, azonban a jobb vesében lévő szolid képlet malignitás gyanúját felvetette. A jobb vesében észlelt malignus térfoglaló terime eltávolítására a jobb vesével együtt 2020 októberében került sor, a kórszövettan alapján világossejtes veserák volt igazolható.

Kivizsgálása során szemészeti státusza progrediált, legjobb korrigált látóélessége jobb szemén 0,15, bal szemén 0,5. Réslámpával történt szemészeti vizsgálata során az elülső és hátsó szegmentumban gyulladásos jelek észlelhetők. Cornea hátlapján hálózatos, csillag alakú precipitátumok, mindkét üvegtestben masszív homályok láthatók. Jobb oldalon a retina az üvegtesti homályoktól nem vizsgálható. Bal oldalon papilla éles szélű, nagyerek infiltráltak, nasalisán kiterjedt fehér színű retinalis infiltrátum és a hátsó

1. táblázat: A CMV-retinitises beteg szerológiai vizsgálati eredménye

Posztinfekciós szerológia eredménye

HSV-1	IgM –(neg.); IgG +(poz.)
HSV-2	IgM –(neg.); IgG –(neg.)
Toxocara	IgM –(neg.); IgG –(neg.)
Toxoplasma g.	IgM –(neg.); IgG +(poz.)
Treponema p.	IgM –(neg.); IgG –(neg.)
CMV	IgM –(neg.); IgG +(poz.)
Borellia	IgM –(neg.); IgG –(neg.)
HIV	–(neg.)
Quantiferon	–(neg.)

póluson tócsás vérzések. Ekkor optikai koherencia tomográfia (OCT) vizsgálaton a makulákban cisztoid makulaödéma volt látható, ami az üvegtesti homályokkal együtt romló látóélességét magyarázta.

2020 februárjában részben a fokozódó üvegtesti homályok, részben diagnosztikus célból jobb szemén vitrectomiát végeztünk, amelynek során az üvegtesti térből mintavétel történt citológia, flow citometria és CMV, HSV, VZV és Toxoplasma PCR-vizsgálat céljából. A vitrectomiát követően készült szemfenéki felvételek láthatók az 1. és 2. ábrán.

A vizsgálatra elküldött üvegtesti mintában citológiai, illetve flow citometria vizsgálatokkal kóros sejtvonal nem volt detektálható. PCR-vizsgálat során a HSV, VZV, Toxoplasma-negatív, CMV-pozitív eredményű volt. 2020. február 7-én vett szérumban a CMV DNS nem volt detektálható.

Ezt követően az onkológus kezelőorvossal való konzultációt követően 2020. február 25-étől a betegnél nagy dózisú antivirális kezelés kezdődött infektológiai osztályon; 14 napon át 2×450 mg intravenás ganciklovir terápiát kapott, majd a továbbiakban napi 2×450 mg valganciklovir per os szedését írták elő. 2020. februári vérképében a limfocita százalékos arány emelkedésén (47,8%), valamint csökkent MCV-n (73,8 fl) és MCH-n (24,6 pg) kívül egyéb eltérés nem volt. Kétirányú mellkasröntgen az alapbetegség mellkasi manifesztációjára utaló eltérést nem írt le.

1. ábra: A beteg jobb szeme vitrectomiát követően. Az üvegtesti térben homályok, papilla éles határú, kissé halványabb színű, fiziológiásan excavált. A nagy artériák infiltráltak, az artériák lumenében embólusok, tócsás vérzés a középperiférián



2. ábra: A beteg bal szemén üvegtesti homályok, a papilla éles határú, kissé halványabb, fiziológiásan excavált. Infiltrált nagy artériák, az artériák lumenében embólusok

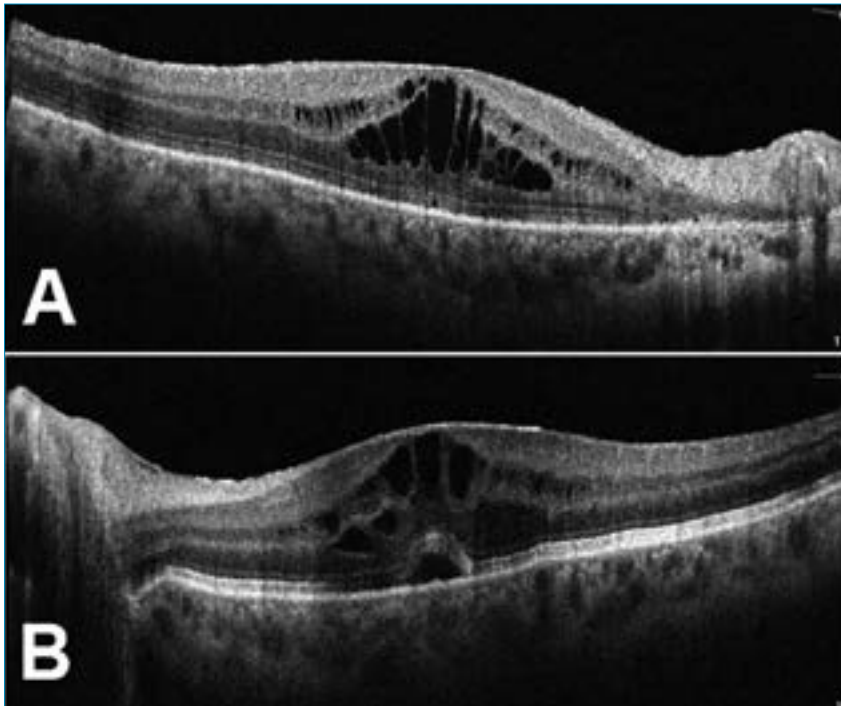


friss gyulladásos aktivitás nem észlelhető. A legjobb korrigált látóélesség jobb szemén 0,4, bal szemén 0,5 decimálisan. A folyamat követésére makula-OCT, OCT-angiográfia és kék fundus autofluoreszcencia (BAF) vizsgálatokat végeztünk (3–4. ábra). Látóélességét a mérsékelt üvegtesti gyulladás, valamint a makulákban lévő cisztoid makulaödéma magyarázza (3. ábra).

A gyulladás remisszióba kerülése nem járt együtt a látóélesség javu-

lásával, a folyamat következtében hosszú távú szövődmények kialakulása vezetett a páciens látásromlásához. Az OCT-vel igazolható cisztoid makulaödéma kezelése céljából intravitrealis aflibercept injekciót adtunk mindkét szembe (jobb szembe 2021. januárban, bal szembe 2020. novemberben és 2021. májusban). Az intravitrealis injekciókat követően készített makula-OCT-n a makula rétegeinek súlyos dezintegrációja figyelhe-

3. ábra: Makula OCT-felvétel; A: jobb szem cisztoid makulaödéma, B: bal szem cisztoid makulaödémája, valamint kis területű, serosus fovealeválás a tünetek kezdetét követően 5 hónappal készült felvételen



tő meg, 2021 májusában a legjobb korrigált látóélesség jobb szemem 0,4, bal szemem 0,2 (5. ábra). Mindkét szemem másodlagos szürkehá-

lyog alakult ki. Jobb szem phacoe-mulsificatio-ra és hátsó csarnoki műlencse-beültetésére 2021 januárjában került sor.

Megbeszélés

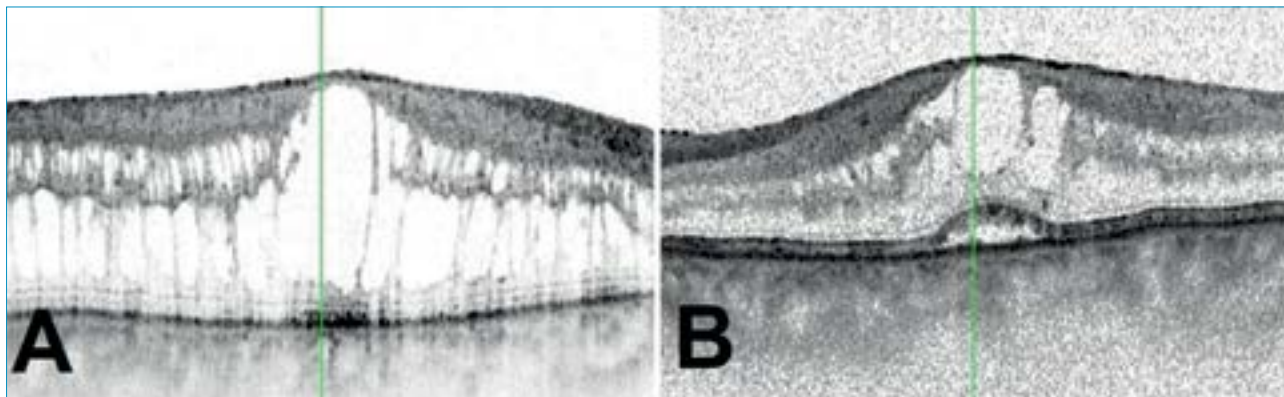
A CMV jellemzően egy opportunistakórokozó, ami többségében immunszupprimált egyéneknél okoz manifest fertőzést, de egészséges egyéneket is megbetegíthet (1, 2). Immunkompetens személyeknél a krónikus idiopátiás rekurrens elülső uveitis háttérében állhat CMV, amelyről döntően ázsiai szerzők számolnak be (3). Az egyik legveszélyesebb CMV okozta szemészeti kórkép a CMV-retinitis, amely látásvesztéshez vezethet a retina minden rétegére kiterjedő gyulladás, vérzés majd következményes retinaleválás folyamán (4).

A CMV a herpeszvírusok családjába tartozik, és a herpeszvírusokra jellemzően az elsődleges fertőzést követően élethosszig perzisztál a szervezetben, elsősorban a perifériás leukocitákban és a csontvelőben, ugyanakkor a vérből nem kimutatható (5). A CMV vélhetően a CD34+ progenitor sejtekben perzisztál, de helyileg is leírtak latenciát a tüdőben, agyban, nyálmirigyekben, szemben, ahonnan esetleges reaktivációkor képes keringésbe kerülni (6, 7, 8). A CMV reaktivációját a CD4+ és CD8+

4. ábra: Kék autofluoreszcens felvétel (BAF). A: a jobb szemfenék látható; az alsó-nasalis retinárészekben hipoauto-fluoreszcencia, a széleken hiperauto-fluoreszcenciával; B: a bal szemfenék látható; itt a felső-nasalis retinán látható a nasalis és alsó retinafelet érintő kiterjedt foltos hipoautofluoreszcencia. A gyulladás során kialakult retinakárosodásra utal



5. ábra: Makula OCT-felvétel a makulaszerkezet súlyos dezintegrációjáról, anti-VEGF-kezelés után; A: jobb szemén cisztoid makulaödéma az anti-VEGF-injekció beadását követően 4 hónappal, B: bal szemén cisztoid makulaödéma kis területű, serosus fovealeválással az anti-VEGF-injekció beadását követően 5 hónappal



T-sejtek képesek kivédeni, azonban az immundeficiens állapotokban ez a védekezés nem működik megfelelően (9). A herpesvíruscsaládon belül a CMV a legnagyobb méretű, duplaszálú DNS-vírus, proteinkapszidja és kettős lipidburka teszi lehetővé a gazdasejtbe való invázióját (10). A CMV-infekció lehetséges intrauterin fertőzés formájában, perinatalisan anyatejjel vagy genitális váladékkal, postnatalisan testnedvekkel, vérrel, nyálal, ondóval, valamint szív-, tüdő-, csontvelő-transzplantációjával (11). Az átlagpopuláció mintegy 83%-a CMV-re nézve szeropozitív (11), Magyarországon ez mintegy 86%-ra tehető (12). Az egészséges felnőtt populációban ritka a szeropozitivitás melletti vírusfertőzés, mivel megfelelő immunstátusz mellett elhanyagolható mértékű a reaktiváció, ugyanakkor az immunrendszer legyengülésekor képes reaktiválódni (13). Az idősebb populációban, illetve immunszupprimált állapotban a CMV megjelenhet a testnedvekben (14). Valószínűsíthető, hogy a szem hematogén úton történő fertőzése is immunszupprimált státuszhoz kapcsolódik, amely a disszemináció hatására okoz retinitist (15). A szem aktív CMV-fertőzése az érhálózat endothelsejtjeit, valamint a retina pigmentepithelsejtjeit érinti (15), így alakul ki a vírusretinitis klinikai képe. Immunledált pácienseknél a

CMV-fertőzés a gasztrointesztinális traktust is érintheti. A gasztrointesztinális szöveti invazív (TI-GI) CMV a komorbiditással is rendelkező immunszupprimált betegeket érintő kórkép, amely kialakulási helye leggyakrabban (94%) a colon (16). Bemutatott páciensnél 2019 augusztusában eltávolított coecumtumor kórszövettana a vastagbél CMV-asszociált elváltozását támasztotta alá.

A HAART (highly active antiretroviral therapy) éra előtt a CMV-retinitis elsősorban, mint HIV-pozitív betegekben kialakuló leggyakoribb opportunista szemészeti infekció, és AIDS-ben a látásvesztés leggyakoribb okaként volt ismert világszerte (17). Kockázat szempontjából a $200/\text{mm}^3$ alatti CD4+ sejt-szám, az alacsony CD8+ sejt-szám, illetve a már meglévő HIV okozta (nem infekatív) retinopathia hajlamosító tényezők a CMV retinitis kialakulásában. A HIV-retinopathia nem infekatív microangiopathia, amelyet a szemfenéken megjelenő cotton-wool gócok, intraretinális vérzések, mikroaneurizmák és exsudatumok megjelenése jellemez. Az állapot fennállásakor annak rendszeres kontrollja javasolt a vele esetlegesen szövődő CMV-retinitis korai diagnosztikája céljából (18).

Nem HIV-hez asszociált CMV-retinitis kialakulhat az immunszupp-

resszió különböző formáiban. Ezekhez tartozik a szolid szerv-, csontvelő- és haemopoeticus őssejt-transzplantáció, vese-, szív-, tüdő-transzplantáció. Ezek kapcsán írtak már le CMV-retinitist, amelynek oka az allograft által okozott primer CMV-infekció vagy a transzplantáció miatt alkalmazott immunszuppresszió okozta reaktiváció (19). Limfoproliferatív betegség miatt autológ őssejt-transzplantációban részesült betegek vérplazmáját valós idejű PCR-rel vizsgálva a CMV-pozitivitás kétszeres gyakorisággal fordult elő a transzplantált betegcsoportban, azonban 68%-ukban a reaktiváció tünetmentes volt és spontán oldódott. Rutinszerű CMV-monitorozást nem tartanak szükségesnek autológ őssejt-transzplantáció után, azonban jól meghatározott betegcsoportban lehetséges a reaktiváció korai észlelése, korai kezelése, ezáltal a mortalitás csökkentése (20). A vérképzőszervi daganatokban az immunszupprimált státuszt maga az alapbetegség okozza, ennek része a csökkent T-sejt-szám (21).

Leukémiás és lymphomás intraocularis infiltráció differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent CMV-retinitisben, ezekben az esetekben mindenképp intraocularis mintavételre van szükség (22). Az alacsony hemoglobinkoncentráció is hozzájárul a CMV-retinitis kiala-

kulási kockázatához (25). Helyileg adott periocularis vagy intraocularis szteroidadást követően is írtak le CMV-retinitist immunkompetens személyek esetében (23). Szisztémás kortikoszteroid-terápia vagy a szteroidot kiváltó immunszuppresszív szerek mellett is kialakulhat CMV-retinitis (24).

A CMV-retinitis – nem HIV és HIV-asszociált esetekben egyaránt – a betegek mintegy felében tünetmentesen alakul ki, az esetek másik felénél látásromlás, úszkáló homályok, szikralátás és látótérkiesés jellemzi (25). A retinitis súlyosbodásával a makula és a látóideg is érintetté válik (26, 27). Felnőtteknél a CMV-retinitis 85%-ban a retina perifériáján jelenik meg, az izolált makulaérintettség ritka (5%). Gyermekeknél a makula gyakrabban érintett (28). Háromféle klinikai megjelenése lehet a CMV-retinitisnek. Első esetben főként a retina perifériáján alakulnak ki fehér színű, granulált, nekrotikus retinaterületek, kevés vérzéssel vagy anélkül. A második, fulmináns formát teljes vastagságú sárgásfehér léziók jellemzik, amelyeket szektorszerűen, perivaszkulárisan retinavérzések öveznek („cottage cheese and ketchup” vagy „pizza pie” fundusképek is nevezik). A harmadik megjelenési forma „fagyott ág” rajzolatú érgyulladás („frosted branch angiitis”). HIV-vel szövődött CMV-retinitis esetén az érgyulladás jellegzetesen periphlebitis formájában alakul ki (29), bemutatott esetünkben ettől eltérően a nagy artériák gyulladása látható (1–2. ábra).

Legjellegzetesebb a CMV-retinitisben a léziókat övező elmosott szélű fehéres határ, amelyet a retinalis ödéma és nekrosis okoz (30). Ez az utóbbi fehér elmosott terület az immunstátusznak megfelelően különböző nagyságú lehet. A folyamat progressziójának következtében a retina atrofíássá válik, retinaszakadás alakulhat ki, és retinaleválás következhet be. Bár a CMV döntően a hátsó szegmentumot érinti, réslámpával megfigyeltek csillag alakú, cornealis depozitumokat is.

Immunkompetens személyeknél a CMV okozója lehet elülső uveitisnek, ekkor a csillag alakú cornealis depozitumok és az elülső szemcsarnok gyulladása jellemző, retinitis nem alakul ki (31).

A CMV-retinitis diagnózisa döntően a klinikai jeleken alapul. Pupillatágítás mellett a retinitis jelei jellegzetesek. A klinikai jeleken túl az SD-OCT (spektrál-domain optikai koherencia tomográfia) és a fundus autofluoreszcencia hozzájárulnak a CMV-retinitis diagnózisához, a retina mikroszerkezetbeli változásainak követéséhez (32). Aktív CMV-retinitisben a leggyakoribb, OCT-vel látható jelek a premakuláris üvegtest enyhe beszűrtisége, epiretinalis membránképződés és a makulaödémája (33). Nem HIV-fertőzött immunszupprimált betegeknél kialakuló CMV-retinitisben – eltérően a HIV-nél látott serosus exsudatív makulafolyamattól – előfordulhat a cisztoid makulaödéma, amely bemutatott esetünkben is megfigyelhető volt (33).

A CMV-retinitis klasszifikációjának kritériumait gépi tanulás módszerével határozta meg 2021-ben a SUN-munkacsoport. Eszerint a CMV-retinitis klasszifikációjához szükséges három kritérium: a nekrotizáló retinitis, amely elmosott szélű a számos kisebb szatellita lézió jelenléte miatt; a gyengült szisztémás immunstátusz; valamint vagy a jellegzetes klinikai kép vagy az intraocularis minta PCR-pozitivitása (34). A csarnokvízből vagy az üvegtestből vett minta PCR-vizsgálata a differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő esetekben jelent segítséget, leginkább a CMV, Herpes simplex, Varicella zoster, Toxoplasma elkülönítését teszi lehetővé. A CMV kimutatása fehérvérsejtekből is lehetséges manifeszt kórkép esetén, azonban ennek pozitivitásáig akár hetek is eltelhetnek (35). A CMV-antigén a szérumban a fertőzést követően akár hónapokig is kimutatható lehet (35).

Aktív CMV-retinitis esetén nagy dózisú szisztémás antivirális kezelés bevezetése szükséges. Kezdet-

ben 14-21 napon keresztül, majd a betegség lefolyásának függvényében alacsonyabb dózisban. A léziók elhelyezkedése meghatározza a kezelést is. Azokban a betegekben, ahol nincs közvetlenül látást fenyegető lézió, elegendő a szisztémás kezelés szoros obszervációval. Látást fenyegető esetekben az azonnali intravitrealis kezelés is szóba jön. Önmagában az intravitrealis kezelés nem elégséges, rövid távon a szisztémás kezelés kiegészítője lehet. A CMV-retinitis kezelésében alkalmazható gyógyszerek a valganciklovir, ganciklovir, foscarnet, cidofovir (monofoszfát nukleotid analóg), a legfontosabb tudnivalókat 2. táblázatban foglaltuk össze. Az aciklovir CMV kezelésére nem alkalmazható, mivel a gyógyszernek specifikus foszforiláción kell átesnie ahhoz, hogy hatással legyen a vírusra. A ganciklovir volt az elsőként alkalmazott gyógyszer CMV-retinitisre, azonban szájon át nem hasznosul (36). Per os valganciklovir adható, amely a szervezeten belül alakul át ganciklovirrre (37). A ganciklovirrel és valganciklovirrel szemben hosszú távú alkalmazás mellett rezisztencia alakulhat ki, amelynek oka a vírus mutálódása (38). Intravitrealisan az FDA által elfogadott fomivirsen adható, off-label alkalmazásként szóba jön még intravitrealisan ganciklovir, foscarnet és cidofovir adása is. Intravitrealis fomivirsen javasolt azon esetekben, amelyek a többi elérhető vírusellenes szerre nem reagálnak (39).

HIV és nem-HIV okozta CMV-retinitisben egyaránt a retinalis beszűrődések felszívódása, illetve a helyükön kialakuló atrófia jelzik a folyamat gyógyulását, a CMV inaktivitását. Fennálló immunszuppresszív kezelés mellett a folyamat gyógyulását követően is szoros követés javasolt, az esetlegesen kialakuló reaktiváció felismerésére (40). Bemutatott esetünk példa a gyógyult CMV-retinitist követően is fellépő, rendkívül nehezen kezelhető szövődmények következtében kialakuló maradandó, súlyos látásromlásra.

2. táblázat: CMV-fertőzésben alkalmazott antivirális szerek

Vírusellenes szerek	Adási mód	Magyarországon forgalmazott gyári készítmény	Kezdeti adagolása CMV-retinitisben	Fenntartó dózisa
Valganciclovir	per os	Valcyte, Valdamin	per os napi 2×900 mg 21 napon át	napi 1×900 mg
Ganciclovir	intravénás	Cymevene	intravénásan napi 2×5 mg/ tskg 14-21 napon át	intravénásan napi 1×5 mg/ kg vagy napi 1×6 mg/kg a hét 5 napján
	intravitrealis		hetente 2-3×0,2-2 mg/ 0,05 ml	hetente 2-3× ismételhető
Foscarnet	intravénás	Foscavir	napi 4×60 mg/kg hetente	90-120 mg/tskg/nap
	intravitrealis		hetente 2-3× 1,2 mg/ 0,05 ml vagy 2,4 mg/0,1 ml	hetente ismételhető
Cdofovir	intravénás	Vistide Emtricitabine/ Tenofovir-Disoproxil Sandoz Emtricitabine/ Tenofovir-Disoproxil Teva	hetente 2 héten át 5 mg/kg	5 mg/kg 2-3 hetente
	intravitrealis		20 µg	5-6 hetente ismételhető
Fomivirsen	intravitrealis		két hét különbséggel 2×300 µg	4 hetente ismételhető

Forrás: American Academy of Ophthalmology

<https://www.aao.org/focalpointssnipdetail.aspx?id=8f182331-5b2e-4199-a851-a682b283222c>

Következtetések

A CMV az opportunista fertőzések jelentős hányadában részt vevő kórokozó. Az egyik legveszélyesebb, immunszupprimált egyéneket fenyegető CMV-okozta kórkép a CMV-retinitis, amely látásvesztéshez vezethet. Ismert immunszupprimált állapoton kívül minden CMV-okozta fertőzés esetében gondolnunk kell HIV-fertőzésre, mivel a CMV jellegzetes kísérő kórokozó a manifest AIDS tünetegyüttesben (41).

Immunszupprimált állapot kialakulhat a HIV-fertőzésen kívül szervtranszplantáció, hematológiai daganat, immunszuppresszív gyógyszeres kezelés következtében (42). Hematológiai betegség és a következményes immunszuppresszív terápiát követően alakult ki kétoldali CMV-retinitis esetünkben bemutatott nőbetegnél. Az említett csoportokban tekintettel a folyamat sokszor tünetszegény megjelenésére, javasolt rendszeres szemészeti kontroll elvégzése a

kórkép korai felismerése és az időben megkezdett vírusellenes kezelés céljából.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

- Spaide RF, Gaissinger A, Podhorzer JR. Risk factors for cotton-wool spots and for cytomegalovirus retinitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology* 1995; 102: 1860–1864. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30783-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30783-x)
- lu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong YL, Wong IY. Long-term Follow-up of Cytomegalovirus Retinitis in Non-HIV Immunocompromised Patients: Clinical Features and Visual Prognosis. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.015>
- Kongyai N, Sirirungsri W, Pathanapitoon K, et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. *Eye (Lond)* 2012; 26(4): 529–534. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.363>
- Song MK, Karavellas MP, MacDonald JC, Plummer DJ, Freeman WR. Characterization of reactivation of cytomegalovirus retinitis in patients healed after treatment with highly active antiretroviral therapy. *Retina* 2000; 20: 151–155.
- Jean Beltran PM, Cristea IM. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: Lessons from proteomics. *Expert Rev. Proteomics* 2014; 11: 697–711. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.971116>
- Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1671–1675. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.794207>
- Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995; 172: 527–531. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.2.527>
- Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, Sotozono C, Inatomi T, Mochida C, Kinoshita S. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 564–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.09.021>
- Howard RJ, Najarian JS. Cytomegalovirus-induced immune suppression.

- I. Humoral immunity. *Clin Exp Immunol* 1974; 18: 109–118.
10. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Curr. Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 297–313. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_17
11. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; 29: e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
12. Varga M, Görög D, Kári D, Környei E, KisÉ, Túrnay HJ, Jankovics I, Péter A, Toronyi É, Sárvary E, Fazakas J, Reusz G. Cytomegalovirus seroprevalence among solid organ donors in Hungary: correlations with age, gender, and blood group. *Transplant Proc* 2011 May; 43(4): 1233–5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.067>
13. Bosamiya SS. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 476–479. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.87114>
14. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734–739. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709113371102>
15. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. *Eye (Lond.)* 2012; 26: 237–240.
16. Patra S, Samal SC, Chacko A, Vadakenadail I, MMM M. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999; 14(10): 973–976. 2. táblázat: CMV-fertőzésben alkalmazott antivirális szerek. Forrás: American Academy of Ophthalmology <https://www.aao.org/focalpointssnippetdetail.aspx?id=8f182331-5b2e-4199-a851-a682b283222c> <https://doi.org/10.1038/eye.2011.327>
17. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R. Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. *Ophthalmology* 2015; 122: 1452–1463. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.033>
18. Spaide RF, Gaissinger A, Podhorzer JR. Risk factors for cotton-wool spots and for cytomegalovirus retinitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology* 1995; 102: 1860–1864. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30783-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30783-x)
19. Cadogan M, Dagleish AG. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 675–684. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70205-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70205-6)
20. Piukovics K, Terhes G, Bereczki Á, Borbényi Z, Gurbity Pálfi T, Kóvári B, Urbán E. Monitoring cytomegalovirus infection and reactivation using quantitative real-time polymerase chain reaction in patients with haematological malignancies during chemotherapy and after autologous stem cell transplantation. *Orv Hetil* 2016 Aug; 157(35): 1403–9. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30516>
21. Miao H, Tao Y, Jiang YR, Li XX. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Jul; 251(7): 1829v33. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2368-6>
22. Derzko-Dzulynsky LA, Berger AR, Berinstein NL. Cytomegalovirus retinitis and low-grade non-Hodgkin's lymphoma: Case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998; 57: 228–232. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8652\(199803\)57:3<228::aid-ajh9>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199803)57:3<228::aid-ajh9>3.0.co;2-x)
23. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, Diaz-Mitoma F. Laboratory-based risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 733–745. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(04\)80067-x](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(04)80067-x)
24. Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, Aouizerate F, Korobelnik JF. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: Report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 681–683. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00915.x>
25. Kulshrestha MK, Goble RR, Murray PI. Cytomegalovirus retinitis associated with long term oral corticosteroid use. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 849–850. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.9.849-a>
26. Lai TY, Wong RL, Luk FO, Chow VW, Chan CK, Lam DS. Ophthalmic manifestations and risk factors for mortality of HIV patients in the post-highly active anti-retroviral therapy era. *Clin Exp Ophthalmol* 2011; 39: 99–104. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02400.x>
27. Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, Freeman WR. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 575–582. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71453-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71453-9)
28. Wei LL, Park SS, Skiest DJ. Prevalence of visual symptoms among patients with newly diagnosed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2002; 22: 278–282. <https://doi.org/10.1097/00006982-200206000-00004>
29. Wren SM, Fielder AR, Bethell D, Lyall EG, Tudor-Williams G, Cocker KD, Mitchell SM. Cytomegalovirus Retinitis in infancy. *Eye (Lond.)* 2004; 18: 389–392. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700696>
30. Rabb MF, Jampol LM, Fish RH, Campo RV, Sobol WM, Becker NM. Retinal periphlebitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with cytomegalovirus retinitis mimics acute frosted retinal periphlebitis. *Arch Ophthalmol* 1992 Sep; 110(9): 1257–60. <https://doi.org/10.1001/archoph.1992.01080210075028>
31. Geng S, Ye JJ, Zhao JL, Li TS, Han Y. Cytomegalovirus retinitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Chin Med J (Engl.)* 2011; 124: 1134–1138.
32. Walter KA, Coulter VL, Palay DA, Taravella MJ, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Corneal endothelial deposits in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 391–396. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70435-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70435-0)
33. Gupta MP, Patel S, Orlin A, Marlow E, Chee RI, Nadelmann J, Chan RVP, D'Amico DJ, Kiss S. Spectral domain optical coherence tomography findings in macula-involving cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2018 May; 38(5): 1000–1010. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001644>
34. Maguire AM, Nichols CW, Crooks GW. Visual loss in cytomegalovirus retinitis caused by cystoid macular edema in patients without the acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1996 Apr; 103(4): 601–5. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30646-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30646-5)
35. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Cytomegalovirus Retinitis. *Am J Ophthalmol* 2021 Aug; 228: 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.051>
36. Drenaggi D, Pauri P, Sigismondi C, Nuzzo MM, Mariwan I, Schimizzi AM, Cerioni O, Bugia M, Scalise G. Observations about the treatment of Cytomegalovirus retinitis in patients with HIV infection using Ganciclovir and Foscarnet. *InfezMed* 1998; 6: 148–152.
37. Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: An update on recent patents. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov* 2012; 7: 8–18. <https://doi.org/10.2174/157489112799829765>
38. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, Robinson CA, Stempien MJ. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119–1126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011759>
39. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 689–712. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-10>
40. Roehr B. Fomivirsen approved for CMV retinitis. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998 Oct; 4(10): 14–6.
41. Lu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong YL, Wong IY. Long-term Follow-up of Cytomegalovirus Retinitis in Non-HIV Immunocompromised Patients: Clinical Features and Visual Prognosis. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.015>
42. Kim DY, Jo J, Joe SG, Kim JG, Yoon YH, Lee JY. Comparison of Visual Prognosis and Clinical Features of Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Patients. *Retina* 2017; 37: 376–381. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001144>

Immunfluoreszcens vizsgálatok hegesedő kötőhártya-gyulladásokban

BAKOS NOÉMI VI. ÉVES ORVOSTANHALLGATÓ, FODOR ESZTER DR.

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

Célkitűzés: Krónikus, hegesedő kötőhártya-gyulladás miatt gondozott betegcsoportban elvégzett immunfluoreszcens vizsgálatok eredményének felmérése.

Betegek és módszerek: 23 krónikus, hegesedő kötőhártya-gyulladással jelentkező beteg immunfluoreszcens vizsgálatának eredménye került áttekintésre retrospektív módon. A betegeknél minden esetben direkt immunfluoreszcens vizsgálat (DIF) történt kötőhártyamintából. 11 esetben indirekt immunfluoreszcens vizsgálat, egy esetben pedig salt-split-skin vizsgálat is történt.

Eredmények: A 23 betegen 30 alkalommal elvégzett DIF-tesztből 16 volt pozitív (53,3%). Ebből 13 esetben nyálkahártya pemphigoid (OcMMP) igazolódott, 4 esetben egyéb oculodermális kórkép (pemphigus vulgaris, paraneoplasias-pemphigoid, bullosus pemphigoid és lineáris IgA-betegség). 14 esetben a mintában körjelző eltérés nem igazolódott. Az OcMMP-s betegek DIF-vizsgálata során lineáris IgG-lerakódás fordult elő a leggyakrabban (100%). Az IIF-teszt 11 esetben került elvégzésre és 4 esetben lett pozitív (36,4%).

Megbeszélés: A DIF alacsony szenzitivitása és specifitása nem teszi lehetővé, hogy csupán DIF-teszt alapján megállapítsuk vagy kizárjuk az OcMMP-t, ugyanakkor közelebb visz a diagnózishoz és a megfelelő terápia kiválasztásához, ezért krónikus, hegesedéssel járó kötőhártya-gyulladásban mindenképp ajánlott a DIF elvégzése a terápia beállítása előtt. Kiegészítő diagnosztikus vizsgálatként az IIF-vizsgálatot is érdemes elvégezni.

Immunofluorescence testing in cicatrizing conjunctivitis

Objectives: The aim of the research is to assess the results of immunofluorescence tests carried out in the group of patients with cicatrizing conjunctivitis.

Materials and methods: Immunofluorescence test results of 23 patients with cicatrizing conjunctivitis were reviewed retrospectively. In all cases, patients underwent direct immunofluorescence testing from a conjunctival sample. Indirect immunofluorescence tests were performed in 11 cases, and salt-split-skin test was done in one case.

Results: The DIF test was performed 30 times in 23 patients and tested positive 16 times (53.3%). In 13 cases, mucous membrane pemphigoid was confirmed (OcMMP). In 4 cases, another oculodermmal disease was diagnosed (pemphigus vulgaris, paraneoplastic pemphigoid, bullous pemphigoid, linear IgA disease). In 14 cases, no pathological difference was confirmed in the sample. In OcMMP patients, linear IgG deposition occurred most frequently (100%) in DIF tests. The IIF test was carried out in 11 cases and tested positive in 4 cases (36.4%).

Conclusion: However, the low sensitivity and specificity of DIF does not enable us either the diagnosis or the exclusion of OcMMP based on a sole DIF test, but it brings the diagnosis and the right therapy up. Therefore, it is highly recommended to perform DIF in chronic conjunctivitis prior a commencing therapy. As an additional diagnostic test, the IIF test should also be performed.

KULCSSZAVAK

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

KEYWORDS

ocular mucous membrane pemphigoid, blistering autoimmune disease, cicatrizing conjunctivitis, immunofluorescence, serology

Bevezetés

Az ocularis mucosus membrán pemphigoid (OcMMP) autoimmun betegség, amely a hegesedéssel járó kötőhártya-gyulladások közé tartozik. Az OcMMP a mucosus membrán pemphigoid (MMP) csoport tagja. Az MMP-n belül különböző altípusokat különítünk el a nyálkahártya-érintettség alapján. Érintheti az orális mucosát, az ocularis mucosát, a laryngealis mucosát, az oesophagealis mucosát, a trachealis mucosát, illetve a genitális és urogenitális mucosát. Előfordulhat monosite (egy terület), illetve multisite (több terület) érintettség is (16).

Az OcMMP incidenciája körülbelül 0,7-0,8/millió lakos/év (16). Az átlagéletkor a diagnózisakor 60,4–68,2 év. Az átlagos idő az első tünetektől a diagnózis megszületéséig 225 nap és 6,4 év között változik (16).

A fő antigének, amelyek kiváltják az immunválaszt a bazális membrán zónában találhatóak: $\alpha 6$ -integrin, $\beta 4$ -integrin, laminin 332, VII-es kollagén, BP180, BP230 (16). Az OcMMP immunpatológiai előrehaladása három elkülöníthető fázisból áll:

- a sérülés fázisa,
- az akut gyulladás és
- sejtosztódás fázisa, illetve a fibrózis fázisa (10).

Klinikailag gyakran nem specifikus krónikus kötőhártya-gyulladással kezdődik. Előrehaladott stádiumban már nem a gyulladásos tünetek dominálnak, hanem a kötőhártya hegesedése és ennek a következményei: entrópium, canthus elsimulása, fornixrövidülés, symblepharon, ankyloblepharon, trichiasis, következményes látásromlással és akár vaksággal (16).

A diagnosztika a mai napig nem könnyű feladat. Klinikailag sok hasonló oculodermális kórkép létezik (lineáris IgA-szindróma, pemphigus vulgaris, paraneoplasias pemphigoid stb.) (1. ábra), és a mindennapi gyakorlatban elérhető diagnosztikai vizsgálatok szenzitivitása nem elég magas. A diagnosztikus késedelem miatt késve kapják meg a betegek a megfelelő terápiát, emiatt súlyosabb stádiumban kerülhetnek először el-

látásra (7). A pontosabb és gyorsabb diagnosztikához hozzájárul az alapos anamnéziselevétel, klinikai vizsgálat, szerológia, immunfluoreszcens vizsgálatok elvégzése, esetleg ABC immunhisztokémiai analízis és autoantitest-detektálás (17, 1). A direkt immunfluoreszcencia-vizsgálat (DIF) napjainkban az elsőként ajánlott kiegészítő diagnosztikai teszt (17). Ugyanakkor alacsony specificitása és szenzitivitása nem teszi lehetővé, hogy csupán DIF-teszt alapján megállapítsuk vagy kizárjuk az OcMMP-t (12). Az indirekt immunfluoreszcens vizsgálat ritkábban pozitív, mint a DIF-vizsgálat, ugyanakkor pozitivitás esetén felállítható a diagnózis, ezért kiegészítő vizsgálatként érdemes elvégezni (5, 17).

Célkitűzés

Jelen kutatás célja az intézetünkben hegesedő kötőhártya-gyulladás miatt gondozott betegcsoportokban elvégzett immunfluoreszcens diagnosztikai vizsgálatok eredményeinek felmérése.

Anyagok és módszerek

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának beteganyagából 23 beteg adatait vizsgáltuk 2008 márciusától napjainkig retrospektív módon, azonos feltételek szerint, akik diagnosztikus célból nyálkahártya-biopszián (kötőhártya alsó áthajlás, szájnálkahártya) estek át hegesedő kötőhártya-gyulladás miatt.

Rögzítettük a nemek és az életkor megoszlását a biopszia idejében, valamint a betegség által érintett extraocularis nyálkahártya és bőr érintettségét. Összegyűjtöttük a direkt immunfluoreszcens vizsgálatok, az indirekt immunfluoreszcens vizsgálatok és amennyiben SSST is készült, annak eredményeit. Az adatok gyűjtésére az e-MedSolution rendszert használtuk. A réslámpás képeket a Szemészeti Klinika készítette és szolgáltatta. A DIF-tesztek

a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Immunfluoreszcencia laboratóriumában kerültek kiértékelésre. Az indirekt immunfluoreszcens vizsgálatok majomnyelcső-szöveten készültek és szintén Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Immunfluoreszcencia laboratóriuma értékelte ki őket.

Biopsziafeldolgozás és analízis

Direkt immunfluoreszcens vizsgálat

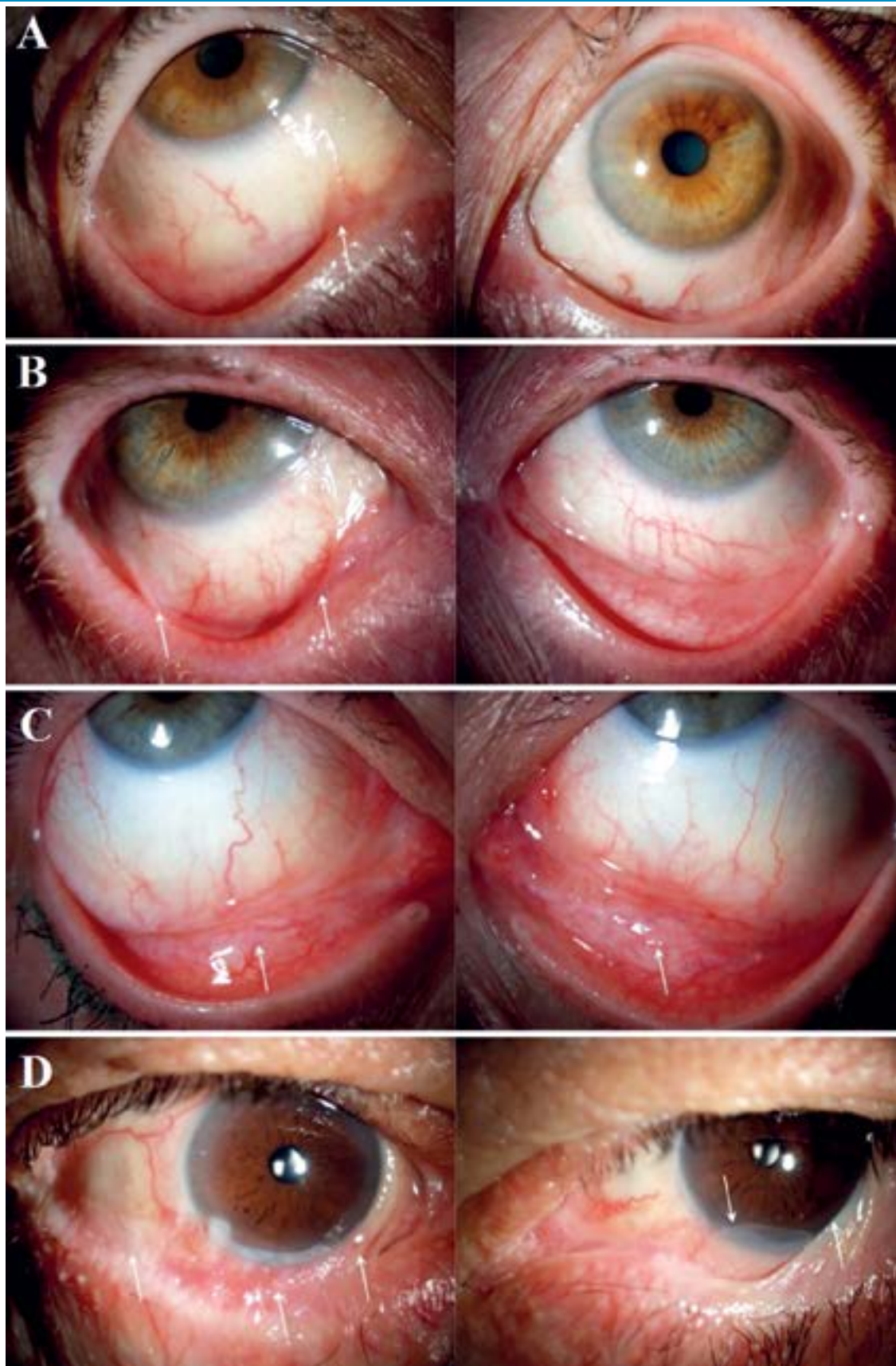
A mintavételt a betegek előzetes tájékoztatása után, a beleegyező nyilatkozat aláírását követően végeztük, a Helsinki Deklarációnak megfelelően. Felszíni érzéstelenítés (Novesine 0,4%-os szemcsepp, Oxibuprocain, Novartis) és subconjunctivális lidocain (20 mg/ml, EGIS) injekció után minden esetben az alsó áthajlás hegmentes részéből történt a kötőhártya-mintavétel.

A mintát a feldolgozásig PBS (pH=7,4) transzportfolyadékban tároltuk 4 °C-on, maximum 24-48 óráig. Az immunológiai laboratóriumban a mintákat –20 °C-on kriogélbe (cryomatrix) ágyasztuk. Feldolgozáskor az előkészített mintát 3 oldalról körbevágták és leválasztották a tárgylemezről, alumíniumlapra ragasztották, rögzítették a cryotome-ban, majd 8 db, 2-10 mikrométer vastag szeletet vágtak –20 °C-on. Két-két metszet került egy tárgylemezre. Szárítás és jelölés után FITC-vel konjugált, nyúlban termelt humán IgA, IgG, IgM, C3 (kötőhártyaminta esetén IgG4 is) ellenes antitestekkel inkubálták 30 percig, sötétben, szobahőmérsékleten. PBS-es mosás után 1:1 arányú glicerines PBS-t cseppentettek a metszetre, majd ráhelyezték a fedőlemezt. Ezután mikroszkóp alatt kiértékelték a mintákat.

Indirekt immunfluoreszcens vizsgálat

A betegtől vett 2-5 ml teljes vérminta centrifugálása után a savót használták fel a vizsgálatához, hogy

1. ábra: Réslámpás képek. A: OcMMP-s beteg; B: OcMMP; C: Pemphigus vulgaris; D: Lineáris IgA-dermatosis. A réslámpás képeken megfigyelhető a különböző oculoder-malis kórképek nagymértékű hasonlósága, ezért is fontosak a kiegészítő vizsgálatok



azonosítsák a keringő antitesteket. Antigén-szubsztrátnak majomoesophagust használtak. Első lépésben a szubsztrátokat elárasztották 30 mikroliter 0,1-es és 0,01-os higítású savóval, majd 30 percig inkubálták páraaknában szobahőmérsékleten, majd kétszer 10 percig leöblítették PBS-sel (TWEEN20). Ezt követően a mintát 30 percig, sötétben, szobahőmérsékleten inkubálták 30 mikroliter FITC-hez kötött másodlagos antitesttel (IgG). Ezután a szöveteket még kétszer

lemosták 10 percig PBS-sel (TWEEN20), végül glicerines fedőréteg és fedőlemez került a mintákra, és mikroszkóp alatt kiértékelésre kerültek.

Salt-split skin technika

A vizsgálathoz majombőr-mintát használtunk, egy éjszakára 1M NaCl-oldatba áztattuk. A direkt immunfluoreszcens vizsgálat során a mintákat humán IgA-, IgG-, IgM-immunglobulin és C3-komp-

lement elleni savóval reagáltattuk, amely antitestek FITC-hez voltak konjugálva.

A minta negatív amennyiben nem látunk festődést egyetlen antiszérum esetén sem, pozitív, amennyiben festődést látunk bármelyik antiszérum hozzáadása után. Előfordulhat lineáris festődés a BMZ-ben, intercelluláris festődés, „shaggy” festődés, szemcsés festődés, vaszkuláris festődés és egyéb. A festődésmintázat és a lerakódás segít a diagnózis felállításában.

1. táblázat: A kutatás eredményei táblázatban összefoglalva. DIF- és IIF-vizsgálatoknál (-) jel a negativitást jelenti. Szemműtét és glaukóma esetén (+) jel a betegség fennállását jelenti

	Sorszám	Nem	Kor	DIF	IIF	Extraocularis érintettség	Szem-műtét	Glaukóma
OcMMP	1.	F	49	C3, IgG		száj		
	2.	N	80	IgG, IgA	-	száj, gége, bél		
	3.	F	73	C3, IgA, IgG				
	4.	N	59	C3, IgG	-	száj, orr, bőr		
	5.	F	66	C3, IgG				+
	6.	N	89	C3, IgG	IgG	bőr		
	7.	F	51	IgG				
	8.	N	86	IgG			+	
	9.	F	68	C3, IgA, IgG				
	10.	N	65	IgG				
	11.	F	79	C3, IgA, IgG	-	száj, garat, íny, bőr		+
	12.	N	84	C3, IgG, IgG4, IgA	-	száj		
	13.	F	68	C3, IgG, IgG4, IgA		orr		
Egyéb diagnózis	Pemphigus vulgaris	14.	N	67	Intercell. C3, IgG	IgG	száj, íny, garat	
	Paraneoplasias pemphigoid	15.	N	72	-	IgG	orr, száj, bőr	+
	Bullosus pemphigoid	16.	N	75	IgG	IgG	száj	
	Lineáris IgA-dermatosis	17.	F	73	IgA	-	száj, bőr, garat, here	+
Nincs diagnózis		18.	N	73	-		+	
		19.	N	80	-	-	+	+
		20.	N	66	-		+	
		21.	N	78	-		+	+
		22.	N	77	-		+	
		23.	N	64	-			

Eredmények

Kutatási populáció

A 23 fős csoportból 15 nő volt (65,2%) és 8 férfi (34,8%). Az OcMMP-csoportban 6 nő volt (46,2%) és 7 férfi (53,8%). Azok között, akik esetében más diagnózis derült ki, 3 nő és 1 férfi volt. Az egyelőre diagnózis nélküli csoport tagjai (6 eset) mind nők.

A medián életkor a mintavétel idejében 70 év volt (min. 45, max. 85), Az OcMMP-sek körében 61 év (min. 45, max. 85), az egyéb diagnózisú betegek között 71,5 év (min. 60, max. 74) és a nem diagnosztizáltak esetében 73,5 év (min. 64, max. 77). 13 páciens DIF-pozitivitással igazolt OcMMP-s (56,5%), 1 páciens pemphigus vulgaris (4,3%), 1 páciens paraneoplasias pemphigoidos (4,3%), 1 páciens lineáris IgA-dermatosis (4,3%), 6 beteg továbbra is diagnózisra vár (26,1%). Az ocularis MMP-populációból 5 betegnek volt szájnyalak-hártya-érintettség (38,5%), 2-nek orrnyalak-hártya-érintettség (15,4%), 1-1-1-1 betegnek, garat-, íny-, bél-, gége érintettség (7,7-7,7-7,7-7,7%) és 3-nak bőr érintettség (23,1%). A nem OcMMP diagnózisúak közül 4-nek volt szájnyalak-hártya-érintettség, 1-1-1-nek orrnyalak-hártya-, íny- és hereérintettség és 2-nek garat- és bőrérintettség.

Akik esetében még nem született diagnózis semmilyen extraocularis érintettséggel nem rendelke-

nek (1. táblázat és 2. táblázat). 22 betegnek volt kétoldali szemérintettség (95,7%) és egynek féloldali (4,3%).

Direkt immunfluoreszcencia-eredmények

Minden betegnél készült direkt immunfluoreszcens vizsgálat, de 4 esetben ismételt vizsgálatra is szükség volt, 2 esetben kötőhártyából, 1 esetben szájnyalak-hártyából, 1 esetben bőrből történt az ismételt mintavétel. A DIF-teszt összesen 30-szor került elvégzésre és 16-szor lett pozitív (53,3%). Ezek során a C3, IgG, IgA és IgM jelenlétét vizsgálták, egyes minták esetében az IgG4-et is.

Az OcMMP-s betegek tesztjei közül a bazális membrán zónában 13 esetben volt látható lineáris IgG-lerakódás (100%), 9 esetben volt lineáris C3-komplement-lerakódás (69,2%), 6 esetben volt lineáris IgA-lerakódás (46,2%) és 2 esetben volt lineáris IgG4-lerakódás (2. ábra).

A 4 egyéb diagnózist kapott beteg DIF-vizsgálata is mutatott eltéréseket. A pemphigus vulgaris beteg DIF-tesztjén tipikus intercelluláris IgG- és C3-lerakódás figyelhető meg. A paraneoplasias pemphigoidos beteg tesztjén lineáris IgG-lerakódás volt észlelhető a bazális membrán mentén (3. ábra). A bullosus pemphigoidos beteg tesztjén lineáris IgG-lerakódás volt a bazális

membrán zónában. Az IgA-dermatosis-sal rendelkező beteg tesztjén pedig lineáris IgA-lerakódás detektálható szintén a bazális membrán mentén (4. ábra, 1. táblázat, 3. táblázat).

Indirekt immunfluoreszcencia-eredmények

Az IIF-teszt 11 esetben került elvégzésre és 4 esetben lett pozitív (36,4%), 1 esetben OcMMP-s betegnél, 3 esetben nem OcMMP-s betegnél. A 11 teszt 10 beteghez tartozik (1. táblázat és 3. táblázat).

Salt-split skin teszt eredménye

Salt-split skin tesztet 1 esetben végeztünk, a paraneoplasias pemphigoidos beteg esetén. Lineáris epidermalis festődés figyelhető meg rajta (5. ábra).

Megbeszélés, következtetések

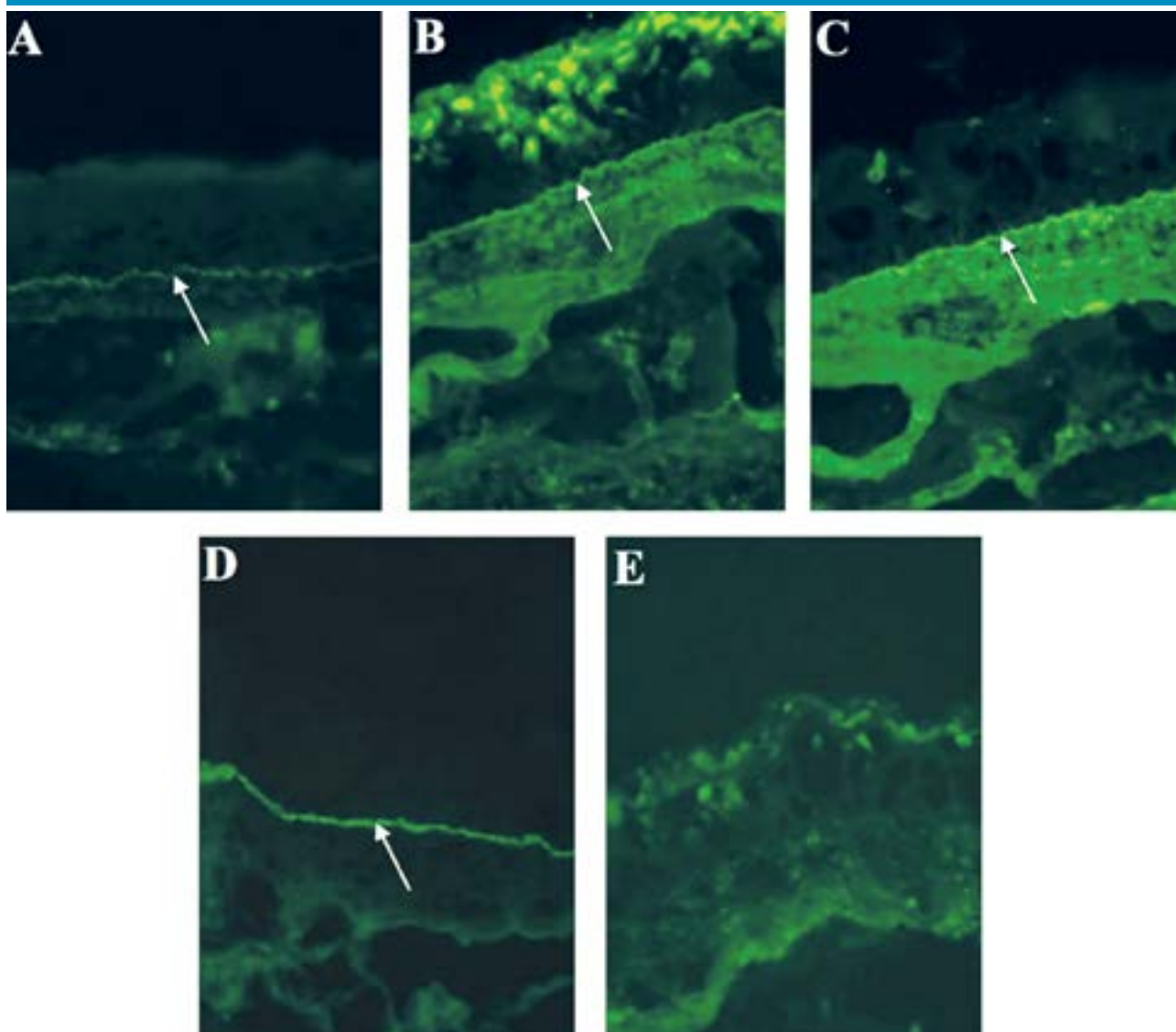
Az OcMMP egy látást veszélyeztető autoimmun betegség, amely hosszú távú szisztémás gyulladás-csökkentő terápiát igényel a progresszió mérséklése céljából. A betegség általában progresszív hegesedő kötőhártya-gyulladásként jelentkezik, és a differenciáldiagnózisa kihívást jelent a szemészek számára. Kötőhártya-biopszia szükséges (annak eredménytelensége esetén szájnyalak-hártya-, esetleg bőrmintavétel) a diagnózis felállításához, továbbá a megfelelő terápia kiválasztásához. A szisztémás terápia számos mellékhatást okozhat, főleg idősebb korosztályban, ezért is ideális a biopszia által bizonyított diagnózis, amely megalapozottabb kezelést tesz lehetővé.

A vizsgálati csoportunkban a férfiak gyakrabban érintettek az OcMMP-ben (53,8%). Radford és munkatársai kutatásában szintén férfi többség volt (58%) (14). Az autoimmun betegségekből viszont általában női túlsúly figyelhető meg (13). Ez a betegség többnyire az idősebb korosztályt érinti (14, 16), ebben

2. táblázat: Nem, kor, extraocularis érintettség és DIF-pozitivitás a vizsgált csoportban

	Összesen (n=23)	Ocularis MMP (n=13)	Egyéb diagnózis (n=4)	Nem diagnosztizált (n=6)
Nem (nő)	15 (65,2%)	6 (46,2%)	3	6
Kor, medián (évek)	70	61	71,5	73,5
Kor, tartomány (évek)	45–85	45–85	60–74	64–77
Extraocularis érintettség, nyálkahártya	10 (43,5%)	6 (46,2%)	4	0
Extraocularis érintettség, bőr	5 (21,7%)	3 (23,1%)	2	0
DIF +	16 (69,6%)	13 (100%)	3	0

2. ábra: OcMMP-s beteg kötőhártyamintájának DIF eredményei. A: C3 jelölés – pozitív, B: IgA jelölés – pozitív, C: IgG jelölés – pozitív, D: IgG4 jelölés – pozitív, E: IgM jelölés – negatív



a kutatásban a medián életkor az OcMMP-diagnózis felállításának idején 61 év volt, az életkori megoszlás pedig 45 és 85 év között változott.

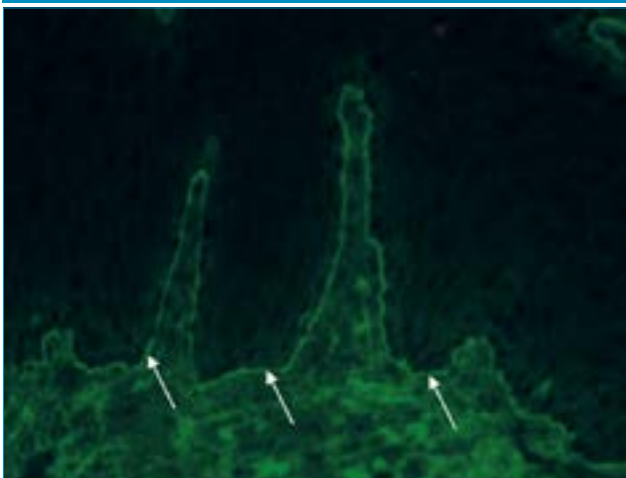
Három csoportra osztottuk a 23 fős betegpopulációt a DIF-vizsgálat eredménye alapján: OcMMP-s betegek; nem OcMMP-s, egyéb oculodermalis kórképben szenvedő betegek; és a vizsgálat idejében definitív diagnózissal nem rendelkező betegek. Ez utóbbi csoportban továbbra is törekszünk diagnosizálásra. A felosztásunk oka az, hogy az OcMMP messze a leggyakoribb szemészeti érintettséggel járó kór-

kép az összes oculodermalis kórkép közül és önmagában is gyakoribb az előfordulása a többi kórképhez képest. Egy beteg mindaddig progresszívnek tekintendő, amíg az ellenkezőjét nem tudtuk igazolni. DIF-negativitás esetén ismételjük a mintavételt kötőhártyából. További negativitás esetén ismételjük szájnálkahártyából. Ha ez sem vezet eredményre, elvégezzük az IIF- és SSST-vizsgálatokat (17).

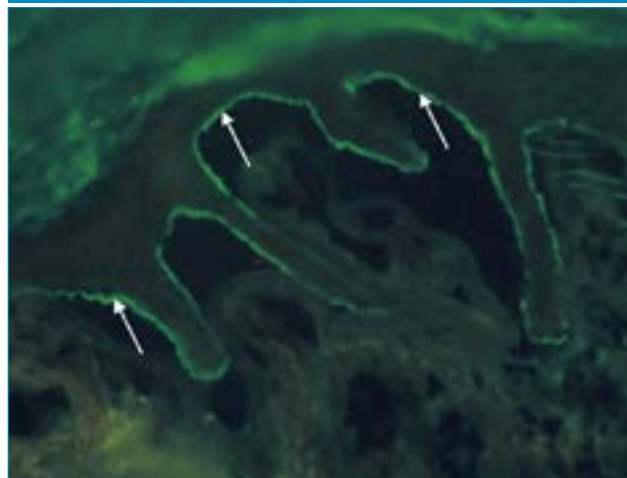
Ebből a betegcsoportból, 23 esetből 13 betegnél lett OcMMP a végső diagnózis (56,5%), tehát a hegesedő kötőhártya-gyulladásért nagy százalékban az OcMMP tehető felelőssé.

A direkt immunfluoreszcencia-vizsgálat napjainkban az elsőként ajánlott kiegészítő diagnosztikai teszt (17). Ennek megfelelően a mi betegpopulációnkban is minden esetben elvégeztük. Összesen 30 DIF-teszt készült, amelyből 16 lett pozitív (53,3%). A DIF alacsony szenzitivitása és specificitása (12) nem teszi lehetővé, hogy csupán DIF-teszt alapján megállapítsuk vagy kizárjuk az OcMMP-t, ugyanakkor közelebb visz a diagnózishoz és a megfelelő terápia kiválasztásához, ezért krónikus kötőhártya-gyulladásban mindenképp ajánlott a DIF elvégzése a terápia beállítása előtt.

3. ábra: Paraneoplasias pemphigoid DIF-tesztje, lineáris immunfluoreszcens festődés a bazális membrán mentén (nyílak)



5. ábra: Paraneoplasias pemphigoid SSST-je majombőrön. Lineáris festődés a bazális membrán mentén az epidermalis oldalon (nyílak)



Ez a kutatás az OcMMP-s betegek körében azt találta, hogy az IgG-lerakódás fordult elő leggyakrabban (100%), majd következett a C3 (69,2%), végül pedig az IgA (46,2%). C3 komplement- és IgA-antitest-lerakódás nem fordult elő önmagában, csak IgG-antitesttel együtt, vagy mindhárom együttesen. IgG, C3-komplementtel együtt gyakrabban volt jelen, mint IgG-, IgA-antitesttel.

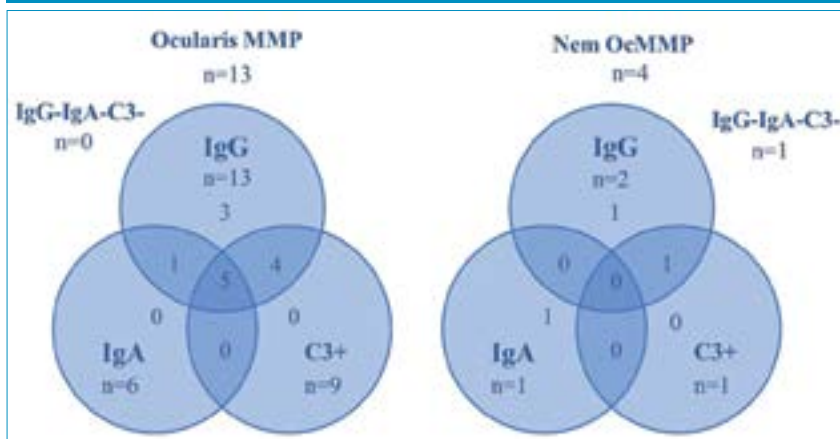
Frith és munkatársai lineáris IgG-, IgA-, IgM- vagy C3-lerakódást az esetek 46%-ában regisztráltak (9). Bernauer és munkatársai lineáris C3- vagy immunoglobulin-lerakódást az OcMMP-s betegek 50%-ában találtak. Továbbá azt figyelték meg, hogy IgA-lerakódás fordul elő a leggyakrabban (91%), majd a C3 (54%), végül az IgG (45%) (3). Chan és munkatársai szintén magasabb arányú IgA-lerakódást figyeltek meg, és kisebb arányú IgG-, C3-lerakódást (6). Mehra és munkatársai az IgG-lerakódást figyelték meg leggyakrabban (47,1%), ezután az IgA (25,5%), majd a C3-lerakódást (14,7%) (12). A mintavétel helye (lézionális, nem lézionális) szintén befolyásolja a DIF-teszt pozitivitását, Mehra és munkatársai magasabb szenzitivitásúnak és specifitásúnak találták azokat a mintákat, amelyeket nem lézionális területről nyertek, és még magasabb értékeket kaptak nem lé-

zionális bőrmintákra (12). Schmidt és munkatársai azt javasolják, hogy amennyiben lehetséges a biopsziát ne gyulladt kötőhártyából vegyék, mivel ez csökkenti a szenzitivitást (17). Dart és munkatársai azt találták, hogy a nem lézionális bőr hasonló eredményekkel szolgál, mint a nem gyulladt kötőhártya, továbbá a buccából nyert minta pozitív lehet, amikor a kötőhártyaminta negatív (7). Saját beteganyagunkban a 13 OcMMP-s betegből 11-nek elsőre pozitív lett a DIF-tesztje, 1 betegnek másodjára lett pozitív, 1 betegnek pedig csak negyedik alkalommal. Több egyidejű mintavétel, illetve a mintavétel ismétlése növelheti a diagnózis felállításának valószínűségét (18).

Az összes elkészített DIF-teszt közül, 6-ot nem lehetett megfelelően értékelni, mivel 3 esetben lízis volt megfigyelhető, 1 esetben nem tartalmazott hámot a minta, 2 esetben pedig túl kicsi volt a minta. Ebből 4 esetben rebiopszia történt, 2 esetben új mintavétel még nem történt, de a továbbiakban tervezett.

Egyes centrumok között különbségek figyelhetők meg a DIF-teszt diagnosztikus relevanciája között, amely gyakran a mintavétel sebészeti technikájának és a minta kezelésének különbségére vezethető vissza. A kötőhártya-epithelium egy nagyon finom szövet, könnyen roncsolható és leválasztható az alatta fekvő strómáról, értékelhetetlenné

4. ábra: DIF-teszt eredmények Venn-diagramon ábrázolva



3. táblázat: A pozitív DIF-teszteken az antitestek megoszlása és az IIF-tesztek eredményei

	OcMMP (n=13)	Nem OcMMP (n=4)
DIF C3-lerakódás	9 (69,2%)	1
DIF IgG-lerakódás	13 (100%)	2
DIF IgA-lerakódás	6 (46,2%)	1
IIF IgG-lerakódás	1	3

téve a mintát (1). Emellett a betegség természete szerint a bazális membrán széttöredezés miatt eleve hiányozhat a mintából (8). A minta tárolása hűtőben, 4 °C-on maximum 48 óráig lehetséges, mivel hosszabb idő alatt a sejtpusztulás mértéke olyan nagy, hogy az analízishez nem marad elegendő élő sejt. A minta analízise több okból lehet sikertelen. Lehetséges okok a nem megfelelő méretű vagy minőségű minta (elegendő epithelium és BMZ kell, hogy jelen legyen), a minta eltérő kezelése (gyorsfagyasztás, Michel-transzport médium, sós gélapokra helyezés, majd késleltetett fagyasztás), továbbá nem megfelelő antitestek alkalmazása. A technika reprodukálhatósága elengedhetetlen a megbízható diagnózisalkotáshoz. A patológiai laboratórium szintén kulcsszerepet játszik a kötőhártya-biopszia feldolgozásában. A patológusoknak jártasnak kell lenniük ezeknek az apró és sérülékeny mintáknak a kezelésében, hogy megőrizték az anatómiai integritást a megfelelő elemzéshez (1). *Anesi és munkatársai* javasolják az avidin-biotin-komplex immunoperoxidáz (ABC) immunhisztokémiai analízis elvégzését, amely növeli a szenzitivitást diagnózisalkotás során, amikor a DIF-biopszia negatív vagy nem egyértelmű (1).

Az SSST szintén akkor használatos, ha bizonytalanság van, tovább növeli a diagnózishoz jutás esélyét. SSST során ép emberi bőrt, vagy majombőrt használunk, ellenben az IIF-teszthez majomoesophagust

használunk szubsztrátként. Ez magyarázhatja a SSST szignifikánsan magasabb pozitivitását OcMMP-s pácienseknél, IIF-fel szemben (17). Indirekt immunfluoreszcens vizsgálat 11 alkalommal készült és 4 esetben lett pozitív. Ebből 1 alkalommal OcMMP-s beteg szérumból, 3 alkalommal pedig más betegséggel diagnosztizált betegek szérumból (pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid, paraneoplasias pemphigoid). *Arbache és munkatársai* az IIF-vizsgálat eredményeit kutatták és azt találták, hogy fontos diagnosztikus eszköz az autoimmun betegségek diagnosztizálásához. Pemphigusos betegeknél nagyobb arányban mutat pozitivitást, mint pemphigoidos betegeknél (2). Kiegészítő diagnosztikus vizsgálatként érdemes elvégezni.

A nem OcMMP-s betegcsoportban, arányaiban gyakrabban fordult elő bőr- és egyéb nyálkahártya-érintettség. Pemphigus vulgarisban a bőr-érintettség hólyagokban vagy erythemás területekben nyilvánul meg, különösen a fejbőrön, arcon, hónaljban, törzsön és az ágyékon. OcMMP-ben a bőrléziók ritkák és a nyálkahártya-manifestációk után jelennek meg, továbbá gyakrabban érintik a fejet, nyakat és a felsőtestet (15). A szájüreg, különösen a buccalis nyálkahártya, lágyszájpad és ajkak érintettek elsőként a pemphigus vulgarisos betegek 50-80%-ában, és az MMP-s betegek 90%-ában (4). Abban a csoportban, akiknél nem született diagnózis, egyáltalán nem fordult

elő extraocularis érintettség. Monosite OcMMP-ben (csak a szemet érintő MMP) a negatív DIF-eredmények régóta problémát jelentenek (7).

Figyelemre méltó, hogy az OcMMP-s páciensek 7,7%-ának anamnézisében szerepel szemészeti műtét, illetve 15,4%-ban szerepel glaukóma. A betegcsoportunkban az egyik beteg anamnézisében szemészeti műtét mellett maródásos sérülés (hipós víz is fröccsent a szemébe) is szerepel. Ezek a betegség triggerelésében lehetnek fontosak. Felmerül ugyanis egy olyan mechanizmus, ahol a kötőhártya sérülése következtében, bazális membránepitópok szabadulnak fel, amelyek aztán neoantigénekként viselkednek, és autoimmun folyamatot indítanak be, MMP-t eredményezve (7). A szemműtétek direkt traumával járnak, a glaukómás betegeknél a tartósítószer tartalmazó készítmények állandó használata szintén károsíthatja a BMZ-t, illetve nehezítheti a differenciáldiagnózist (7). A kezelésben használatos lokális és szisztémás szteroid is mellékhatásként szekunder glaukómát okoz arra hajlamos betegeknél (11).

Ennek a kutatásnak a korlátai, hogy retrospektív és alacsony a betegszám. Ennek ellenére, ha figyelembe vesszük az OcMMP alacsony incidenciáját, és Magyarország alacsony népesség számát, relatíve nem kevés betegről van szó.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy eredeti közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Anesi SD, Eggenschwiler L, Ferrara M, Antornsbudh P, Walsh M, Foster CS. Reliability of Conjunctival Biopsy for Diagnosis of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Redetermination of the Standard for Diagnosis and Outcomes of Previously Biopsy-Negative Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29(6): 1106–1113. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1716988>
2. Arbach ST, Nogueira TG, Delgado L, Miyamoto D, Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *An Bras Dermatol* 2014; 89(6): 885–889. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143221>
3. Bernauer W, Elder MJ, Leonard JN, Wright P, Dart JK. The value of biopsies in the evaluation of chronic progressive conjunctival cicatrization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32(9): 533–537. <https://doi.org/10.1007/BF00181996>
4. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev* 2019; 18(4): 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.02.005>
5. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370–379. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.3.370>
6. Chan LS, Yancey KB, Hammerberg C, et al. Immune-mediated subepithelial blistering diseases of mucous membranes. Pure ocular cicatricial pemphigoid is a unique clinical and immunopathological entity distinct from bullous pemphigoid and other subsets identified by antigenic specificity of autoantibodies. *Arch Dermatol* 1993; 129(4): 448–455. <https://doi.org/10.1001/archderm.129.4.448>
7. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye (Lond)* 2017; 31(2): 301–332. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.284>
8. Fodor E, Nagy ZS. Az ocularis mucosus membrán pemphigoid legújabb vonatkozásai. Összefoglaló közlemény. *Szemészet* 2018; 155(1): 35–45.
9. Frith PA, Venning VA, Wojnarowska F, Millard PR, Bron AJ. Conjunctival involvement in cicatricial and bullous pemphigoid: a clinical and immunopathological study. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(1): 52–56. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.1.52>
10. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmol Ther* 2019; 8(1): 5–17. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0164-z>
11. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)* 2006; 20(4): 407–416. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701895>
12. Mehra T, Guenova E, Dechent F, et al. Diagnostic relevance of direct immunofluorescence in ocular mucous membrane pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(12): 1268–1274. <https://doi.org/10.1111/ddg.12716>
13. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35(3): 347–369. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.004>
14. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VP, Dart JK. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2012; 26(9): 1199–1208. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.119>
15. Ramos-e-Silva M, Ferreira A, Jacques CD. Oral involvement in autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2011; 29(4): 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.015>
16. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(9): 1750–1764. <https://doi.org/10.1111/jdv.17397>
17. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology –Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(10): 1926–1948. <https://doi.org/10.1111/jdv.17395>
18. Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 700–705.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.016>

LEVELEZÉSI CÍM

Bakos Noémi, e-mail: noemi.bakos97@gmail.com

A SARS CoV-2-fertőzés miatt kórházunk COVID-osztályán kezelt betegek makulatáji vizsgálata

KÁLMÁN RÉKA DR.¹, GÁSPÁR PETRA DR.¹, PÉK GYÖRGY DR.¹, OROSZ ATTILA DR.²,
BÖRCsök BENCE DR.³, IMRE LÁSZLÓ DR.¹, KERÉNYI ÁGNES DR.¹

¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Szemészeti Osztály, Budapest
(Osztályvezető: Dr. Imre László főorvos)

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Immunonephrológiai/COVID Osztály,
Budapest (Osztályvezető: Dr. Orosz Attila főorvos)

³Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Radiológia Osztály, Budapest
(Osztályvezető: Dr. Tarján Zsolt főorvos)

Célkitűzés: Kórházunk COVID-osztályán kezelt betegek makuláris eltéréseinek felderítése. Továbbá, hogy megvizsgáljuk az esetleges makulatáji eltérések összefüggésben állnak-e a betegség súlyosságával.

Módszerek: A Bajcsy-Zsilinszky Kórház COVID-osztályán hospitalizált huszonhét beteg 53 szemén végeztünk multicolor funkcióval is rendelkező optikaikoherencia-tomográfiás (OCT) készülékkel makulatáji OCT, peripapilláris látóidegrost-vastagság (RNFLT) és monokromatikus, valamint multicolor scanning lézerfelvételeket. Osztályos kezelésük után 4-8 héttel 15 páciens mindkét szemén a képalkotó vizsgálatokat megismételtük. Feljegyeztük az osztályra történő felvételükkor készült mellkas komputertomográfia-lelet súlyossági index, C-reaktív protein és D-dimer, oxigénszaturáció és vérnyomásértékeket. A COVID-osztályon végzett OCT-vizsgálatuk napján vérnyomást, oxigénszaturációt, testhőmérsékletet mértünk, dokumentáltuk a friss CRP- és D-dimer-értékeket. A vizsgálat és a kontroll napján kapott eredmények közötti különbség értékeléséhez egymintás t-próbát alkalmaztuk.

Eredmények: A COVID-osztályos vizsgálat során huszonhét beteg közül négy páciensnél gyapottépésszerű gócot (GyG) észleltünk. Egy másik páciensnél korábban nem észlelt GyG megjelenését láttuk a kontrollvizsgálaton. Egyéb, a COVID-fertőzéssel esetleg összefüggésbe hozható gyulladásos, vagy tromboembóliás folyamatot nem észleltünk.

Nem találtunk különbséget a COVID-19-kezelés és a kontrollvizsgálat során detektált centrális makulavastagság, makulatérfogat, és RNFLT-értékek között.

Következtetés: A COVID-19 betegség esetében előfordulhat a makulatáj érintettsége azon betegeknél is, akiknek nincsen akut szemészeti panaszuk. A vizsgálataink a betegek 18,5%-ánál mutattak GyG jelenlétét, amelynek hátterében a COVID-19 betegségben feltárt gyulladásos-trombotikus folyamatok által eredményezett akut retinalis iszkémiás inzultust feltételezzük kórokként. A GyG jelenléte és a betegség súlyosságára vonatkozó általunk vizsgált paraméterek között nem mutatkozott összefüggés.

KULCSSZAVAK

COVID-19, optikaikoherencia-tomográfia vizsgálat, makulatáji eltérések

Macular examination of patients treated for SARS CoV-2 infection at our hospital's COVID department (original article)

Objective: To detect macular changes of COVID-19 patients treated at our hospital. Furthermore the evaluation of the correlation between possible macular abnormalities and disease severity.

Methods: 53 eyes of twenty-seven patients hospitalized at the COVID department of Bajcsy-Zsilinszky Hospital underwent macular imaging by optical coherence tomography, (OCT) equipped with a multicolor module. Optical coherence tomography of the macula and peripapillary retinal fiber layer thickness (RNFLT) have been performed along with monochromatic and scanning laser multicolor imaging as well. Four to eight weeks after hospital discharge, imaging was performed on both eyes of 15 patients repeatedly. Chest computed tomography severity index, C-reactive protein (CRP), and D-dimer values from the day of the patients' admittance were recorded. On the day of the OCT examination, we measured actual blood pressure, oxygen saturation, and body temperature; the present CRP and D-dimer values were recorded. To evaluate the differences between data from the initial and follow-up examinations, a one sample t-test was applied.

Results: Among 27 patients examined at the COVID department, we revealed cotton wool (CW) spots in four cases. In one patient, a CW spot appeared at the follow-up examination. Comparing either macular thickness, macular volume, or RNFLT between COVID-treatment and follow-up (control) examinations, they showed no significant differences.

KEYWORDS

SARS CoV-2 infection, optical coherence tomography, macular changes

Bevezetés

A SARS CoV-2-fertőzés Kína Vuhan tartományából indult 2019 decemberében. Mára az egész világon elterjedt, gyakran súlyos, esetenként halálos megbetegedést okozva. Legismertebb megjelenése a tüdőgyulladás, és az akut respiratórikus distressz-szindróma, de a fertőzés egyéb szervek érintettségével számos tünetet okozhat (6). Ismert probléma a gyulladásos kaszkád túlműködése és a vénás trombotikus folyamat kockázata (7, 8, 12). A SARS CoV-2-fertőzés okozta kardiovaszkuláris szövődményeknek pontos patomechanizmusa nem tisztázott, és arról is eltérő eredményeket közölnek, hogy a fertőzés milyen mértékben emeli a kardiovaszkuláris szövődmények rizikóját (7, 8, 12). A SARS CoV-2 által okozott járvány megismerésének már kezdeti szakaszában ismertté váltak a szemészeti tünetek: a fertőzés korai szakaszában a conjunctivitis ismert enyhe tünet, esetenként azonban a fent említett patológiás folyamatok következtében olyan súlyos, látást veszélyeztető állapot is előfordulhat, mint artériás, vagy vénás okklúzió, papillitis, uveitis (1, 15, 16, 10). Közlélek jelennek meg akut stádiumban vizsgált

COVID-19-betegek és COVID-19 betegség után felgyógyultak fundusán észlelt retinalis eltérésekről – elsősorban gyapottépésszerű (GyG) góccokról és retinalis mikrovérvázokról – is (5, 14). Mivel a SARS CoV-2 vírus endotheliitist és tromboembolitikus szövődményeket okozó hatása ismert (8, 17), feltételezhető, hogy a COVID-19 betegség esetleg retinalis vaszkuláris eltéréseket okozhat.

Fentiek miatt jelen munkánkban COVID-19-betegek centrális retina területének vizsgálatát végeztük és azt is vizsgálni kívántuk, hogy az esetleges eltérések összefüggésben állnak-e a betegség súlyosságával.

Betegek és módszerek

A Bajcsy-Zsilinszky Kórház COVID-19-betegek részére fenntartott osztályán (COVID-osztály) 2021. ápr. 29 – május 5. között kezelt betegek közül azokat vontuk be a keresztmetszeti, ugyanakkor prospektív vizsgálatunkba, akiknek az általános állapota lehetővé tette, hogy a COVID-osztályra átmenetileg telepített optikaikoherencia-tomográfiás (OCT) készülékkel makulatáji felvételeket készíthessünk (általános

állapotuk veszélyeztetése nélkül a készülékhez kiültethetőek voltak), és előzetes felvilágosításuk után vállalták is a vizsgálatot. A SARS CoV-2-fertőzés diagnosztizálásához képest 3 héten belül (0-22 nap, medián: 9 nap) történtek a vizsgálatok. Vizsgálatunkat a kórházi Etikai Bizottság engedélye birtokában és a Helsinki Deklaráció irányelveinek figyelembevételével kezdtük meg.

A betegek előzetes polimeráz-láncreakció, vagy antigén gyors-teszt-pozitivitás esetén kerültek a COVID-osztályra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos stádiumú SARS CoV-2-fertőzés miatt, de intenzív osztályon történő kezelést nem igényeltek.

Az esetleges makulatáji eltérések felderítéséhez az OCT-készülékkel (Heidelberg Spectralis + MultiColor Module, Heidelberg Engineering, Németország) infravörös, zöld és kék megvilágítású scanning lézer- és multicolor-felvételt, valamint OCT-vizsgálatokat készítettünk a makulatájáról. A makulatáji OCT-vizsgálatok 20° × 20° látószögben, egymástól 140 µm-re lévő 49 metszetben történtek. Ezenkívül peripapilláris retinalis látóidegrostréteg-vastagság (RNFLT)

mérést végeztünk. A vizsgálatokat pupillatágítás nélkül végeztük el. Az OCT-készüléket a vizsgálataink időtartama alatt kizárólag a COVID-osztályon, COVID-19-betegek vizsgálatához használtuk.

Kigyűjtöttük az osztályra történő felvételkor végzett vizsgálatok közül a pneumónia súlyosságát jellemző mellkas-komputertomográfia (CT) index értéket, a vérnyomás, a véroxigén-szaturáció, valamint a laboratóriumi paraméterek közül a C-reaktív protein (CRP) és D-dimer-értékeket. A szemészeti képalkotó vizsgálat napján véroxigén-szaturációt, vérnyomást és testhőmérsékletet mértünk és rögzítettük a friss CRP- és D-dimer-értéket. A COVID-osztályon megvizsgált betegeket kontrollvizsgálatra hívtuk vissza a gyógyulásuk után. A kontrollvizsgálatra osztályos bennfekvésük után 4-8 hét múlva szemészeti osztályunkon került sor, ahol teljes körű szemészeti vizsgálaton vettek részt, és ugyanazon OCT-készülékkel követéses vizsgálatokat végeztünk, tágitott pupilla mellett. A betegség alatt és gyógyult állapotban alkalmazott OCT-vizsgálat kvantitatív mérési eredményeinek (centrális retinavastagság – a centrális 1 mm átmérőjű terület átlagos vastagsága –, makulavolumen és peripapilláris látóidegrost-vastagság globális értéke) összehasonlításához egymintás t-próbát használtunk és Wilcoxon-tesztet végeztünk el. Statisztikai számításoknál csak a bal szemek adatait használtuk a biosimilaritás miatt. Az adatok elemzése az IBM SPSS Statistics 27 programcsomag segítségével történt. Szignifikánsnak tartottuk az eltéréseket, ha a $p < 0,05$.

Eredmények

A vizsgált időszakban a COVID-osztályon harminckilenc kezelt betegből huszonheten feleltek meg a bevonásos kritériumoknak. Mivel egy beteg monocusus volt, így 53 szemet vizsgáltunk. A betegek átlagéletkora 56 ± 18 év (min.-max.: 21–83), a medián érték 53 év volt. Közülük 17 volt férfi, 10 nő. Tizenegy beteg esetében nem volt előzetes belgyógyászati betegség ismert. Tizenöt beteg anamnézisében (55%) hipertónia, öt esetben (18%) diabetes mellitus, három (11%) páciensnél krónikus obstruktív tüdőbetegség, hat esetben (22%) malignus tumor, két-két (7%) páciensnél stroke, illetve iszkémiás szívbetegség, egy-egy (3%) páciensnél pancreatitis, aortaaneurizma, pajzsmirigybetege, illetve multiplex endokrin neoplázia szerepelt. Tizenhárom betegnek egynél több alapbetegsége volt.

A felvételkor észlelt általános állapotukat jellemző értékeket az 1. táblázat tartalmazza. Felvételkor a vizsgált huszonhét beteg közül huszonnégyenél igazolt a mellkas-CT/röntgenvizsgálat egyértelműen pneumóniát, amelynek súlyossága különböző mértékűnek mutatkozott. Huszonegy betegnek alacsony volt az oxigénszaturációja. Vérnyomásuk két beteg kivételével normális volt. Minden betegnek emelkedett volt a CRP-szintje. Tizenhárom páciens esetében volt a D-dimer-érték magas, bár a vizsgált betegek D-dimer-értékeinek átlaga normálisnak mutatkozott.

Az osztályos bennfekvésük során egy kivételével mindannyian intravénás remdevisirkezelés-

ben, oxigén-szupplementációban, és mindannyian általános szteroidterápiában és antikoaguláns profilaxisban részesültek az egyénre szabott egyéb kezelésen kívül.

A vizsgált betegeknek az OCT-vizsgálatuk napján is alacsony volt az oxigénszaturációjuk. A CRP átlagértéke az osztályra történő felvételkor detektálthoz képest alacsonyabbnak, de még így is a normális tartomány felettinek mutatkozott. A vérnyomásértékük nem haladta meg a normális tartományt és egy beteg kivételével mindannyian láztalanok voltak. Az OCT-vizsgálatuk napján detektált vitális paraméterek értékeit a 2. táblázat tartalmazza.

A betegek egyike sem számolt be a COVID-19 betegsége előtti szemészeti állapotához képest friss szemészeti panaszról.

A monokromatikus scanning lézer oftalmoszkópos, a multicolor és az OCT-felvételek a makulátájék multimodális értékelését tették lehetővé. A COVID-osztályon történt vizsgálat során nyolc beteg esetében láttunk makulátáji eltéréseket, közülük két betegnél, egynél többféle elváltozást. Egy páciensnél mindkét szemén fibrae medullarest, három betegnél kétoldali száraz típusú makuladegenerációt (AREDS 2), egy betegnél kétoldali nedves típusú makuladegenerációt, egy beteg esetében mindkét szemén enyhe, diabeteses háttér-retinopathiát észleltünk. Három betegnél egy szemén, és egy páciensnél mindkét szemén vattatépésszerű gócot láttunk.

Kontrollvizsgálaton a COVID-osztályon megvizsgált 27 beteg közül 15 jelent meg, közöttük három

1. táblázat: A vizsgált betegeknek a COVID-osztályra történt felvételkor mért vérnyomás (Hgmm), oxigénszaturáció (%), CRP (mg/l), D-dimer (mg/l) értékei és a mellkas-CT súlyossági indexük (x/25)

	Vérnyomás (Hgmm) (n=24)	Oxigén-szaturáció (%) (n=26)		CRP (mg/l) (n=27)	D-dimer (mg/l) (n=24)	Mellkas-CT súlyossági index (n=25)
Minimum	100/43	81	min.	7,3	0,08	0/25
Maximum	160/98	98	max.	281	5,73	23/25
Átlag	118/73	91±5,09	medián	79,5	0,48	~12/25

2. táblázat: A vizsgált betegek vérnyomása (Hgmm), oxigénszaturációja (%), testhőmérséklete (°C), CRP (mg/l), D-dimer értékei (mg/l) az akut fázisban, az OCT-vizsgálat napján

	Vérnyomás Hgmm (n=27)	Oxigénszaturáció (%) (n=27)	Testhőmérséklet (°C) (n=27)		CRP (mg/l) (n=27)	D-dimer (mg/l) (n=8)
Minimum	87/53	83	36,0	min.	4,4	0,10
Maximum	144/83	100	38,7	max.	186	3,11
Átlag	117/71	93±3,85	36,4±0,49	medián	17	0,35

olyan, akiknél korábban GyG-ot detektáltunk. Mindhármuknál a korábbi gócek regresszióját észleltük. Egy olyan betegnél azonban, akinél ép makulatáját tapasztaltunk a betegség akut fázisában történt vizsgálatokor, az azt 4 héttel követő kontrollvizsgálaton az egyik szemem 2 GyG-ot detektáltunk. Ennek a betegnek a kivételével egyetlen esetben sem találtunk a kontrollok során friss elváltozást.

Azon betegeknek, akiknél akár a bennfekvésük során, akár a kontrollvizsgálatkor GyG-ot észleltünk, a hospitalizáció alatti általános paraméterei nem különböztek azokétól, akiknél ilyen nem tapasztaltunk (3. táblázat). Közülük egy idős betegnek volt súlyos tüdőgyulladás (mellkas CT-index: 22/25), kettőnek a képalkotó vizsgálat napján nem volt tüdőérintettség (0/25), egy páciensnél enyhe gyulladásos folyamatra derült fény, egynél mérsékelt súlyosságú (14/25) tüdőgyulladás igazolódott (3. táblázat).

A vizsgált betegeknek a koronavírus-betegség alatt és a gyógyult állapotban végzett szemészeti kontroll során mért centrális makulavastagság, makulavolumen és peripapilláris látóidegrost-vastagság értékek között nem volt különbség (4. táblázat).

Megbeszélés

Jelen tanulmányunk során COVID-19 miatt kezelt betegek vizsgálatával esetleges makulatáji eltérések felderítésére törekedtünk. Ehhez olyan módszert kellett választanunk, amely a COVID-osztályon kötelező védőfelszerelés használata mellett kivitelezhető volt, és a betegek részére sem volt megterhelő. A vé-

3. táblázat: Azon öt beteg mellkas-CT súlyossági index, oxigénszaturáció, CRP- és D-dimer értékei COVID-osztályra történt felvételkor, akiknek GyG-ot detektáltunk. A 10. beteg esetében nem történt mellkas-CT, csak mellkas-röntgenfelvétel, annak eredménye szerepel a táblázatban

Esetek: x. számú beteg	CT súlyossági index/mellkas- röntgen	Oxigén- szaturáció [%]	CRP (mg/l)	D-dimer (mg/l)
9.	0/25	92	47,3	1,82
10.	perihilaris fokozott rajzolat	92	24,3	0,43
15.	14/25	90	281	0,65
21.	0/25	96	120	–
23.	22/25	88	146	0,64

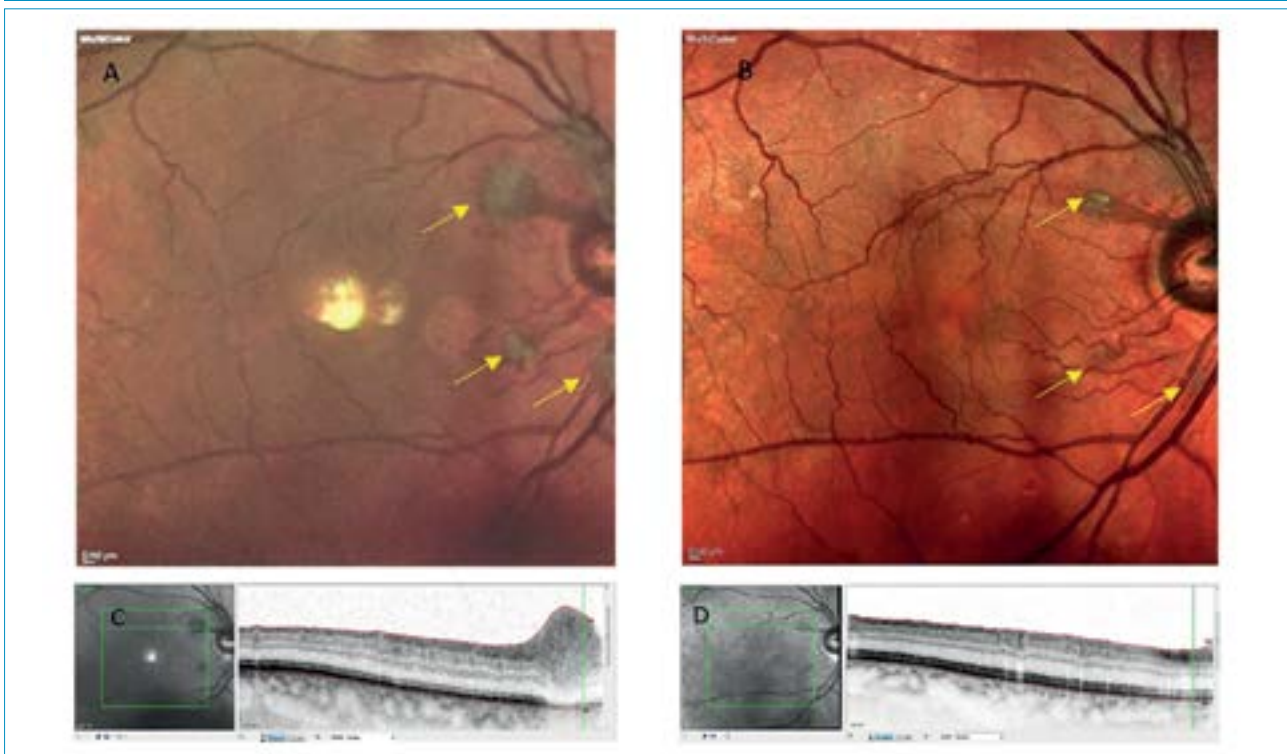
4. táblázat: A COVID-osztályon és a kontroll szemészeti vizsgálat során a bal szemem mért látóidegrost-vastagság (RNFLT), centrális retina-vastagság (CRT) és makulatérfogat (m.vol) értékek közötti különbség vizsgálata (t-próba)

	Átlag	Szórás	95%-s konfidencia-intervallum	p-érték
RNFLT – RNFLT kontroll	1,38	6,79	–2,72–5,49	0,48
CRT – CRT kontroll	–1,43	13,71	–9,34–6,49	0,70
m. vol. – m. vol kontroll	0,01	0,38	–0,20–0,22	0,93

dőszemüveg/védőpajzs viselése sem az ágy melletti réslámpás, sem a binocularis oftalmoszkópos vizsgálatot nem tette lehetővé. A vizsgálatokkal járó kockázatok és megterhelés minimalizálása érdekében a pupillatágítást is mellőzni akartuk. Mindezen megfontolások miatt választottuk a Heidelberg Spectralis multicolor funkcióval kiegészített OCT-készülék alkalmazását. Azáltal, hogy a retina különböző rétegeit hangsúlyozó háromfajta scanning lézer oftalmoszkópos felvételt, és emellett OCT-felvételeket is nyertünk, a makula a mostoha

körülmények között is noninvaszív módon megítélhetővé vált. Vizsgálataink során a retina centrális részéről megfelelő képet kaptunk. 2020 májusában *M. Casagrande és munkatársai* publikálták, hogy a COVID-19 betegségben elhunyt 14 páciens közül három esetben retinalis mintában kimutatták a SARS CoV-2 RNS-t (3). 2021-ben összefoglaló tanulmány jelent meg a COVID-19 szemészeti tüneteiről *M. Sen és munkatársai* tollából, amely 26 cikket említ. Az ezen tanulmányban hivatkozott munkák a szemfelszín érintettségéről számol-

1. ábra: A 15. dokumentumszámú beteg jobb szeme. Multicolor scanning lézeres felvétel és OCT-felvétel a betegség akut szakában (A, C) és a gyógyulás utáni kontrollvizsgálatkor (B, D). A multicolor felvételen a papillomakuláris területen a betegség akut szakában mutakozó gyapottépésszerű gócok (sárga nyíl) a gyógyulás utáni vizsgálatkor regressziót mutatnak. Ezt mutatja a felső gyapottépésszerű góc síkjában készített OCT-felvétel is



nak be, számos esetismertetésben pedig egy-egy esetben különböző kórképek kerülnek leírásra SARS CoV-2-fertőzéssel összefüggésben, úgymint neurogén ptosis, n. abducens paresis, akut dacryoadenitis, mucormycosis, cellulitis, uveitis, chorioiditis, kétoldali papillitis, papillophlebitis, artériás okklúzió, kétoldali vena centralis trombózis, akut makuláris neuroretinopathia, akut középső paracentrális maculopathia (13). Több esetet feldolgozó cikk *L.E. Pereira és munkatársai* tollából származik. Ők súlyos, intenzív terápiát igénylő COVID-19 miatt kezelt 18 betegnél tágitott pupilla mellett funduskamerás felvételt készítettek, amelyet két retinaspecialista értékelt ki. Tíz páciensnél találtak eltéréseket: csíktolt vérzések 4 esetben, gyapottépésszerű góc 3 betegnél, egynél mindkettő. Egy betegnél szektorálisan akut retiniszkiémiát találtak (11). *J. Gonzales-Zamora és munkatársai* bilaterális

COVID-pneumónia miatt kezelt 25 beteg RNFLT-értékeit egészséges kontrollcsoport adataival összehasonlítva, magasabb értéket találtak a COVID-19 miatt kezelt betegeknél (5).

Mi a tanulmányunkban sem a peripapillaris látóidegrost-vastagság, sem a makulavastagság és -térfogat tekintetében nem találtunk a két vizsgált időpontban mért adatok között különbséget.

A szemfenéken észlelt elváltozások közül a makuladegenerációt, a fibrae medullares és diabéteszes háttér retinopathiát függetlennek gondoljuk a COVID-19 betegségtől. A vizsgálatunk során a betegek 18,5%-ánál észlelt GyG-ok esetében azonban feltételezhető a COVID-19 betegséggel való összefüggés. Ezen páciensek közül egy 53 éves, kezelt diabéteszes nőbetegnek diabéteszes háttér retinopathiája volt, illetve a koronavírus-betegsége alatt – egy héttel a felvételt megelőzően jelent-

kező – dialízist nem igénylő, csökkent vesefunkció és a hát bőrén lévő tályog okozta preszeptikus állapot miatt állt belgyógyászati kezelés alatt. A retinopathia enyhe volta és a vesefunkció csökkenésének mértéke nem indokolta a számos apró GyG jelenlétét mindkét szemén, bár kóroki szerepük nem kizárható. Másik két betegnél – akik 83 és 81 évesek voltak – malignus tumor volt ismert. Egy további, 78 éves nőbetegnek mindkét szemén nedves típusú makuladegenerációt is látunk, a COVID-19 betegségen kívül egyéb, a GyG-ot esetleg magyarázó belgyógyászati betegsége nem volt ismert. Azon páciens esetében, akinél a kontrollvizsgálat idején észleltük először a GyG-ot, semmilyen más szemészeti és a COVID-19 betegségen kívül belgyógyászati betegségre nem derült fény.

R. Bansal és munkatársai kétfajta populációt vizsgált: akut stádiumú COVID-19-betegeket és COVID-

19-fertőzésből felgyógyult betegeket. A 143 akut stádiumú beteg között nem találtak retinaeltérést, de a gyógyultak között igen: a 93 gyógyult páciens közül ötnél (5,38%) GyG-okat, egyikőjükénél emellett retinalis vérzést (2). Mi nem két populációt vizsgáltunk, hanem egyet, majd egy későbbi időpontban, a gyógyulásuk után követéses vizsgálatot végeztünk rajtuk. Ez utóbbi során észleltük az egyik betegnél a korábban nem észlelt GyG-okat, ami nem azt jelenti, hogy az az akut betegség után keletkezett, csupán csak azt, hogy az akut fázisban végzett vizsgálat időpontja és a már gyógyult állapotban végzett vizsgálat időpontja között bármikor, akár még az akut stádiumban. *R. Bansal és munkatársai* úgy találták, hogy a GyG-ok az idősebbeken mutatkoztak (2). Mi ilyen jellegű összefüggést nem tapasztaltunk. *Gonzales-Zamora és munkatársai* COVID-19 betegségekből felgyógyult pácienseket vizsgáltak a COVID-osztályról történő elbocsátásuk után 14 nappal. A 25 vizsgált személy közül 5 esetben (20%) találtak GyG-okat (5). *Sim és munkacsoportja* nagyszámú, egyébként egészséges, fiatal, SARS CoV-2-fertőzött betegek 11,6%-ában talált retinalis eltérést, úgymint mikrovérzéseket, vaszkuláris tortuozitást és GyG-ot (14).

A mi vizsgálatunk többségében enyhe és közép súlyos, intenzív terápiára nem szoruló, súlyos COVID-19-betegek körében történt, és a páciensek több mint felénél követéses vizsgálatot is tudtunk végezni, amely során a GyG-ok regresszióját észleltük. Eredményeink alapján felvetődik a COVID-19 betegség és a GyG megjelenése közötti összefüggés lehetősége, ezt a közelmúltban megjelent szakirodalom is alátámasztja (3, 5, 10, 13, 17). *R. Bansal és munkatársai* egyenesen „COVID-19-retinopa-

thia” megnevezést javasolnak azon igazolt COVID-19-betegek retinalis állapotára, ahol a hátsó póluson GyG retinavérzéssel vagy anélkül van jelen látható gyulladásos jelek nélkül (2).

A GyG sentinelként a retinalis idegrostok akut iszkémiáját jelzi. Leggyakrabban diabéteszes retinopathia, vénás ág-, vagy törzselzáródás esetén találkozunk vele. Ritkábban arteriitis, vagy egyéb ritka hypoxiás állapot pl. malignus hipertónia okozhatja, de urémia, AIDS, Purtscher's retinopathia tünete is lehet (9). A GyG-ok hosszasan fennmaradhatnak, hetek telhetnek el az eltűnésükig, észlelésükkor tehát nem tudhatjuk pontosan, hogy mikor keletkeztek.

Kérdés, hogy a betegség és a GyG-ok között mi lehet a kapcsolat. Az, hogy a COVID-19-pneumónia okozta hypoxia önmagában oka lenne a GyG-ok kialakulásának, nem valószínű. Igaz ugyan, hogy a vizsgált betegek oxigénszaturációja alacsony volt, de hypoxiával járó más tüdőfolyamatokkal, mint pl. krónikus obstruktív tüdőbetegséggel kapcsolatban ilyen összefüggés nem ismert. Sokkal inkább a COVID-19 betegségben feltárt gyulladásos-trombotikus folyamat feltételezhető kórokként. Ismert, hogy a SARS CoV-2 vírus az angiotenzinkonvertáló enzim 2-receptort használja a sejtbe történő bejutáshoz, amely a vaszkuláris endotheliumon is expresszálódik, így a SARS CoV-2 vírus endotheliitis kialakulását eredményezheti, és ez a tromboembolikus szövődmények egyik oki tényezője lehet (17). A 2020-ban megjelent tanulmányukban *Varga Zs. és munkatársai* COVID-19 miatt meghalt, illetve egy bélrezekción átesett beteg szövettani vizsgálata során több szerv endotheliitisre utaló szövettani képét írták le (17).

További kérdés, mennyire sajátosága a GyG-ok a COVID-19 betegségeknek. 2018-ban *Cowan és munkatársai* (még a COVID-19 megjelenése előtt) összefüggést írtak le különböző – leggyakrabban húgyúti és légúti – infekciós betegségek, valamint miokardiális infarktus és iszkémiás stroke között (4). Felmerül, hogy ha az infekció következtében kialakult gyulladás más szerveken akut iszkémiás zavart okozhat, talán a retinában is létrejöhet hasonló mechanizmussal kialakult akut iszkémiás inzultus következtében GyG.

Következtetések

A kórházi kezelésben részesült COVID-19-betegek 18,5%-ánál a 20°-os makulátái vizsgálat során GyG jelenlétét észleltük. A jelenség hátterében a COVID-19 betegségben feltárt gyulladásos-trombotikus folyamatok által eredményezett akut retinalis iszkémiás inzultus feltételezhető kórokként. Nem találtunk összefüggést a GyG jelenléte és a COVID-19 betegség súlyosságára vonatkozó, általunk vizsgált paraméterek között.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk *dr. PhD Nádasdy Bencének* a statisztikai számításokban nyújtott segítségével.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Alcade CF, Fernández MG, Moreno MN. COVID-19 ocular findings in children: a case series. *World J Pediatr* 2021; 17: 329–334. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00418-z>
2. Bansal R, Markan A, Gautam N, et al. Retinal Involvement in COVID-19: Results From a Prospective Retina Screening Program in the Acute and Convalescent Phase. *Front Med* 2021; 8: 681942. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.681942>
3. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 721–725. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301>
4. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS. Inpatient and Outpatient Infection as a Trigger of Cardiovascular Disease: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(22): e009683. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009683>
5. Gonzales-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Casablanca-Pifera A. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines* 2021; 9: 247. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030247>
6. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection.
7. Jevnikar M, Sanchez O, Chocron R, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission. *Eur Respir J* 2021; 58: 1–4. <https://doi.org/10.1183/13993003.00116-2021>
8. Li N, Zhu L, Sun L, Shao G. The effects of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection on cardiovascular diseases and cardiopulmonary injuries. *Stem Cell Res* 2021; 51: 102168. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102168>
9. McLeod D. Why cotton wool spots should not be regarded as retinal nerve fibre layer infarcts. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(2): 229–237. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.058347>
10. Nagy ZZs. A COVID-19 fertőzések lehetséges szövdményei. *Szemészet* 2021; 3: 149–151.
11. Pereira A, Soares LCM, Nascimento PA. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol* 2020; 106: 102–105. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576>
12. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke* 2021; 52: 905–912. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786>
13. Sen M, Honavar SG, Sharma N. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 488–509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21
14. Sim R, Cheung G, Ting D, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19. *Br J Ophthalmol* 2021; 0: 1–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318236
15. Szabó D, Nagy ZZs, Ecsedy M. COVID-19 miatt lezajlott szemfenéki artériás ág elzáródás. *Szemészet Supplementum* 2021; 1: 17.
16. Tóth J, Sárkány Á, Öry JF. Macularis Candida infekció esete SARS CoV-2 esete kapcsán. *Szemészet Supplementum* 2021; 1: 17.
17. Varga Zs, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 2: 395 (10234): 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Kálmán Réka, Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Szemészeti Osztály,
1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail cím: kalmarr74@gmail.com

Direkt orális antikoaguláns profilaxis mellett kialakult kétoldali retinalis vénás ágelzáródás COVID-19-fertőzést követően

TÓTH GÁBOR DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR., GEISZELHARDT BALÁZS DR.,
MOHAMMADPOUR BEHNAM DR., RESCH MIKLÓS DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.,
PAPP ANDRÁS DR.

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

A szerzők egy koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) fertőzést követően kialakult olyan kétoldali retinalis vénás elzáródás (RVO) esetéről számolnak be, ami direkt orális antikoaguláns (DOAC) profilaxis szedése mellett alakult ki.

A 69 éves nőbeteg mindkét szemén homályos látás jelentkezett a PCR-vizsgálattal igazolt COVID-19-fertőzés után egy hónappal. Anamnézisében 15 éve kezelt hipertónia és pitvarfibrilláció miatt 5 év óta napi kétszer 150 mg dabigatran szedése szerepelt. A trombofiliaszűrés során az antikardiolipin-antitestek emelkedett értéket mutattak. Esetbemutatásunkkal arra hívjuk fel a figyelmet, hogy a súlyos COVID-19-fertőzés RVO-t okozhat még azoknál a betegeknél is, akik hosszú távú DOAC-profilaxisban részesülnek. Lehetséges, hogy COVID-19-fertőzött betegek számára nem előnyös a DOAC-profilaxis az RVO elkerüléséhez.

Bilateral branch retinal vein occlusion after COVID-19 infection in a patient with direct oral anticoagulant prophylaxis (case report)

The authors report a case of bilateral branch retinal vein occlusion (RVO) in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in a patient with long-term direct oral anticoagulant (DOAC) prophylaxis. The 69-year-old female patient presented with sudden blurry vision in both eyes one months after a confirmed COVID-19 infection. The patient's medical history showed hypertension for 15 years and due to atrial fibrillation dabigatran intake 150 mg twice daily for five years. During thrombophilia screening, anticardiolipin antibodies showed elevated values. We report this case to emphasize that COVID-19 infection can cause severe RVO even in patients with long-term DOAC prophylaxis, thus regarding RVO, patients may not be benefited from DOAC prophylaxis.

KULCSSZAVAK

retinalis vénás elzáródás, COVID-19, direkt orális antikoaguláns profilaxis

KEYWORDS

retinal vein occlusion, COVID-19, direct oral anticoagulant prophylaxis

Bevezetés

Li Wenliang kínai szemészorvos 2019 decemberében a kínai Wuhanban egy új típusú fertőző betegséget figyelte meg vírusos kötőhártya-gyul-

ladásos pácienseiben, amely elsősorban a légutakat és a tüdőt érintette (7). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020. január 5-én számolt be először egy Wuhanban

megjelent ismeretlen eredetű pneumóniáról. Azóta a SARS-CoV-2 okozta koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) világszerte jelentős népegészségügyi problémává vált és

a WHO 2020. március 11-én világjárvánnyá, pandémiává nyilvánította a COVID-19-járványt (13).

Több mint 407 millió ember fertőződött meg ezidáig a világon COVID-19-vírussal (5). A COVID-19 okozta betegség súlyos esetben akár fatális is lehet, 3,4%-ra tehető a mortalitási rátája (9). 2020. március 4-én jelentették az első magyarországi, igazolt COVID-19-fertőzött beteget. 2022. február 11-én az eddigi hazai igazolt fertőzések száma meghaladta az 1,7 milliót, a COVID-19-hez társult halálozások száma pedig a 42 ezer főt (5).

A COVID-19-fertőzés leggyakrabban jelentkező szemészeti tünetei közé tartozik a kötőhártya-gyulladás, a kötőhártya-hyperaemia, a conjunctivális chemosis, a papillophlebitis és a retina különböző mikrovaszkuláris elváltozásai (4).

COVID-19-fertőzés szövődményeként azonban különböző olyan elváltozások is kialakulhatnak, mint a retinalis vénás elzáródás (RVO). A COVID-19-hez kapcsolódó RVO-k ritkák (3, 8, 13). Ezidáig a szemészeti szakirodalomban még nem közöltek olyan COVID-19-infekcióhoz asszociált kétoldali RVO-s esetet, amely évekig alkalmazott direkt orális antikoaguláns (DOAC) profilaxis mellett alakult ki.

Esetbemutatásunk célja egy COVID-19-fertőzés szövődményeként kialakult kétoldali RVO ismertetése, amely hosszú távú DOAC-profilaxis mellett alakult ki.

Esetbemutatás

A 69 éves nőbeteg kórelőzményéből 25 éve kezelt hipertónia, pitvarfibrilláció, négy évvel korábbi agyvérzés, és egy hónappal a klinikánkon való megjelenés előtt COVID-19-fertőzéssel összefüggésben kialakult fejfájás, láz, fáradtság és tüdőgyulladás emelhető ki. A páciens a pitvarfibrillációja miatt a szemészeti vizsgálatot megelőző öt évben szájon át napi kétszer 150 mg dabigatránt szedett.

Az orrváladékból PCR-vizsgálatra küldött minta pozitív eredményt

mutatott SARS-CoV-2-re. A beteget 2021 márciusában a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájára utalták be kétoldali RVO-val. A legjobb korrigált látóélesség 0,5/0,6 volt. Az intraocularis nyomás mindkét szemben normális tartományon belül volt. A réslámpás vizsgálat során az elülső szegmens ép képet mutatott. Pupillatágítást követően mindkét szemfenéken az infero-temporális retinalis vénaág mentén és a foveától temporálisan elszórtan intraretinalis vérzéseket láttunk (1. ábra) és kétoldali retinalis vénás ágelzáródást diagnosztizáltunk. Az optikai koherencia tomográfia mindkét szemben cisztoid makulaödémát mutatott (2. ábra).

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálat az orális antikoaguláns terápia következtében megnövekedett aPTT-t (Aktivált Parciális Tromboplastin Idő) (48,3 sec), trombinidőt (144,0 sec) mutatott, de a protrombin idő és az INR (Nemzetközi Normalizált Arány) normáltartományban volt. A trombofíliaszűrés során az antikardiolipin antitestek emelkedett értéket mutattak. Az anti-béta-2-glikoprotein IgG (37 U/ml; pozitív >8 U/ml), IgM (250 U/ml; pozitív >8 U/ml) és az anti-kardiolipin IgM (626 U/ml; pozitív >40 U/ml) tesztek pozitívak voltak.

A páciens mindkét szemét intravitrealis anti-VEGF-injekcióval kezeltük, amelynek hatására 6 hónappal az első injekciót követően a makulaödéma csökkent és a látóélesség javult.

Megbeszélés

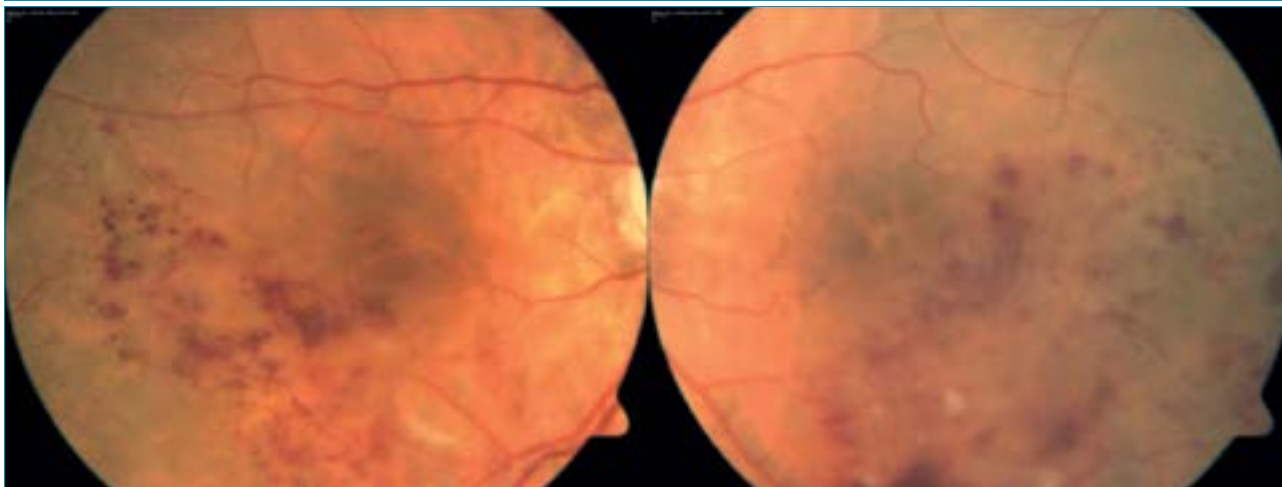
Az RVO legfontosabb rizikófaktorai a hipertónia, cukorbetegség, hyperlipidaemia, nyílt zugú glaukóma és a különböző szerzett hypercoagulopathiák. Az RVO-s betegek többségénél először a fenti kockázati tényezők tisztázását kell elvégezni. Ha nincs kockázati tényező, különösen az 50 évnél fiatalabb, pozitív családi anamnézissel rendelkező betegek esetében, a vizsgálatot ki kell terjeszteni az örökletes trombofíliák szűrésére. Az RVO-s esetek 90%-a azonban

50 év felettieknél jelentkezik, akik lényegesen kisebb valószínűséggel szenvednek örökletes trombofíliában, mint a fiatalabb betegek. A legfontosabb rizikófaktorokat nélkülöző, 50 évnél idősebb kétoldali RVO-eseteiben is mindig számolnunk kell a szerzett trombofília lehetőségével (12). A szerzett trombofília kialakulása összefüggésbe hozható krónikus gyulladással, obstruktív alvási apnoéval, orális fogamzásgátlók használatával, terhességgel vagy a közelmúltban lezajlott COVID-19-fertőzéssel (8). Számos közlemény számol be a súlyos COVID-19-fertőzöttben a gyulladásos citokinvihar, az endothelkárosodás, a pangás és a vérlemezke-aktiváció következtében kialakult trombózishajlamról (13). Ferrari és munkatársai szerint gyakoriak a szerzett trombofíliák súlyos COVID-19-fertőzöttben. A súlyos COVID-19-infekció miatt hospitalizált betegeknél az antifoszfolipid-antitestek előfordulási gyakorisága 72%, a szerzett protein-S deficienciájé pedig 20%. A protein-S aktivitás csökkenése ismert COVID-19-fertőzésben és más egyéb akut vírusfertőzéses megbetegedésekben (2).

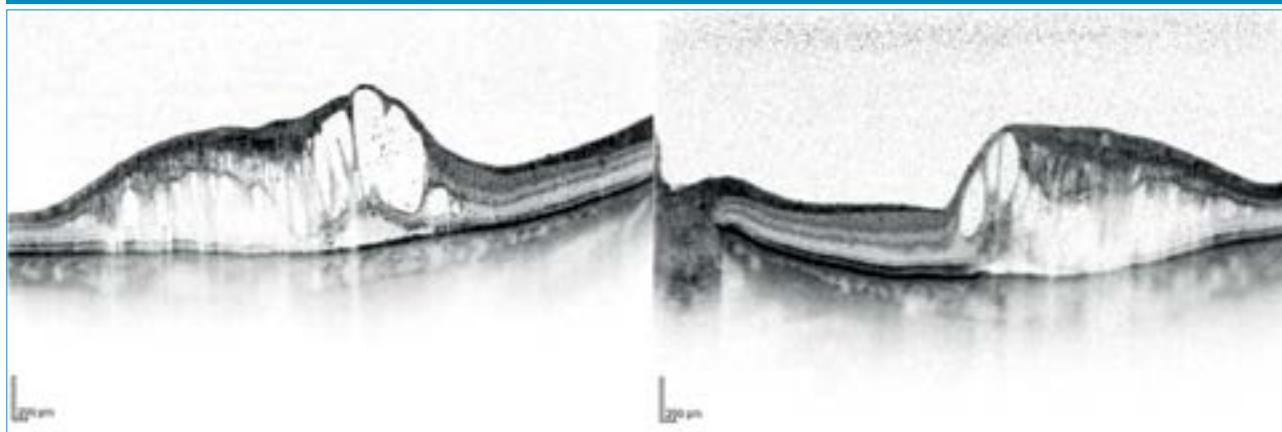
A COVID-19-fertőzéshez kapcsolódó retinalis coagulopathiáról már számos publikáció jelent meg (1). A COVID-19-fertőzés tromboembóliás szövődményeket okozhat mind a retina artériás, mind a vénás rendszerében. Már ezidáig is számos publikáció jelent meg a COVID-19-pozitív betegeknél kialakult ideghártyavérzésről, retinalis mikroinfarktusról és vasculitisről (10). Azonban csak néhány olyan esettanulmány jelent meg a nemzetközi szakirodalomban, amelyben a COVID-19 következtében kialakult egy- (8, 13) vagy kétoldali (3) RVO-ról számolnak be. A kétoldali RVO ritka állapot, előfordulási gyakorisága kevesebb, mint 1% (11, 12).

Ezidáig nem jelent meg olyan közlemény, amelyben hosszú távú DOAC-profilaxisban részesülő COVID-19-fertőzöttben kialakult kétoldali RVO-ról számol-

1. ábra: A jobb és bal szemfenékről készített színes felvétel retinalis vénás ágelzáródást mutat



2. ábra: A jobb és bal makuláról készített optikai koherencia tomográfia felvétel cisztoid makulaödémát mutat



nak be. A DOAC vagy a könnyű molekulású heparinprofilaxis hatékonysága ellentmondásos a COVID-19-fertőzött RVO-s betegekben. *Klok és munkatársai* számoltak be arról, hogy trombózis a profilaktikus antikoaguláns kezelésben részesülő COVID-19-betegeknél is előfordul (6). A Semmelweis Egyetem COVID-19 irányelve szerint minden olyan COVID-19-fertőzött, aki fekvőbeteg-ellátásra szorul a Semmelweis Egyetemen, és akiknél nincs ellenjavallata az LMWH-kezelésnek, LMWH antikoaguláns profilaxisban részesül. Mindazonáltal azoknál a betegeknél, akik a felvétel időpontjában már DOAC-terápiá-

ban részesülnek, a DOAC LMWH-ra való átállítása nem szükséges. Betegünknel a hipertónia szerepét is figyelembe kell vennünk, mert a magas vérnyomás is elősegítheti az RVO kialakulását. Ennek oka lehet a véna egy szklerotikus központi artéria általi összenyomása vagy a véna falának degeneratív elváltozása (14). Esetünkben feltehetően a COVID-19-fertőzés és a hipertónia együttesen hozzájárulhatott az RVO kialakulásához. Esetünk azt bizonyítja, hogy az RVO előfordulhat COVID-19-betegeknél akár hosszú távú DOAC-profilaxis mellett is. Nem egyértelmű, hogy COVID-19-fertőzött

betegek számára előnyös-e a DOAC-profilaxis az RVO elkerüléséhez. Nagyobb esetszámú, prospektív vizsgálatokra lenne szükség, annak tisztázásához, hogy a DOAC-profilaxis hatékony-e COVID-19-fertőzés okozta RVO kivédésében.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés-közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060600>
2. Ferrari E, Sartre B, Squara F, et al. High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease 2019. *J Am Heart Assoc* 2020 Nov 3; 9(21): e017773. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017773>
3. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, et al. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep* 2020; <https://doi.org/10.12659/AJCR.927691>
4. Jevnikar K, Mekjavic PJ, Valentincic NV, Petrovski G, Petrovic MG. An update on COVID-19 related ophthalmic manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 684–689. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1896008>
5. John Hopkins University of Medicine. COVID-19 Case Tracker. Elérhető: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Letöltve: 2022.02.11.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
7. Petersen E, Hui D, Hamer DH, et al. Li Wenliang a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 205–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.052>

8. Raval N, Djougarian A, Lin J. Central retinal vein occlusion in the setting of COVID-19 infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021 Apr 2; 11: 10. <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00241-7>
9. Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection* 2021; 49: 233–239. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
10. Sim R, Cheung G, Ting G, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19. *Br J Ophthalmol* 2021; <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318236>
11. Tóth G, Sándor GL, Reichel C, Domján G, Nagy ZZ, Ecsedy M. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in protein S deficiency. *Ophthalmologie* 2015; 112(11): 929–931. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-3234-1>
12. Tóth G, Xanthopoulou K, Stachon T, Németh J, Hécz R, et al. Impact of COVID-19 pandemic on emergency inpatient volume at a tertiary eye care center in Germany with corneal main specialization. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2021; 238: 715–720. <https://doi.org/10.1055/a-1327-3393>
13. Yahalomi T, Pikkil J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100992>
14. Vazzana N, Ranalli N, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2021; 129: 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.052>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tóth Gábor, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika
1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: gabortothgabor@gmail.com



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

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

REGISZTRÁCIÓT KÖVETŐEN RENDSZERES
ONLINE HÍRLEVÉLBE ÉRTESÜLHET A FRISS TARTALMAKRÓL.

www.szemorvostarsasag.hu

Inaktivált COVID-19-vakcina újabb lehetséges szemészeti mellékhatása

VASS ATTILA DR., HÁRI-KOVÁCS ANDRÁS DR., LOVAS PÉTER DR., VINCE VIOLA DR.¹,
TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

SZTE ÁOK, Szemészeti Klinika, Szeged

(Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

¹Csolnoky Ferenc kórház, Szemészeti Osztály, Veszprém

(Osztályvezető: Dr. Entz Bertalan főorvos)

Egy 72 éves férfi esetét ismertetjük, akit bal orbitára terjedő ismeretlen eredetű, antibiotikumterápiára nem reagáló cellulitis miatt vettünk fel klinikánkra. A szemészeti tünetek 9 nappal a második, inaktivált COVID-19-oltás (VeroCell – China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.) beadását követően jelentkeztek, először a szem „vibrálásával”, majd kidülledésével. Kórelőzményből kiemelendő, hogy az első vakcina beadása után két héttel gégeödéma alakult ki a betegnél, amely sürgősségi ellátás keretében intravénás szteroidkezelést igényelt. A fentiek ellenére a második, ugyanolyan vakcina beadását nem tartották kontraindikálnak. A beteg felvételekor a bal szemén jelentős protrúziót, minden irányban korlátozott szemmozgásokat és ki-fejezett kötőhártya-chemosist találtunk, ugyanakkor a fül-orr-gégészeti konzílium az orrmelléküreg-eredetű fertőzést kizárta. A korábban megkezdett parenterális antibiotikumterápia hatástalansága miatt a harmadik napon intravénás szteroidterápiát indítottunk, amely után gyors javulást tapasztaltunk, és néhány nappal később a beteget tünetmentesen emittáltuk. A kórelőzményben nem szerepelt COVID-19-fertőzés, és a beteg bennfekvése során többször ismételt antigén gyorseszteszt, illetve PCR-teszt sem aktív, sem lezajlott fertőzést nem támasztott alá. Mindezek alapján a leírt szemészeti kórkép nagy valószínűséggel tartható a COVID-19-oltás szövődményének. Tudomásunk szerint eddig a szakirodalom nem írt le orbita cellulitist oltási szövődményként.

New possible side-effect of an inactivated COVID-19 vaccine (Case report)

Authors report on a case of a 72 year old male who was admitted with unilateral orbital cellulitis being unresponsive to oral antibiotics. Symptoms were developed 9 days after the second dose of an inactivated COVID-19 vaccine (VeroCell – China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.). Laryngeal edema and tongue swelling presented two weeks after the first dose of the same vaccine requiring emergency care might be of great significance in the patient's history.

On his examination left eye protrusion with moderate ophthalmoplegia and severe chemosis were noted. ORL examination including skull MRI excluded the infection of paranasal sinus origin. Administration of parenteral steroid resulted in prompt improvement of the cellulitis, and several days later, the asymptomatic patient could be emitted.

The history was negative for previous COVID-19 infection, and the repeated antigen and PCR tests remained also negative during his stay at the department.

Authors concluded that the reported case can be considered as a new adverse event of COVID-19 vaccination that has not been yet published elsewhere.

KULCSSZAVAK

COVID-19-oltás mellékhatásai, orbita cellulitis

KEYWORDS

COVID-19 vaccination side effects, orbital cellulitis

Bevezetés

A COVID-19-pandémia új, eddig ismeretlen kihívások elé állítja a szemészeket is. Egyfelől maga a COVID-19-fertőzés is a szemészeti tünetek széles spektrumával jelentkezhet, a kötőhártya belövelltségétől, chemosisától kezdve (6), az agyidegbénulásokon át (8), akár az orbitacsúcs-szindrómáig (10, 1). Másfelől találkozhatunk számos szemet érintő oltási szövődménnyel is. A publikált esetek többsége mRNS-típusú vakcinákat követően jelentkezett és az autoimmun eredetű szemészeti betegségek közé sorolható (Vogt–Koyanagi–Harada-betegség) (5), AZOOR komplex (Acute zonal occult outer retinopathy), akut iszkémiás opticus neuropathia (7), chorioretinitis centralis serosa (3, 4).

A nem mRNS-vakcinák közül a közelmúltban számoltak be az Astra Zeneca oltást követően jelentkező akut makuláris neuropathiáról (2), illetve a Sinopharm oltást követő szövődményekről is publikáltak: episcleritis, akut makuláris neuropathia, subretinalis folyadékfelhalmozódás (9).

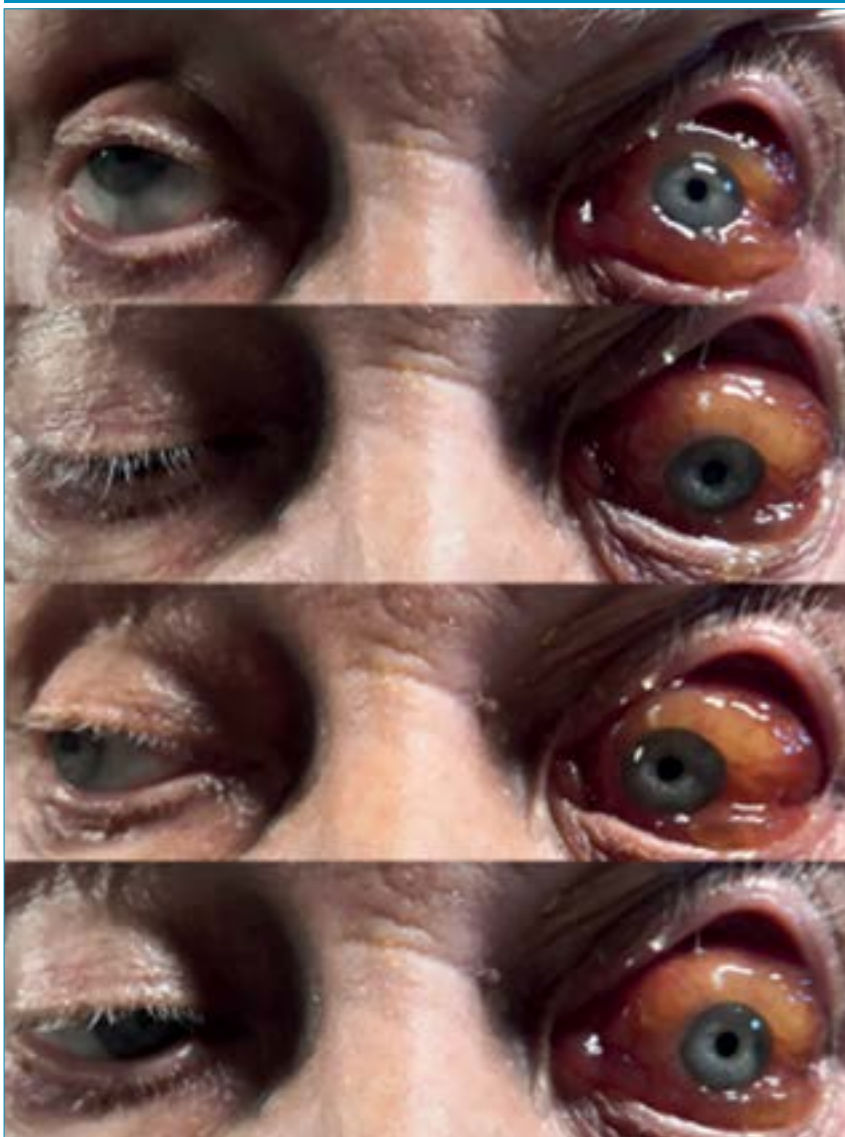
Közleményünkben először adunk leírást COVID-19-vakcina beadása után jelentkező egyoldali orbita cellulitis esetéről, amely tekintve a gyulladás alábbiakban részletezendő körülményeit, nagy valószínűséggel tartható a SARS-CoV-2-vakcina oltási szövődményének.

Esetbemutató

A 72 éves férfi beteget 2021 márciusában vettük fel klinikánkra a bal szem progrediáló proptosisa miatt. Öt nappal korábban szemészeti szakrendelőben járt, a nagyfokú szemhéjduzzanat és kötőhártya-chemosis miatt, ahol topikális és orális antibiotikumterápiát indítottak. Az alkalmazott kezelés ellenére a beteg állapota tovább romlott, a bal szem mozgásai korlátozottá váltak, kettőslátása alakult ki.

Emellett erős fejfájásra is panaszkodott, de láza nem volt, köhögés

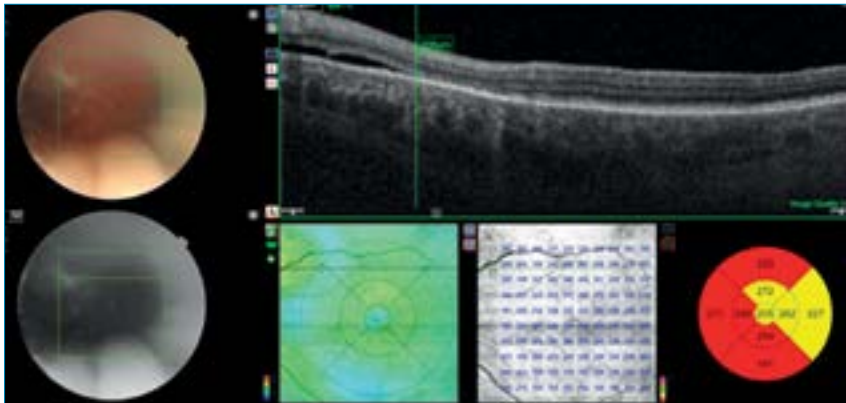
1. ábra: Szemmozgások vizsgálata felvételen. Jól látható a bal szem protrúziója, körben a conjunctiván kifejezett chemosis és korlátozottan kivitelezhető szemmozgások



2. ábra: Orbita-MR. Bal oldalon a retrobulbaris lágyrészek kiszélesedettek, kontraszthalmozás észlelhető, a melléküregek területén gyulladásra, térfoglalásra utaló eltérés nem észlelhető



3. ábra: OCT-vizsgálat felvételnél: Papillomakulárisan subretinalis folyadék megjelenése a bal szemén



vagy nehézlégzés nem jelentkezett. Mind a COVID-19-antigén gyors-teszt, mind a PCR negatív eredményt mutatott.

Anamnézisében figyelemre méltó, hogy 2 héttel az első COVID-19-vakcina (SARS-CoV-2: VeroCell – China National Pharmaceutical Group Co. Ltd.) felvételét követően akutan nyelv- és gégeödéma jelentkezett, amely intenzív osztályos elhelyezést és intravénás szteroidkezelést tett szükségessé. Az első oltást követő szövődmény ellenére megkapta a vakcina második dózisát is. Szemészeti panaszai az oltást követően 9 nappal jelentkeztek: először csak vibrált, majd duzzadni kezdett a bal szemhéja.

A fellelhető orvosi dokumentációk szerint a beteget korábban sosem diagnosztizálták COVID-19-fertőzéssel, és ezt a felesége is megerősítette. Ismert betegségei a 2-es típusú diabetes mellitus, illetve a magas vérnyomás, amelyek kezelve voltak. A betegnek méhcsípésre jelentkező allergiás epizódja is volt évtizedekkel korábban. Kiemelendő még a bal szemet ért korábbi tompa trauma, amelyből enyhe ptosis maradt vissza.

Felvételkor a bal szemén chemosis, diffúz belövelltséget, 5 mm-es proptosist láttunk jelentős szemmozgászavarral társulva. Tekintése minden irányban korlátozott volt, de a pupilla fényreakcióját megtartottnak találtuk (1. ábra).

A látóélesség a bal szemén kis mértékben csökkent (0,7), a szemnyo-

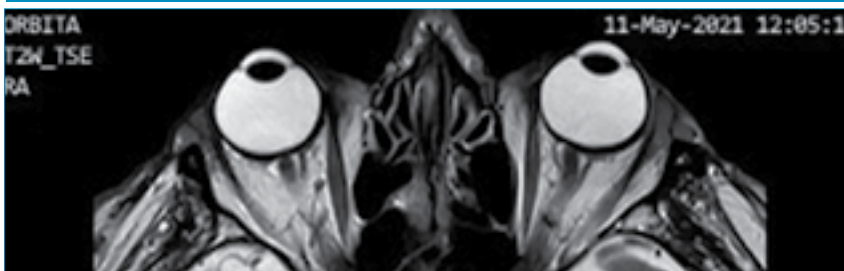
más normáltartományban volt (11,0 Hgmm, GAT). A törőközegek tiszták voltak, a szemfenéken réslámpával, Volk-lencsével érdemi eltérést nem találtunk, azonban az OCT-vizsgálat bal szemén a papil-

lomakuláris terület felső részén a foveát el nem érő subretinalis folyadékot mutatott ki (3. ábra). A makula finomszerkezete nem mutatott kóros eltérést. A páciens laborértékei közül a gyulladásos paraméterek emelkedettek voltak (CRP: 61 mg/l, We: 38 mm/h) számottevő granulocytosis nélkül. Sürgősséggel kontrasztos koponya MR-vizsgálat készült, ahol a bal oldali retrobulbáris térben kontraszthalmozó, kiszélesedett lágyrészek ábrázolódtak. A melléküregek területén gyulladásra vagy térfoglaló folyamatra utaló eltérés nem volt (2. ábra). Fül-orr-gégész konzílium a parenterális antibiotikumterápia (metronidazol 3×500 mg, amoxicillint 3×1 g probiotikusos védelemben) folytatását, illetve szoros obszervációt javasolt, beavatkozást

4. ábra: Tekintési irányok távozásakor: A szemmozgások szabadok, a chemosis szinte teljesen megszűnt. A meglévő enyhe ptosis miatt a szemrést vattapálcával tártuk fel



5. ábra: Kontroll koponya-MR kóros eltérés nélkül



egyelőre nem tartott indokoltnak. Bentfekvése harmadik napján felmerült az oltási szövődmenyként kialakult, késői típusú hiperszenzitivitási reakció lehetősége, ezért ex juvantibus intravénásan 250 mg dexamethasont indítottunk, amely után már másnapra jelentős javulást tapasztaltunk. Az alkalmazott szteroidterápiát fokozatosan építettük le (250-250-125-125-80-80 mg), amelynek hatására a chemosis a negyedik napra teljesen megszűnt, a szemrés spontán nyithatóvá vált. Távozáskor bal szem vízusa 1,0 lett, a vezetett szemmozgások szabaddá váltak, kettősképet nem jelzett a beteg (4. ábra), Hertel-oftalmométerrel minimális (1 mm) proptosis mértünk. A kéthetes kontrollvizsgálatkor subretinalis folyadék már

nem volt látható az OCT-felvételen. A kontroll koponya-MR sem mutatott kóros eltérést (5. ábra).

Megbeszélés

Habár a SARS-CoV-2, VeroCell vakcina és az ismertett szemüregi gyulladás közti ok-okozati viszony teljes bizonyossággal nem állapítható meg, számos körülmény teszi azt erősen valószínűvé. Az eddig megjelent publikációk szerint a COVID-19-vírusfertőzésnek is lehet szövődmenye az orbita cellulitise, amit azonban minden esetben a paranasális sinusok gyulladása előz meg (10, 1). Esetünkben a COVID-19-fertőzést egyrészt kizárta a többször ismételt antigén- és antitestvizsgálat, továbbá sinusitis sem volt iga-

zolható az elvégzett MRI és fül-orr-gégészeti vizsgálatok szerint.

Figyelembe véve, hogy a gégeödéma az első oltás után 14 nappal, az orbitagyulladás pedig a 2. oltás után 9 nappal jelentkezett, valamint azt, hogy mindkettő parenterális (intravénás) szteroidterápia hatására gyorsan és teljes mértékben megszűnt, okkal feltételezhetjük, hogy az inaktivált SARS-CoV-2-vakcinára adott késői típusú hiperszenzitivitási reakcióval állunk szemben.

Egyre több publikáció jelenik meg a COVID-19-vakcinák szemészeti szövődmenyeiről, de legjobb tudomásunk szerint ez az első eset, amikor valószínűsíthető oltási szövődmenyként orbita cellulitis alakult ki.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Bagheri M, Jafari A, Jafari S. Orbital apex syndrome in COVID-19 patients, a case report. *Vis J Emerg Med* 2021; 23: 101006. <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101006>
2. Bohler AD, Strom ME, Sandvig KU, Moe MC, Jorstad OK. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01610-1>
3. Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. Acute-onset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. *AJO Case Reports* 2021; 23: 1011136. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.1011136>
4. Nagy Z. A COVID-19 fertőzések lehetséges szövődmenyei. *Szemészet* 2021; 3: 149–151.
5. Koong LR, Chee WK, Toh ZH, Ng XL, Agarwal R, Ho SL. Vogt-Koyanagi-Harada. Disease Associated with COVID-19 mRNA Vaccine. *Ocul Immunol Inflamm* 2021 Sep; 10: 1–4. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1974492>
6. Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA, Adappa K, Chandraprabha S, Neeraja TG, et al. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 691–4. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3037_20
7. Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Foster S. COVID-19 Recombinant mRNA Vaccines and Serious Ocular Inflammatory Side Effects: Real or Coincidence? *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16(3): 490–50. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9443>
8. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2021; 96(1): 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.07.020>
9. Pichi F, Aljneibi S, Neri P, et al. Association of ocular adverse events with inactivated COVID-19 vaccination in patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(10): 1131–1135. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.3477>
10. Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit* 2020; 39(4): 305–10. <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1768560>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Vass Attila, SZTE ÁOK, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.
E-mail: vassatt@hotmail.com

Emlékezés édesapámra, dr. Rentka Lászlóra (1957–2022)



Dr. Rentka László 1983-ban kezdte szemészként pályafutását a Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház Szemészeti Osztályán, Debrecenben. Híresen jó diagnosztika volt és kiváló kézügyességének, művészi érzékének köszönhetően a traumás esetek sebészi ellátásához különös tehetséggel rendelkezett. A teljes szemhéj-rekonstrukció és a perforáló sérülések ellátása is izgalmas kihívás volt számára, amelyet nagy precizitással végzett. Fiatalabb kollégái önzetlenül segítőkész, szakmai szempontból gyakorlatias, egyedi humorú tanítómesterként emlékeznek rá.

1994-től 27 éven át a Balmazújvárosi Városi Egészségügyi Szolgálat egyetlen vándorszemészeként látta el a lakosság apraját és nagyját nap, mint nap buszra szállva. Nagy tiszteletnek örvendett a balmazújvárosiak körében, amit barátságos természetének, valamint szakmai és emberi szempontból is vitathatatlan segítőkészségének köszönhetett. Mindenkin segíteni akart, ez volt az életcélja.

Sokoldalúsága is különlegessé tette őt, szabadidejében magas szinten foglalkozott szárazföldi és vízi teknősök tartásával. Lakóhelyüket is saját kezűleg alakította ki, sokat barkácsolt. A teknősök szívóssága, páncélmintázatuk egyedisége mindig lenyűgözte őt. Olvasottsága, tájékozottsága nagyon széles repertoárt

ölelt át. Kedvencei közé tartoztak a sci-fi regények és a nagy magyar írók kötetei is.

Nemcsak a Debreceni Szenior Úszó Klub elnökeként, hanem hazai és nemzetközi bajnokságok versenyzőjeként vált a magyar úszósport legendás alakjává. Jótékony sportolóként emberfeletti teljesítményeket hajtott végre a Bátor Tábor színeiben súlyosan beteg gyermekek segítésére.

Néhány hónappal ezelőtt nála is súlyos betegséget, agydaganatot diagnosztizáltak. Betegségét méltósággal viselte és humorérzékét megőrizve küzdött a végsőig – ami úgyszintén emberfeletti.

Édesapaként olyan nagy hatással volt rám, hogy én is a szemészetet választottam hivatásomnak. Számomra fontos szakmai eredménynek tekintem, hogy a „bonyolult” eseteket mindig megbeszéltük, szakvizsgámat követően pedig a klinikai ellátást igénylő páciensek sorsát rendszerint rám bízta. Nagy megnyugvására betegsége felfedezése óta átvettem helyét a Balmazújvárosi Szemészeti Szakrendelőben, megtartva így – szavait idézve – „az univerzum folytonosságát”.

Dr. Rentka Anikó
DE KK Szemklinikai
Balmazújvárosi VESZ Nonprofit Kft.
Szemészeti Szakrendelő

In memoriam Krizsa Lajos József 1924–2022



2022. februárban elhunyt *Krizsa Lajos József*, aki ugyan nem volt szemész, nem volt tagja sem a Magyar Szemorvostársaságnak, az Elnökség mégis a Szemészet hasábjain megemlékezéssel fejezi ki köszönetét a társaság számára végzett munkájáért.

Krizsa Lajos 1924-ben Dömsödön született, 1945-ben, a legnagyobb harcok közepette érettségizett a Budapest Székesfőváros Szt. István Kereskedelmi Középiskolában. Orvos szeretett volna lenni, de származása és az akkori körülmények miatt ez nem volt lehetséges. A 40-es évek végétől a Meszhart-nál, későbbi MAHART (Magyar Hajózási Részvénytársaság)-nál gépkocsivezető, majd gépkocsi-előadóként hivatali munkát végzett. Több évtized után tisztviselőként innen is ment nyugdíjba a 80-as években.

Néhány évi szünet után egy MSZT Szakcsoportülésen vett részt szemész lánya, *dr. Krizsa Judit*, ahol elhangzott, hogy a társaság munkatársat keres és a lánya által közvetített információ birtokában ő jelentkezett.

Így került a Magyar Szemorvostársasághoz, ahol csaknem három évtizedet töltött könyvelőként és ügyintézőként. Nemcsak az MSZT, hanem a Magyar Mű-

lencse Implantációs és Refraktív Sebészeti Társaság (SHIOL) és a Magyar Gyermekszemészek és Strabológusok Társasága könyvelésében is közreműködött egészen 2017 szeptemberében a Mária utcai Szemészeti Klinikán bekövetkezett eszméletvesztéses rosszulletéig. Betegségéből felépült, de fájó szívvel a feladatait átadta utódjának. Munkáját pontosság, kitartás és szorgalom jellemezte, jól megtalálta a hangot a társaság folyamatosan megújuló vezetőségi tagjaival. Sohasem panaszkodó küzdő volt, számtalanszor felállt és újrakezdett, 80 éves kora ellenére könnyedén tanulta meg a számítógép kezelését. Egy végigdolgozott élet után szinte még egy teljes életnyi munkát végzett egészen 94 éves koráig a hazai szemészet érdekében, amit 2018-ban a társaság ünnepi keretek között is elismert. Munkáját ezúton is köszönjük minden magyar szemész nevében!

A Magyar Szemorvostársaság jelenlegi és korábbi vezetősége nevében

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt
elnök

Dr. Resch Miklós
főtitkár

Bioprotekció szerepe a szemszárazság kezelésében

BARCSAY-VERES AMARILLA DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Intézetvezető: Prof. Nagy Zoltán Zsolt)

Bevezetés

A szemfelszín egyensúlya csodálatosan összehangolt molekuláris munka eredménye. A környezet változásaira adott reakciók bonyolult jelátviteli útvonalakba fordítódnak, és a gráfokhoz hasonlóan aktíváló és inaktíváló köröket indítanak el. Klinikailag tünetmentes vagy tünetes lehet a páciens attól függően, mennyiben volt sikeres vagy sikertelen a bioprotekció.

Homeosztázis a szemfelszínen

A szemfelszín hámborítása állandóan találkozik idegen anyagokkal, ezért barrierfunkciót lát el, amit a könny és a pislogás is támogat. Bár a szemfelszín folyamatos kapcsolatban van a külvilággal és intenzíven eliminálja az idegen anyagokat, de semmiképpen nem steril. Akár hónapokig is stabil összetételű, rezidens baktériumok és vírusok (azaz a mikrobiom) szintén részét képezik, amelyek összetétele életkortól, földrajzi elhelyezkedéstől, kórállapotoktól függően változik.

A szemfelszínen tolerált idegen anyagok elfogadása aktív folyamat eredménye, amelyben fő szerepet vállalnak a kötőhártya kehelysejtjei. Az általuk „átengedett” antigének ún. toleranciasznált közvetítenek a stroma dendritikus sejtjei felé, ezáltal megghiúsul a specifikus immunaktiváció, nem jön létre gyulladás. A kehelysejtek száma öregedésben, száraz szemben, cikatráló pemphigoidban kevesebb,

így az immuntolerancia is sérülékenyebb (4).

A természetes immunválasz molekuláris mintázat felismerő elemei legtöbbször gyorsan detektálják és hatékonyan eliminálják az antigéneket, ugyanakkor az antigénprezentáló sejtek bevonódásával az adaptív immunrendszer is aktiválódik helyben, a szemfelszínen. A nyirokcsomókban a cirkuláló naiv T-sejtek aktivációja zajlik, majd a B-sejtek közreműködésével a véráram útján specifikus ellenanyagok kerülnek a könnymirigybe és a szemfelszínre. Az idegrendszer szintén kétirányú kommunikációt folytat az immunválasz effektorjaival.

Könnymirigy

A kehelysejtek által termelt mucinból, a Meibom-mirigyek által termelt lipidekből és a könnymirigy által szekretált anyagokból és vízből áll össze. Mind szimpatikus, mind paraszimpatikus neurológiai szabályozás részt vesz ennek finomhangolásában. A könnymirigy feladata a lubrikáláson túl a patogének elleni védelem, és optimális optikai közeg biztosítása.

A könnyben található növekedési faktorok felelősek az epithelium fenntartásáért. A könnymirigy elterítésében a lipidrétegen kívül a pislogás is fontos élettani szereppel bír (8, 12).

Pislogás

A pislogás függ a páratartalomtól, hőmérséklettől, idegi-hormonális tényezőktől, és a vizuális feladatok-

tól. Visszatartott pislogásnál a könny átlagos ozmotikus nyomása a normál 200-300 mOsmol-ról többszörösére emelkedhet. Ugyanakkor ez a növekedés nem fokozatos, hanem egy kritikus időpont után hirtelen ugrik fel akár 800-1400 mOsmol-ra, amely helyi ozmoprotekció meglétét feltételezi.

A szemfelszín egyensúlya a környezeti hatások függvénye is. A dohányzás, a kontaktlencse-viselés, a táplálkozás, ultraibolya sugárzás, és sok más faktor eredőjeként egyenként változó mennyire stabilan látja el összetett funkcióját a szemfelszín.

A megromlott egyensúly: valós és előretolt öregedés a szemfelszínen

Az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken a megtermelt könny mennyisége, és immunglobulin tartalma. Képző és szövettani vizsgálatok igazolták a könnymirigy szöveti szerkezetének szétesését, a Sjögren-szindrómához hasonló limfocitás beszűrődését. A Meibom-mirigyek idősebb korban atrofizálódnak, az acinusok elvesztése a könny lipid-tartalmának csökkenésével jár (4). Az epithelréteg felszínén található sűrű, glikántartalmú bevonat (ún. glycocalyx) nemcsak időskorban, hanem szárazszem-betegségben, allergiában is feltöredezik. Ezenkívül a sejtek közti intercelluláris kapcsolatok is károsodnak, az apikális epithelréteg lesodródása a barrier-funkció gyengülését eredményezi.

A mátrix metalloproteázok egyik élettani szerepe ezen intercelluláris junkciók szabályozása, de például száraz szemben vagy öregedéskor a fokozott enzimaktivitás kóros helyzetet eredményez (4). A lesodródott epithelsejtekből szabaddá váló DNS önmagában is károsítja a szemfelszínt.

Ha bármilyen okból kifolyólag a könny védőfehérjei (pl. lizozim, laktoferrin, trefoil peptid) száma vagy működése kárt szenved, egyúttal a szemfelszín is sérülékennyé válik. Gyulladás során pl. a könny-mirigyből és a kötőhártya ereiből plazmafehérjék szabadulnak fel. Főleg az albumin képes megkötni és inaktiválni egyes védőfehérjéket. A szemfelszínhez kapcsolható idegi, hormonális- és immunfolyamatok összehangolt működése biztosítja tehát az aktív immunvédelmet és az immuntoleranciát, amely előfeltétele a szemfelszín helyes működésének.

Szárazszem-betegségben definíció szerint a szemfelszín homeosztázisa felborul, gyulladás, strukturális károsodás és neuroszenzoros eltérések jellemzőek. Szempanaszok lépnek fel, a könnyfilm instabil és hiperoszmoláris (1).

Hiperoszmoláris közegben a klasszikus, adaptív immunmechanizmusok is (pl. neutrofil sejtek migrációja, degranulációja) elégtelenek. Instabil könnyfilm esetében a könnyfilm felszakadása először apró pontokban jelentkezik, ahol körülírtan a normálérték többszörösére ugrik fel az ozmolaritás. Ezeken az 1000 mOsmol körüli részeken komoly stressz éri a szemfelszínt, strukturális károsodást hagyva maga után. A könny ozmolaritását a szervezet hidratáltsága, a szemrés tágassága, a könnyfilm stabilitása, lipidrétege, a pislogás, és egyéb környezeti tényezők határozzák meg.

Az instabil könnyfilm optikailag is elégtelen. Az egyenetlen vastagságú könnyfilm irreguláris epithel- lal is társulhat, tovább növelve az első, második, és magasabb rendű aberrációkat. A megromlott látó- élességet csökkent kontrasztérzé-

kenység, káprázás súlyosbítja. Nem véletlen, hogy a látással kapcsolatos panaszok okai között előkelő helyet foglal el a szárazszem-betegség (9). Megdöbbentő, hogy látáspanasz esetén a száraz szemnél mindössze a 60 év feletti férfiak esetében gyakoribb a makuladegeneráció, míg a fiatalabbaknál és a 60 év feletti nőknél is a látáspanaszok elsődleges oka a száraz szem. Már a COVID-19-vírusjárvány első hullámában felmérték (5), hogy a hirtelen, 25-45%-kal megnövekedett monitorhasználat (pl. online oktatás, okostelefon) mennyiben befolyásolja a szárazszem-panaszokat. Több mint 600 gyermek adatait elemezve azt tapasztalták, hogy az 5–18 évesek 92,8%-a már néhány hét múlva szemfáradásos vagy szárazszem-panaszokat jelzett. A digitális eszközhasználat mennyisége és az életkor szoros összefüggést mutatott a tünetekkel.

A száraz szem objektív jelei hasonlítanak a szemfelszín korrall járó elváltozásaihoz. Az ördögi körként felerősödő strukturális károsodásokat leginkább megelőzni érdemes.

Terápiás lehetőségek a szemfelszín védelmére

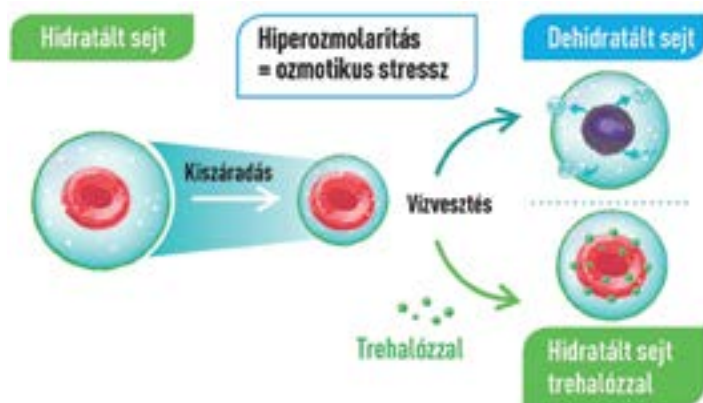
A szemfelszín védelmét a környezetkárosító tényezőinek eliminálásával, a táplálkozás minőségi

javításával, az idegi szabályozás helyreállításával, és iatrogén okok kizárásával érdemes kezdeni. Van persze olyan élethelyzetek, amikor ezek a faktorok nem befolyásolhatóak. A szemhéjszéli toalett kis kitarással beilleszthető a napi- rendbe, illetve hazánkban is elérhető intenzív fénystimulációs kezelés. Mindkettő nagyban segíti a Meibom-mirigyek működését, javítva a párolgásos szárazszem-panaszokat. A könnytermelést neurostimulációval fokozhatjuk, de sokkal elterjedtebb a helyi könnypótlás, amely évtizedes múltra tekint vissza. A szupplementáció már egyre szelektívebben, a szemfelszíni hiányság pótlását célozza, nem pusztán a könnyvolumen biztosítását. Az utóbbi időben elérhetőek a szemfelszín regenerálódását biztosító készítmények is. Az egyes készítmények kiválasztása ideális esetben a szemorvos kompetenciája.

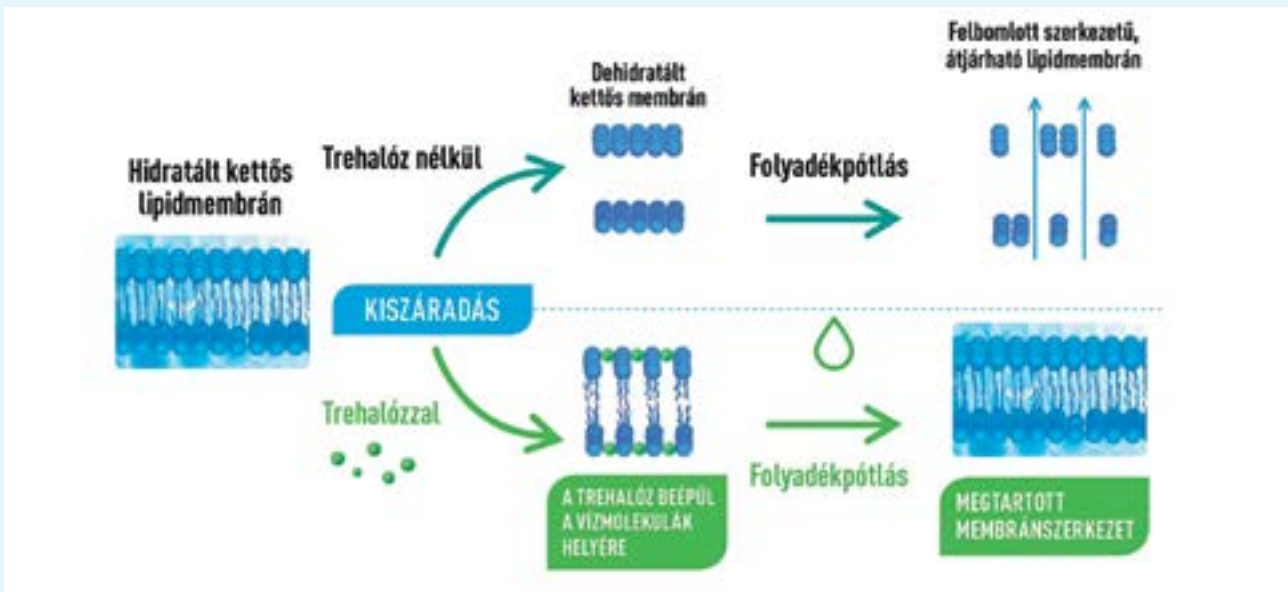
A tartósítószer már egészen kis koncentrációban károsítja a szemfelszínt (10), hatóanyagtól függően kisebb-nagyobb mértékben rontja a szemfelszíni sejtek túlélését. A tartós könnypótlás konzerválószer-mentes készítményekkel lehet célravezető.

A trehalóz a természetben is előforduló diszacharid, amelynek előnyös tulajdonságait az élelmiszeripari termékekben vagy gyógyszerekben (pl. intravitreálisan adott VEGF-

1. ábra: Ozmoprotekció. A trehalóz, mint ozmoprotektor – a vízvesztés ellenére is segít megőrizni a sejt hidratáltságát



2. ábra: A trehalóz dehidratált környezetben stabilizálja a kettős foszfolipid-membránt



gátló szernél) is kihasználják. Mivel a sejtek hidratáltsága nem független a környezettől, kiszáradáskor a sejtet ozmotikus stressz éri. Ozmoprotektor (pl. a trehalóz) jelenlétében a vízvesztés ellenére megmarad a sejt hidratáltsága (1. ábra). A trehalóz természetes ozmotit, vagyis a környezet ozmotikus viszonyaitól függően indukálható vagy gátlható anélkül, hogy a sejt anyagcseréjét befolyásolná. Pl. nagy ozmózisnyomás esetén a sejt belsejéből víz áramlik a környezete felé, zsugorítva ezáltal a sejtet. A következményes „molekula crowding” sejtkárosító, apoptózist is indukálhat. Ezzel szemben az ozmotitok, pl. a trehalóz vizet képesek megkötni a sejt belsejében, megakadályozva annak dehidratálódását. A kiszáradás során a kettős lipidmembránok feltöredeznek, és irreverzibilis módon károsodnak, ha a folyadék pótlást követően már nem jön létre az eredeti szerkezetük. Trehalóz jelenlétében a víz helyét átmenetileg a trehalóz foglalja el, amelyet szerkezeti károsodás nélkül ismét visszafoglalhat a víz folyadék pótlás esetében, ezzel óvja a lipidmembránt (2. ábra).

A sejtben belül a trehalóz a hő sokkfehérjékkel együtt segíti a fehérjék háromdimenziós szerkezetének helyreállítását, illetve az autofágiát.

Autofágia révén a sejtek újrahasznosítják a diszfunkcionális sejtorganelumokat vagy a sejtkárosító fehérjeaggregátumokat. (Megj. Az autofágia szerepe kiemelt jelentőségű számtalan betegség kórértében, és a róla elnevezett folyóirat is magas impakt faktorral bír.) A transzkripció faktorok a jelátviteli hálózat végpontján álló effektor molekulák. A sejt anyagcseréje, működése, esetleg differenciálódása attól függ, hogy az egyes transzkripció faktorok jelen vannak-e, illetve milyen aktivitással működnek. Uchida és munkatársa (11) nyúlászaru hártya keratocitasejtjeiben kísérletesen, Tumor Necrosis Factor (TNF) α és cikloheximid (CHX) adásával idézték elő apoptózist (3. ábra). Amennyiben a corneakeratocitákat 24 óráig trehalózzal inkubálták, az apoptózis indukció kevésbé érintette negatívan a sejtek túlélését, mint a trehalóz nélküli sejttenyészetekét. A trehalózzal előkezelt sejtek túlélése szignifikánsan nagyobb volt apoptózis-indukció után.

A trehalóz, miután bekerül a sejt lizoszomális rendszerébe, enyhén gátlja annak működését. Erre válaszul a transzkripció faktor EB (TFEB) aktiválódik, és végeredményül a kiindulásnál is nagyobb aktivitásúvá válik a lizoszomális rendszer (11).

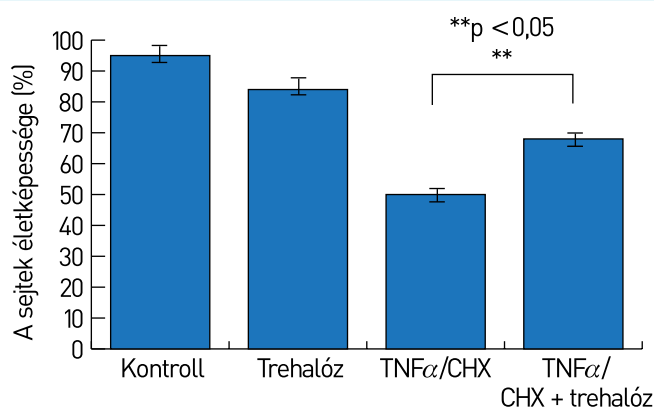
Az aktív sejt „újrahasznosítás” és detoxikálás eredménye a sejtek túlélőképességének javulása.

A hialuronsav (HA) biopolimer, amely mukoadhezív és vízmegkötő tulajdonsága révén elnyújtott ideig képes nedvesen tartani a szemfelszínt. A regenerációban is szerepet játszik, az epithelsejtek migrációját elősegítve képes gyulladás csökkentő hatást is kifejteni (6). A hialuronsavat tartalmazó szemcseppek elősegítik a szemfelszín egyensúlyának fenntartását.

Állatkísérletben az ultraibolya sugárzás okozta szaruhártya-károsodás és apoptózis jelentős mértékben csökkent a 3%-os trehalózzal történt kezelés során (2).

Chiambaretta és munkatársai (3) mérsékelt és súlyos száraz szemben alkalmazták a 3%-os trehalóz 0,15%-os hialuronsavval (Tre-HA) kombinált szemcsepp hipozmoláris változatát. A napi 3-6 cseppentés már az első hónapban sikeresebben javította a szubjektív tüneteket egyéb száraz szem elleni szemcseppekkel összehasonlítva. Klinikai vizsgálatokban, különböző műtétek után vizsgálták a Tre-HA szemcseppek hatásosságát. Pl. szaruhártya cross-linking kezelést követően a Tre-HA kombinált szemcsepp jobban elősegítette a cornea epithelizá-

3. ábra: A trehalóz növeli a sejtek életképességét indukált apoptózis esetén. Apoptózis-indukció: Tumor Necrosis Factor (TNF) α és cikloheximid (CHX)



ciót, mint a hialuronsav önmagában adva. Kétoldali kancsalságellenes műtétek után a hagyományos antibiotikum-szteroid kombinált cseppet az egyik oldalt Tre-HA kombinált terápiával egészítették ki. Mindkét kezelés a műtét után 1 és 4 héttel egyformán mérsékelte a kötőhártya-gyulladást, ugyanakkor az idegentestérzés, a szűrő érzés a szemben sokkal enyhébb volt a Tre-HA-cseppel kiegészített kezelési oldalon. Szürkehályog-műtétek után 7 és 30 nappal a Tre-HA kombináció a HA szemcseppnél jobban javít

totta a szárazszem-tüneteket és a könnyfilm-felszakadási időt. Érdekesek a nagy (1,0-1,5 MDa) molekulásúlyú HA-készítményekkel végzett kísérletek. Minél nagyobb a HA koncentrációja, illetve minél nagyobb a HA molekulásúlya, annál hosszabb időig képes a szemfelszínen maradni. *Laihia és munkatársai* (7) trehalóz és nagy molekulásúlyú HA kombinált hipozmoláris szemcseppel vetették össze az alacsony (0,7–0,9 MDa) molekulásúlyú HA-tartalmú izotóniás cseppeket. A készítmények mindkét esetben ha-

sonló módon mérsékeltek a szemfelszín ozmolaritását, ugyanakkor a könnyfilm-felszakadási időt és a pislogások között eltelt időt a Tre-HA kombináció javította leginkább (7). Valószínűleg az ozmotikus stressz és gyulladásos környezet hiánya kedvez az epithel regenerációjának, így a tünetek javulásának is. A kombinációs készítmények elsősorban citoprotektív, sebgyógyulást segítő környezetet teremtenek a szemfelszínen és nem csak rövidtávon vastagítják a könnyfilmet. A Tre-HA cseppeknél a becseppentést követő 240. percben is mérhető még OCT-készülékkel a könnyfilm vastagodása.

Következtetések

A környezeti tényezők szemfelszínt károsító hatásait csak részben tudjuk befolyásolni. A szárazszem-betegség már strukturális károsodásokat is okoz a szemfelszínen, amelyeknek csak egy része visszafordítható. A száraz szem minőségi ellátásának egyik lehetséges módja a célzott és kombinált könnypótlás, amely a hidratálás és a sejtregeneráció elősegítésével mind a megelőzést, mind pedig a kezelést szolgálja.

IRODALOM

1. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report (published correction appears in Ocul Surf. 2019 Oct;17(4):842). Ocul Surf 2017; 15(3): 438–510.
2. Cejková J, Cejka C, Luyckx J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. Histol Histopathol 2012; 27(8): 1029–1040.
3. Chiambaretta F, Doan S, Labetoulle M, Rocher N, El Fekih L, Messaoud R, Baudouin C. HA-trehalose Study Group. A Randomized, Controlled Study of the Efficacy and Safety of a New Eyedrop Formulation for Moderate to Severe Dry Eye Syndrome. Eur J Ophthalmol 2016; 27: 1–9.
4. Galletti JG, de Paiva CS. The ocular surface immune system through the eyes of aging. Ocul Surf 2021; 20: 139–162.
5. Gupta R, Chauhan L, Varshney A. Impact of E-Schooling on Digital Eye Strain in Coronavirus Disease Era: A Survey of 654 Students. J Curr Ophthalmol 2021; 33(2): 158–164.
6. Kojima T, Nagata T, Kudo H, et al. The Effects of High Molecular Weight Hyaluronic Acid Eye Drop Application in Environmental Dry Eye Stress Model Mice. Int J Mol Sci 2020; 21(10): 3516.
7. Laihia J, Kaarniranta K. Trehalose for Ocular Surface Health. Biomolecules 2020; 10(5): 809.
8. Li Q, Jiao SJ, Wang YQ, Xie HT, Zhang MC. Development of a Novel Tear Lipid Test Strip. Cornea 2022; 41(2): 232–237.
9. Morthen MK, Magno MS, Utheim TP, et al. The vision-related burden of dry eye. Ocul Surf 2022; 23: 207–215.
10. Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(4): 1644–1652.
11. Uchida K, Unuma K, Funakoshi T, Aki T, Uemura K. Activation of Master Autophagy Regulator TFEB During Systemic LPS Administration in the Cornea. J Toxicol Pathol 2014; 27(2): 153–158.
12. Veres A, Németh J. A pislogás klinikai jelentősége. Szemészet 2007; 144(1–4): 5–20.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Barcsay-Veres Amarilla, 1085 Budapest, Mária u. 39.
E-mail: veres.amarilla@med.semmelweis-univ.hu