

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Megfigyeléseink ritka szemészeti betegségeken

Uvea melanomák brachyterápiájának hatása a corneális endothelre

és Alport szindrómában talált jellegzetes lencse morfológia

Dr. Surányi Éva

Témavezető: Dr. Damjanovich Judit



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések	4
Bevezetés és irodalmi áttekintés	5
Célkitűzés	14
Betegek és módszerek	15
1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.....	15
2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.....	18
Statisztikai elemzés	19
Eredmények	20
1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget	20
2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.....	25
Megbeszélés	28
1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.....	28

2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben	
kisebb a szemlencse átmérője.....	31
Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük	35
Summary of new results and their clinical relevance	36
Irodalomjegyzék	37
Az értekezéshez felhasznált saját közlemények	44
Tárgyszavak	46
Keywords	46
Köszönetnyilvánítás	47
Függelék.....	48

Rövidítések jegyzéke

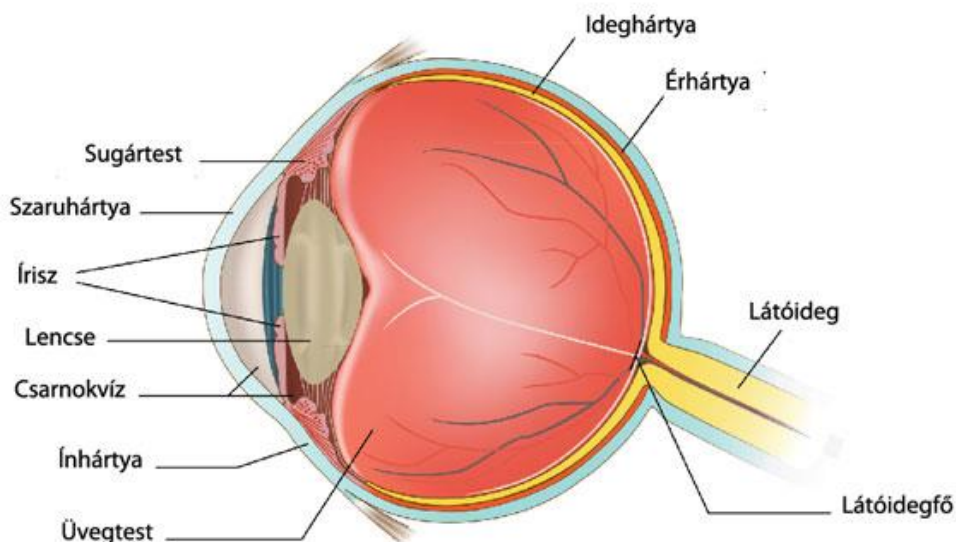
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AVG	átlagos sejterület (average cell size)
CV	sejterület variációs koefficiense (coefficient of variation of cell area)
ECD	endothelsejtsűrűség (endothelial cell density)
EOG	elektrooculographia
ERG	elektroretinographia
FLAG	fluoreszcein angiographia
HLA-I/II	humán leukocita antigén I-es/II-es csoport
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin-like growth factor-1)
OCT	optikai koherencia tomographia
PPMD	posterior polymorph cornea dystrophia
UBM	ultrahang biomikroszkópia

Bevezetés és irodalmi áttekintés

1. Anatómia

A szem az ember egyik legfontosabb érzékszerve, a külvilágból származó információk mintegy 60-80 százalékát a látás révén érzékeljük. A szem feladata a környezetünkben származó fénysugarak érzékelése, azok elektromos impulzusokká való átalakítása, melyek a látópályán keresztül a látókéregbe jutnak, majd az agy által feldolgozásra kerülnek. Fontosságát az is bizonyítja, hogy ez a folyamat veszi igénybe agyunk kapacitásának hatvanöt százalékát.

A szemgolyó egy átlagosan 24 mm átmérőjű, nem szabályos gömb. Szerkezetét tekintve két különböző görbületű részből áll, egy nagyobb méretű, nagyobb görbületi sugarú hátsó szegmensből, melyet az ínhártya határol, ehhez illeszkedik előlről óraüvegszerűen a kisebb méretű, kisebb görbületi sugarú szaruhártya (1. ábra). A szaruhártya, az elülső csarnok, a szivárványhártya és a szemlencse alkotják a szem elülső szegmentumát (1).



1. ábra: A szem anatómiája (forrás: webbeteg.hu)

A szaruhártya a szem legfontosabb törőközege, a teljes törőerő kétharmadáért felelős. Felépítésében hat réteget különböztetünk meg (2). A szemfelszínhez közelebb eső része az epithelium, egy körülbelül hat sejtsorból álló el nem szarusodó laphám, gyorsan növekvő, könnyen regenerálódó sejtekből áll. Alatta egy vékony réteg, a sejtmentes, főként I-es típusú kollagénrostokból felépülő Bowman membrán található, mely védi a cornea kilencven százalékát alkotó stromát. Ez utóbbit szabályosan rendezett szintén főként I-es típusú kollagénrostok, illetve az ezek között elhelyezkedő proteoglikánok és keratocyták alkotják. A stroma elülső csarnok felé eső oldalát a Dua-réteg határolja, ami egy nagyon vékony, de kifejezetten erős, a levegő számára átjárhatatlan hártya. Az ötödik réteg, a Descemet membrán valójában az endothelsejtek módosult basal membránja, főként IV-es típusú kollagénrostokból áll. Legbelül található az egyetlen sejtsorba rendezett hatszögletű sejtekből felépülő endothelium (3). (Az elnevezés megtévesztő, megjelenése, funkciója és eredete is teljesen különbözik a vascularis endotheliumtól.) Az endothelsejtek mitokondriumokban gazdagok, és zonula occludensszel kapcsolódnak egymáshoz, így tudnak eleget tenni feladatuknak, azaz aktív és passzív mechanizmussal dehidrált állapotban tartják a szaruhártyát, hogy az megőrizze átlátszóságát (4). Ellentétben az epithelsejtekkel regenerálódásra nem képesek, méretük és alakjuk megváltoztatásával töltik ki az elpusztult sejtek helyét. Számuk az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken, évente mintegy 0,22-1%-kal (5-7). Egy normál felnőtt szaruhártya endothelsejtsűrűsége 2700-2900 sejt/mm² (8,9), ami 75 éves korra 2400-2600 sejt/mm²-re csökken. Az életkorral bekövetkező sejtpusztulás nem befolyásolja az endothelium normál működését. Bizonyos szemészeti betegségek, mint például a zöldhályog, Fuchs-dystrophia, szisztémás betegségek, például a cukorbetegség, kontaktlencse viselés, trauma vagy szemészeti műtétek az endothelsejtek számának kóros csökkenéséhez vezethetnek (10-17). Ennek következtében az endothelsejtek között folyadék lép a stromába. Amíg a megmaradt

endothelsejtek aktív pumpa mechanizmussal fenn tudják tartani az egyensúlyt, azaz a szaruhártya dehidráltóságát, addig nem okoz tüneteket, de ha az endothelsejtek száma egy kritikus szint alá csökken (kb. 1000 sejt/mm²), akkor ödéma alakul ki, a szaruhártya transzparenciája csökken, ami látásromláshoz vezet (18,19).

A szem, mint optikai rendszer másik jelentős törőközege a szemlencse, a teljes törőerő maradék egyharmadáért felelős. Alakja bikonvex, átmérője 8-9 mm, vastagsága 3-4 mm. Elülső felszíne laposabb, hátsó felszíne domborúbb (2). Kívülről egy vékony, de igen ellenálló hártya, a lencsetok határolja. Állományát a felszínhez közel a kéregállomány alkotja, ez veszi körül a tömöttebb belső magot. Mindkettőt módosult, szalagszerűen megnyúlt hámsejtek építik fel. Egyes betegségek, fejlődési rendellenességek a szemlencse méretének, alakjának megváltozásához vezethetnek, ez módosítja a lencse törőerejét, ami fénytörési hibákat okoz.

2.a. Uvea melanoma

A szemgolyó elülső szegmentumát érintő betegségek lehetnek közismertek, könnyen diagnosztizálhatók, de vannak olyan ritka eltérések, amelyek diagnosztikája és kezelése az arra specializálódott centrumokban lehetséges. Ilyen ritkán előforduló szemészeti betegség a szemgolyó falát alkotó középső réteg, az uvea sejtjeiből kiinduló melanoma. Az uveális melanoma a leggyakoribb felnőttkorban előforduló primer intraocularis tumor, látást és életet veszélyeztető állapot. Incidenciája 4-6/1 millió fő/év. Előfordulási gyakorisága az elmúlt évtizedekben nem változott, általában az 5-8. évtizedben jelentkezik. Az uveát három részre oszthatjuk: a szem színét adó szivárványhártyára, a mögötte elhelyezkedő sugártestre és a gazdagon erezett érhártyára. Az uveális melanoma 85%-ban az érhártyából indul ki, 10%-ban a sugártestből és 5%-ban a szivárványhártyából (20,21). A chorioideából kiinduló daganat legtöbbször tünetmentesen és fájdalomtalanul növekszik, amíg meg nem közelíti az éleslátás helyét, ezáltal látótérkiesést, ill.

látásromlást okoz. Időnként előfordul, hogy a betegek úszkáló homályokról vagy villanó fények látásáról panaszkodnak. A corpus ciliaréból kiinduló tumorok a perifériás elhelyezkedés miatt az iris mögött sokáig észrevétlenül növekednek, végül látótérkiesést és látásélességcsökkenést okoznak. Az iris melanomák többsége meglévő pigmentált elváltozásból indul ki, általában lassan növekvő, alacsony malignitású daganatok, és tekintettel arra, hogy a szivárványhártya szabad szemmel is látható, könnyebben diagnosztizálhatóak.

Az uvea melanomák kezelése az elhelyezkedéstől és a mérettől függően lehet sebészi, iridectomy vagy iridocyclectomia, amennyiben a tumor az irisből vagy a corpus ciliaréból indul ki, és nem érint egy kvadránsnál nagyobb területet. A lokális rezekciót minden esetben ajánlott kiegészíteni sugárkezeléssel. A sugárkezelés, vagy brachyterápia önmagában is használható a szemben növekvő daganatok kezelésére. A sugárzó anyagot tartalmazó applikátorok bevezetése áttörést jelentett az intraocularis melanomák terápiájában, ugyanis lehetővé tették meghatározott tumorvastagságig a daganatok kezelését a szemgolyó eltávolítása nélkül (22-26). A sugárkezelés létjogosultságát egy prospektív, randomizált vizsgálat, a Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) erősítette meg, amelyben 1989 és 2001 között 1317 közepes méretű (2,5 – 10 mm prominencia, maximum 16 mm basalis átmérő) uvea melanomás beteget kezeltek enucleatióval vagy I^{125} brachyterápiával. Átlagosan 12 évig követték a betegeket, és nem találtak szignifikáns különbséget az irradiációval és az enucleatióval kezelt tumorok melanomával összefüggő mortalitása között (27). A bulbus megőrző terápiák elterjedésével és fejlődésével fontos szempont lett a lokális tumor kontroll kérdése. A Kaliforniai Egyetem Sugárterápiás Osztályán vizsgálták brachyterápia után a lokális tumor kontrollt, amelyet 5 évre 84%-nak, 12 évre 79%-nak találtak. Proton besugárzással szignifikánsan jobb eredményt értek el, az 5 éves lokális tumor kontroll

100%, 12 évre 98% volt (28). Sajnos, ez a terápiás lehetőség jelenleg Magyarországon még nem elérhető.

Klinikánkon 1986 óta alkalmazzuk a Ruthenium-106 izotópot tartalmazó, béta sugárzó applikátorokat uveális melanomák kezelésére (29). A béta sugárzás egy közepes energiájú radioaktív sugárzás, a levegőben méterekre terjed, de a bőr felső néhány milliméterében elnyelődik. A Ruthenium-106 izotópot tartalmazó plakkok szemészeti ultrahanggal meghatározott 6 mm-es prominenciáig alkalmasak intraocularis tumorok kezelésére. Az ennél vastagabb daganatok sugárkezelésére ez a fajta applikátor nem alkalmas, mert a közepes szöveti áthatoló képességük miatt ennél nagyobb távolságban már nem jut a tumor csúcsára megfelelő sugárdózis, ami uvea melanoma esetén legalább 100Gy (30,31). A maximálisan kezelhető daganatvastagságot befolyásolja az ínhártya sugárérzékenysége is, a sclerára leadható sugármennyiség legfeljebb 1000-1500Gy lehet, annak károsodása nélkül. A szemgolyó elülső részében, az irist vagy a corpus ciliarét érintő daganatok esetében olyan plakkot használunk, amely a cornea helyének megfelelően kivágással rendelkezik, hogy a szaruhártya minél kevesebb sugárterhelést kapjon. Természetesen szórt sugárzással még így is számolnunk kell (32,33).

A 6 mm-nél nagyobb daganatok kezelésére nincs nemzetközi konszenzus. Léteznek szemmegtartó terápiás módszerek, mint például az endoresectio az equator mögött elhelyezkedő daganatok esetében proton besugárzást követően vagy a transsclearalis resectio az equator előtti tumorok esetében, melyet brachyterápiával egészítenek ki, de alapvetően a 6 mm-nél nagyobb prominenciájú uvea melanomák kezelése a szemgolyó eltávolítása (34).

A szem belsejéből nyirokelvezetés nincs, az uvea melanoma haematogén úton ad áttétet, elsősorban a májba (89%), a tüdőbe (29%) és a csontokba (17%). Az elsődleges daganat sikeres kezelése ellenére a betegek 50%-ánál jelentkezik metastasis a felfedezéstől számított 10 éven

belül, melynek kialakulása esetén az átlagos túlélés 15 hónap. Bár az uvea melanoma lokális kezelése jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben, a túlélés ennek ellenére relatíve változatlan maradt. Ennek oka a micrometastasisok korai kialakulása. Becslések szerint a metastasis kb. három évvel a primer tumor felfedezése előtt megjelenik, de csak kb. két évvel később válik kimutathatóvá (35). Az áttétek megjelenése nem függ a primer daganatra alkalmazott terápiától (36). Az uvea melanoma prognózisa különböző klinikai, szövettani, cytogenetikai és gén expressziós tulajdonságokkal hozható összefüggésbe. Klinikailag rossz prognózist jelent az idősebb életkor, a férfi nem, a nagyobb tumor méret, a sugártesti lokalizáció, a diffúz elhelyezkedés, ocularis vagy oculodermalis melanocytosis jelenléte, extraocularis terjedés, valamint az AJCC osztályozás szerint előrehaladott daganat. Szövettanilag rossz prognózist jelent az epitheloid sejttípus, a nagyobb mitotikus aktivitás, a tíz legnagyobb sejtmag nagyobb átlagos átmérője, nagyobb microvascularis sűrűség, extravascularis mátrix mintázatok, tumort infiltráló limfociták és makrofágok jelenléte, IGF-1 receptor és HLA-I/II fokozott expressziója. Genetikai szempontból rossz prognózisra utal a 3-as kromoszóma monoszómia, az 1-es kromoszóma rövid vagy a 6-os kromoszóma hosszú karjának elvesztése, a 8-as kromoszóma hosszú karjának többlete, illetve génexpressziós profil alapján a II-es osztályba tartozó daganatok. A felsoroltak közül az egyik legmeghatározóbb tényező a felfedezéskori méret. Kis méretű (prominencia <2.5 mm) tumorok melanomával összefüggő 5 éves mortalitása 1%, közepes méretű (prominencia 2.5 mm-10.0 mm) daganatoknál 11%, nagy méretű daganatok esetében 28% (37).

2.b. Alport szindróma

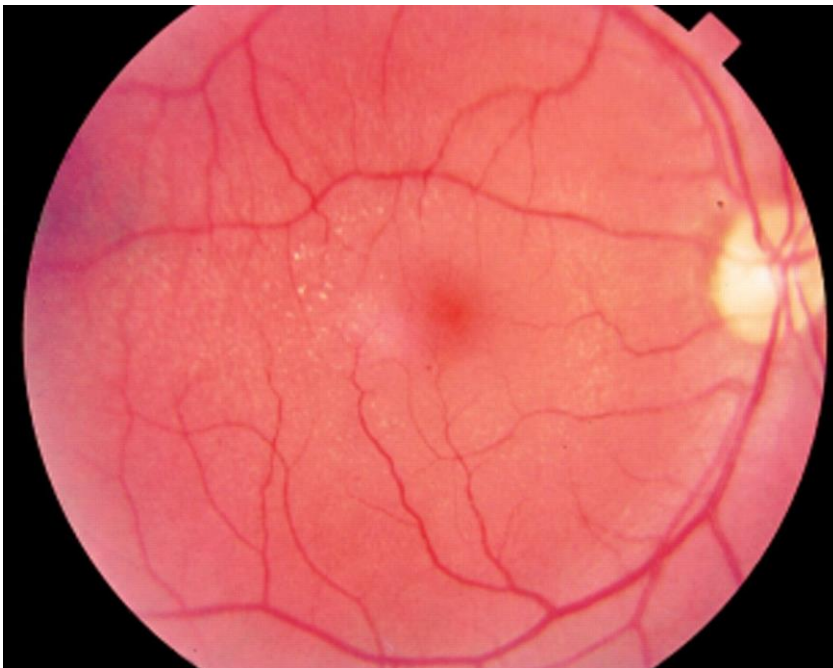
Szemészeti eltérést nemcsak szembetegségek okozhatnak, hanem szisztémás megbetegedéseknek is lehetnek szemet érintő tünetei. Az Alport szindróma egy sokszervet érintő genetikai betegség, ami veseelégtelenséghez vezet (38). Jellegzetes tünetei alapján régi

elnevezése: öröklődő glomerulonephritis szenzorineurális halláscsökkenéssel és anterior lenticonusszal. Rendkívül ritka, becsült prevalenciája 1:5000. A betegség kiváltó oka a IV-es típusú kollagén $\alpha 3$ -5 láncainak különböző mutációja. Ezek a kollagén láncok fontos szerkezeti elemei a vesében, a belső fülben és a szemben található basal membránoknak. A IV-es típusú kollagén nem megfelelő termelődése vagy összeállítása proteinuriát és haematuriát eredményez. Mikroszkopikus haematuria halláscsökkenéssel fiatal férfiban jellegzetes Alport szindrómára. Sok betegnek nincs más tünete csak a vér és a fehérje jelenléte a vizeletben. Ahogy a vesebetegség progrediál, nephrosis szindróma jelentkezik, végül végstádiumú veseelégtelenség alakul ki általában fiatal felnőtt- vagy középkorban.

Az esetek 80%-ában az Alport szindróma X kromoszómához kötötten öröklődik (COL4A5 gén). Jellegzetes szemészeti tünetei: a dot-and-fleck retinopathia (2. ábra) az érintett férfiak 85%-ánál megtalálható, anterior lenticonus 25%-ban fordul elő, a posterior polymorph cornea dystrophia (PPMD) ritka (3. ábra) (39). A dot-and-fleck retinopathia annyira típusos, hogy ha az érintett személy családi anamnézisében Alport szindróma vagy végstádiumú veseelégtelenség fordul elő, akkor igen valószínű az Alport szindróma diagnózisa (40). Anterior lenticonus vagy PPMD jelenléte szintén felveti Alport szindróma lehetőségét. Egyéb kevésbé gyakran előforduló szemészeti eltérések lehetnek még más típusú cornea dystrophiák, microcornea, arcus juvenilis, iris atrophia, cataracta, spontán lencse ruptúra, posterior lenticonus, gyenge fovea reflex, fluoreszcein angiográfiás vizsgálattal hyperfluoreszcencia, EOG és ERG eltérések, valamint pigmentszórás a retinán.



2. ábra: Posterior polymorph cornea dystrophia



3. ábra: Dot-and-fleck retinopathia

A betegek 15%-ánál autoszómális recesszív öröklésment figyelhető meg (COL4A3 vagy COL4A4 gén), de a szemészeti eltérések megegyeznek az X kromoszómához kötött formában láthatókkal. A betegségnek van egy autoszómális dominánsan öröklődő típusa is, melyet a COL4A3 vagy COL4A4 gén heterozygota mutációja okoz. Előfordulási gyakorisága kevesebb, mint 5%, bár az Alport szindrómás családok genetikai vizsgálata ennél nagyobb előfordulási arányra enged következtetni. Szemészeti eltérések ebben a formában nem jellemzőek.

Célkitűzés

A szem elülső szegmentuma mint optikai rendszer rendkívül fontos szerepet tölt be az éleslátásban. A szerkezetében bekövetkező eltérések a funkció romlásához vezethetnek, ami a látásélesség csökkenését eredményezheti. Ezek az elváltozások lehetnek gyakoriak és egyértelműek, de egyes ritka betegségek vagy azok kezelése alig észrevehető, mégis diagnosztikai szempontból vagy később szükséges beavatkozások tekintetében fontos szerepet játszhatnak.

1. A szemgolyó elülső részében növekvő uvea melanoma ritka. Az irist vagy a corpus ciliarét érintő daganatok terápiájához olyan plakkot használunk, amely a cornea helyének megfelelően kivágással rendelkezik, hogy a szaruhártya minél kevesebb sugárterhelést kapjon, de szórt sugárzással még így is számolnunk kell. Munkánkban azt vizsgáltuk, vajon okoz-e az elülső szegmentumban növekvő daganatok béta sugárkezelése endothelsejtsűrűség csökkenést, illetve befolyásolja-e az endothelsejtek morfológiáját.
2. Az Alport szindróma egy sokszervet érintő ritka genetikai betegség, ami jellegzetes szemészeti tünetekkel jár. Alport szindrómában szenvedő betegek vizsgálatával kapott eredményeink alapján céljaink között szerepelt ismertetni a betegséghez társuló szemészeti eltéréseket, ill. a refraktív adatok elemzésével olyan korai szemészeti jelet találni, ami elősegíthetné a tünetegyüttes minél hamarabbi diagnózisát. A különböző módszerekkel nyert refraktív eredményeket egymással is összehasonlítottuk.

Betegek és módszerek

1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.

Beteganyag. Prospektív vizsgálatunkban olyan corpus ciliare tumorban szenvedő betegeket válogattunk össze, akiknek az anamnézisében semmilyen korábbi szemészeti beavatkozás nem szerepelt. A tumorok a temporális alsó kvadránsban, a corpus ciliaréból indultak ki, az irislap mögött nőttek, sem az irisen, sem az elülső csarnokban nem volt metastasisra utaló jel. A csarnokban réslámpás vizsgálattal sejtek nem voltak láthatók, még nagy nagyítással sem. A betegeknél nem volt ismert glaucoma, valamint secunder glaucoma, illetve anterior uveitis sem alakult ki. Akik a fenti feltételeknek nem feleltek meg, azokat kizártuk a vizsgálatból.

Mindezek alapján, valamint a daganatok méretét is figyelembe véve 2004 és 2011 között 15 beteg (átlagéletkor 58 ± 17 év, 8 férfi és 7 nő) 15 szeme volt alkalmas brachyterápiára. Tekintettel arra, hogy a corpus ciliaréból kiinduló tumorokat általában későn veszik észre, a besugárzásra kerülő daganatok szemészeti ultrahang biomikroszkópiával (UBM) meghatározott legnagyobb prominenciája 4-6 mm közé esett. A 15 beteg érintett szemén meghatároztuk az endothelsejtsűrűséget a cornea centrumában a besugárzás előtt és 6 hónappal a brachyterápia után. Az applikátorhoz közelebb elhelyezkedő cornea rész több szórt sugárzást kap, ezért a besugárzás utáni centrális endothelsejtsűrűséget összehasonlítottuk a plakkhöz közelebb eső perifériás résszel is. Az endothelsejtszámolást kontakt spekulár mikroszkóppal (EM-1000; Tomey, Tennenlohe, Germany) végeztük.

Brachyterápia. A kezelés minden esetben a német BEBIG cégtől vásárolt Ruthenium-106 izotópot tartalmazó, béta sugárzó, cornea kivágással rendelkező CIB-2 applikátorral történt, azaz a plakk nem fedte a corneát még részlegesen sem, tehát a corneát közvetlenül sugárhatás nem érte (4. ábra).

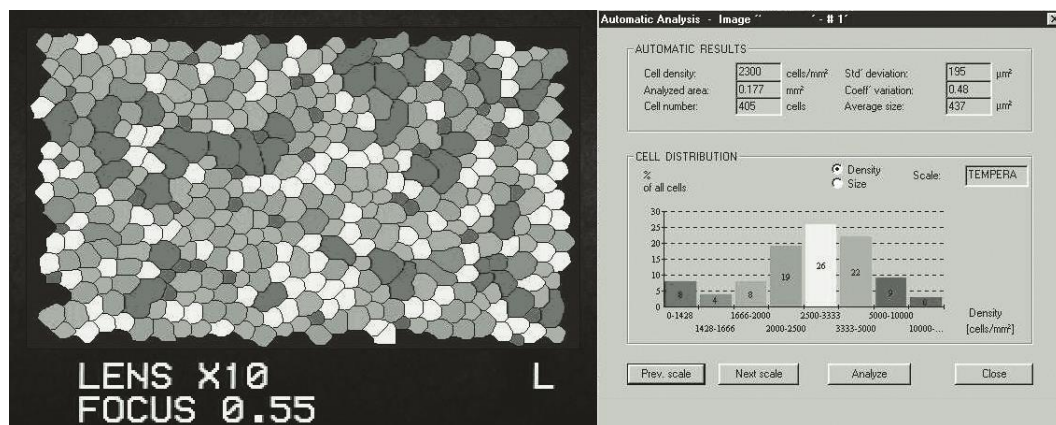


4. ábra: Jobbra a hagyományos kerek applikátor, balra a corneális kivágással rendelkező plakk

(Az applikátorokat évente cseréljük, mert a sugárzó izotóp bomlásával egy idő után az egységnyi idő alatt leadott dózis mennyisége annyira lecsökken, hogy hatástalanná válna a kezelés.) A helyi sugárkezelés két műtétből áll, amelyeket retrobulbaris érzéstelenítésben végzünk. Az első műtét során felvarrjuk kívülről a sclerára az applikátort oda, ahol a szemgolyón belül a daganat elhelyezkedik. A szükséges besugárzási idő letelte után egy újabb műtéttel távolítjuk el a sugárzó anyagot. A két műtét között eltelt időt befolyásolja a tumor vastagsága, az adott applikátor kezdeti dózisteljesítménye, a gyártásától eltelt idő, figyelembe véve, hogy a Ruthenium-106 izotóp felezési ideje 366,6 nap. A sugárkezelés során a tumor csúcsa egységesen 150 Gy sugárdózist kapott, a sclerára leadott sugárdózis pedig nem haladta meg az 1000 Gy-t.

Spekulár mikroszkópia. A centrális és perifériás endothel morphometriai vizsgálatát helyi érzéstelenítésben széles látószögű kontakt spekulár mikroszkóppal (EM-1100, version 1.2.2, Tomey) végeztük. Tetracain (allergia esetén Humacain - oxibuprokain) cseppentése után

megkértük a betegeket, hogy rögzítsék a fejüket az álltartóban, és nézzenek egyenesen előre, majd a kért irányba. Az endothel rétegének élesre állítása után jó minőségű képeket készítettünk a centrumról és a perifériáról (41). A perifériás terület méréséhez a kontakt vizsgáló lencsét a limbusra illesztettük, majd a centrum irányába mozgattuk addig, amíg az első endothelsejtek megjelentek. A képeket a limbustól 2 mm-re készítettük. A készülékbe épített szoftver biztosít egy automatikus kiértékelést a nyers adatokból, kiszámolja az endothelsejtsűrűséget (ECD), az átlagos sejterületet (AVG) és a sejterület variációs koefficiensét (CA) (5. ábra).



5. ábra: A készülékbe épített szoftver által készített endothelsejt analízis

A felvételeket a fix keret módszerrel elemeztük, és egyszerre több, mint 75 sejtet vizsgáltunk a pontosabb morfológiai eredmény érdekében (42). A cornea vastagságát a fókusztávolság értékei adják meg, amit a monitorról lehet leolvasni.

A kontakt spekulár mikroszkóp nagyítása kismértékben függ a szaruhártya vastagságától, ezért a kapott endothelsejtsűrűséget egy konverziós faktoral kell korrigálni a következő egyenlet szerint:

$$\text{ECD (corr.)} = \text{ECD (raw)} \times (F/10.566)^2,$$

ahol ECD (corr.) = korrigált endothelsejtsűrűség, ECD (raw) = mért endothelsejtsűrűség, F = szaruhártyavastagságtól függő faktor, a 10.566 pedig a gyártó által megadott konverziós faktor (43-45). Egy vizsgáló három egymást követő mérést végzett, ezen három eredmény átlagát használtuk fel a további értékeléshez. A 15 beteg érintett szemén meghatároztuk a centrális corneális endothelsejtsűrűséget a sugárkezelés előtt, valamint a méréseket megismételtük 6 hónappal a besugárzás után a centrumban és az applikátor helye mellett a periférián.

2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.

Beteganyag. Klinikánkon 2014. január 1. és 2015. december 31. között hét beteg (2 férfi, 5 nő, átlagéletkor 29 év) jelent meg frissen felfedezett Alport szindróma diagnózisával szemészeti vizsgálatra. Rögzítettük a betegek anamnéziséit, életkorát, nemét és a legjobb korrigált látásélességet.

Alkalmazott módszerek. Minden betegnél végeztünk réslámpás vizsgálatot és tágított pupillánál szemfenékvizsgálatot, lenticonusra, illetve retinális elváltozásokra utaló jeleket keresve. Az elülső szegmentumot IOL Master (IOL Master 5.4.0002; Zeiss, Jena, Germany), Pentacam HR (Pentacam High Resolution; Oculus, Wetzlar, Germany) és UBM (OTI Scan 3000; Optos, Hialeah, USA) készülékekkel vizsgáltuk, melyek segítségével meghatároztuk a keratometriás adatokat, a szaruhártyavastagságot, az elülső csarnok mélységet, a szemlencse méreteit és a szemgolyó tengelyhosszát. A hátsó szegmentumról színes fundusfotót és optikai koherencia tomographiát (OCT), szükség esetén fluoreszcein angiográfiát (FLAG) készítettünk.

A fent ismertetett vizsgálatokat a Helsinki Deklarációnak megfelelően, valamint a helyi etikai bizottság engedélyével végeztük. Minden vizsgálat a bevont személyek tájékozott beleegyezésével történt.

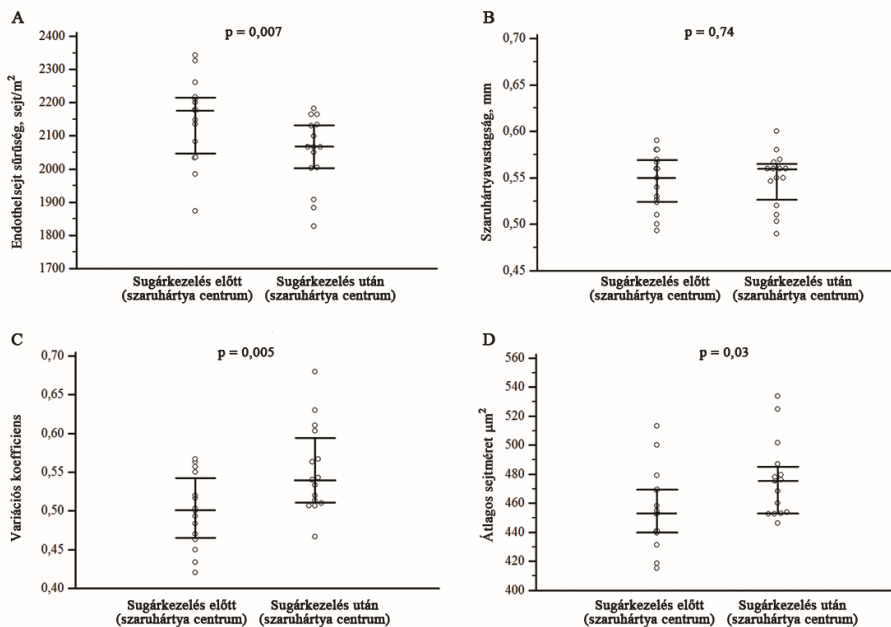
Statisztikai elemzés

A statisztikai értékelést a MedCalc szoftver (version 10) segítségével végeztük. Meghatároztuk az átlagot, a standard deviációt (SD) és a 95%-os konfidencia intervallumot (95% CI). Az első vizsgálatnál besugárzás előtti és utáni adatok összehasonlítására a Wilcoxon tesztet használtuk. A második esetben az elülső szegmentum keratometriás és morphometriai adatainak elemzésére a Mann-Whitney tesztet használtuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük az eredményt, amennyiben a p érték kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.

A fentebb részletezett szempontokat figyelembe véve 15 corpus ciliare tumorban szenvedő beteg felelt meg és volt alkalmas a daganat mérete alapján brachyterápiára. A sugárkezelés előtti átlagos korrigált centrális endothelsejtsűrűség 2147 ± 128 sejt/mm², hat hónappal a sugárkezelés utáni 2050 ± 108 sejt/mm² volt. Vizsgálatunk alapján megállapítottuk, hogy az elülső szegmentum daganatok kezelésére használt béta sugárzó eljárás szignifikánsan csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget ($p = 0.007$) (6. ábra). Tekintettel arra, hogy a plakkhoz közelebb eső perifériás cornea részt több szórt sugárzás éri, hat hónappal a brachyterápia után nemcsak a centrumban határoztuk meg az endothelsejtsűrűséget, hanem a besugárzás során az applikátorhoz közelebb eső perifériás cornea területen is. A sugárkezelés utáni átlagos korrigált perifériás ECD 2056 ± 101 sejt/mm², ami alig különbözik a centrális értéktől.



6. ábra A: centrális endothelsejtsűrűség különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés előtt és után, $p = 0.007$. B: centrális szaruhártyavastagság különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés előtt és után, $p = 0.74$. C: variációs koefficiens különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés előtt és után, $p = 0.005$. D: átlagos sejtméret különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés előtt és után, $p = 0.03$.

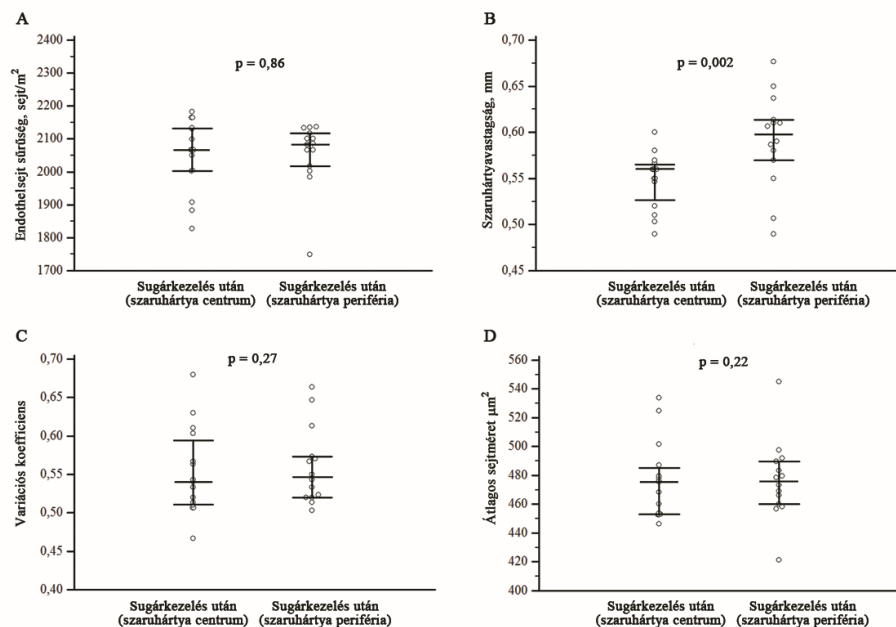
Kiszámoltuk a szórt sugárzás dózismennyiségét a szaruhártya vizsgált pontjain (1. táblázat). A kalkulációhoz az adott applikátor szöveti abszorpciójának gyártó által meghatározott mérési protokollját használtuk. Mivel az applikátor széle a limbusnál volt, ezt használtuk kiindulási pontként a corneán való tájékozódáshoz. A táblázatban látható, hogy a limbustól 2 mm-re lévő periféria, azaz a plakk szélétől 2 mm-re eső szaruhártya területre nagyobb szórt sugárzás

jut, mint a centrumra. (A centrum nehezen meghatározható, ezért a limbustól 5 mm és 6 mm távolságra is meghatároztuk a dózismennyiséget.)

1. táblázat Sugárdózisok a szaruhártya vizsgált pontjain

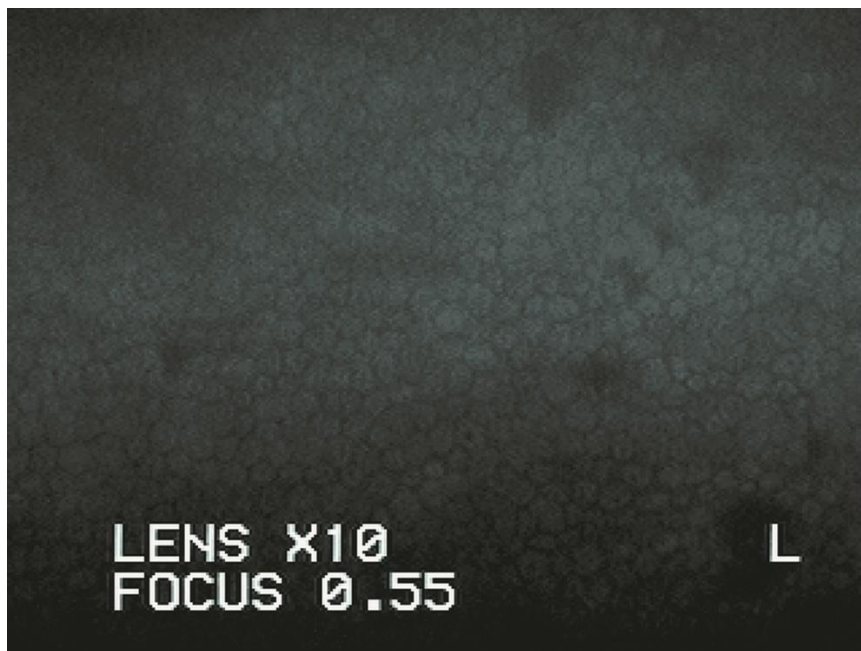
Év/ betegek	Sugárdózis a periférián a limbustól 2 mm-re (Gy)	Sugárdózis a centrumban a limbustól 5 mm-re (Gy)	Sugárdózis a centrumban a limbustól 6 mm-re (Gy)
2011/3	69	24.4	16.7
2010/6	37.5	12.9	8.7
2009/3	66	22.6	15.3
2005/1	55.5	18.9	13.3
2004/2	51	17.9	12.4

Megállapítottuk, hogy bár a plakkhoz közelebb eső szaruhártya rész egyértelműen nagyobb szórt sugárterhelést kap, a perifériás endothelsejtsűrűség-csökkenés mértéke nem mutatott szignifikáns különbséget ($p = 0.86$) a centrálisan mérhető csökkenéssel összehasonlítva (7. ábra).

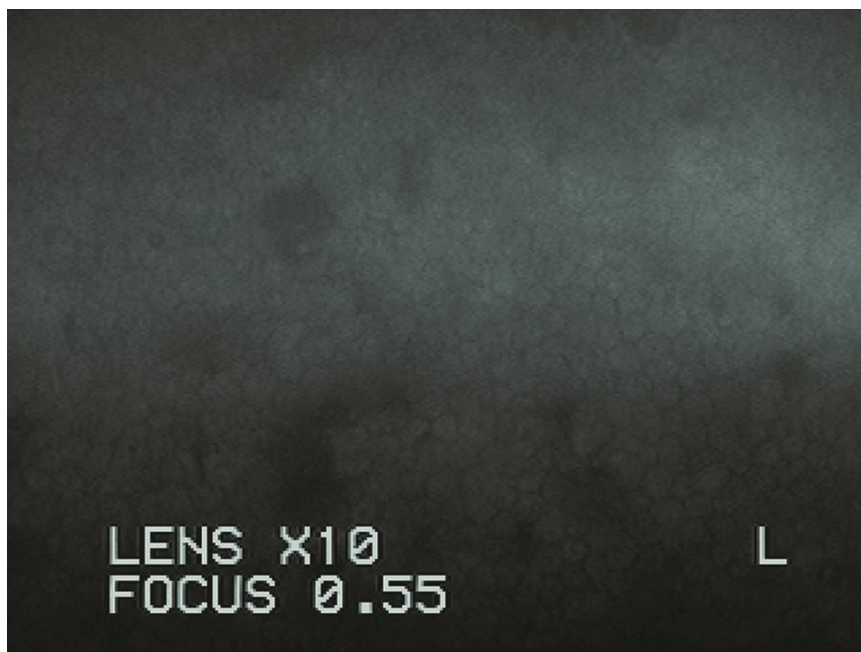


7. ábra A: centrális és perifériás endothelsejtsűrűség különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés után, $p = 0,86$. B: centrális és perifériás szaruhártyavastagság különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés után, $p = 0,002$. C: centrális és perifériás variációs koefficiens különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés után, $p = 0,27$. D: centrális és perifériás átlagos sejtméret különbségének mediánja interkvartilis tartománnyal sugárkezelés után, $p = 0,22$.

A kontakt spekular mikroszkópia nemcsak az endothelsejtek számának meghatározására alkalmas, hanem alakjának, méretének ábrázolására is. Ha megnézzük a sugárkezelés előtt készült fényképeket, akkor látható, hogy a nem kezelt endothelsejtek normális szerkezetűek, közel azonos méretűek és hatszög alakúak (8. ábra). A besugárzás után készült fotókat megnézve észrevehető, hogy a sejtek mérete megnőtt, alakjuk már nem minden esetben szabályos hatszög (9. ábra).



8. ábra: Sugárkezelés előtti normál endothelsejtsűrűség és morphometria (Spekular kép, eredeti nagyítás 10x)



9. ábra: Sugárkezelés utáni megnagyobbodott endothelsejtek ugyanazon a betegen (Spekular kép, eredeti nagyítás 10x)

A sejtek méretbeli növekedését polymegethismusnak, alakjuk megváltozását pleomorphismusnak nevezzük. A második ábrán látható, hogy szignifikánsan nagyobb átlagos sejt méretet (AVG) és variációs koefficiens (CV) figyelhetünk meg a cornea centrumában a brachyterápia után a kiindulási értékekhez képest ($p = 0.03$ és $p = 0.005$). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a besugárzás utáni perifériás és centrális AVG és CV értékek között ($p = 0.22$ és $p = 0.27$) (3. ábra). A brachyterápia nem volt hatással a centrálisan mérhető szaruhártyavastagságra ($p = 0.74$).

2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.

A hét Alport szindrómában szenvedő betegből egy nőbetegnél találtunk szemészeti tüneteket. Gyermekkorától ismert volt a proteinuria és a haematuria, valamint a családjában fordult elő Alport szindróma. A klasszikus szemészeti eltérések közül a posterior polymorph cornea dystrophia (PPMD) és a dot-and-fleck retinopathia volt megfigyelhető. Bár keratoconus nem igazolódott, kifejezett astigmatizmust találtunk nagyfokú rövidlátással. A jobb szemén a legjobb korrigált látásélesség 0.1, a bal szemén 0.3 volt.

A fennmaradó hat betegnél nem tudtunk diagnosztizálni Alport szindrómára jellemző szemészeti tüneteket. Mindegyiküknél ismert volt a proteinuria és a haematuria, két betegnél pedig már nephrosis szindróma is kialakult a felfedezéskor. Csak az egyik betegnek volt pozitív a családi anamnézise. Mind a hat esetben történt vese biopsia, és az elektronmikroszkópos vizsgálat típusos volt Alport szindrómára. A keratometria, szaruhártyavastagság, elülső csarnok mélység, szemlencse méreteket és tengelyhossz adatokat összehasonlítottuk egy életkorban megfelelő

kontroll csoporttal. A kontroll csoport hét egészséges egyénből állt (1 férfi, 6 nő, átlagéletkor 29 év). A két csoport látásélessége között nem volt szignifikáns különbség ($p=0.9452$), a legjobb korrigált látásélesség minden szemén 1.0 volt. Az átlagos törési hiba $-1.21D$ volt a beteg csoportban, és $0.21D$ a kontroll csoportban, ami alapján azt mondhatjuk, hogy az Alport szindrómások tendenciájukban kissé rövidlátóak, de a különbség statisztikailag nem szignifikáns ($p=0.18$). A szemlencse paramétereinek vizsgálatakor viszont szignifikánsnak bizonyult a különbség a szemlencse átmérőt összehasonlítva. Az Alport szindrómás betegeknek szignifikánsan kisebb a lencse átmérője (átlag 7.82 ± 0.66 mm, $p=0.035$), mint a normál kontrolloké (átlag 8.65 ± 0.46 mm). A lencse vastagságát is vizsgáltuk, és azt tapasztaltuk, hogy az Alport szindrómások lencséje vastagabb (3.48 ± 0.19 mm), mint a kontroll (3.4 ± 0.2 mm), de az eltérés statisztikailag nem szignifikáns ($p = 0.394$). Tekintettel a lencse méretbeli eltérésére és a kissé myopiás jellegre kiszámoltuk a szemlencsék törőerejét. A számítást IOL Master készülékkel végeztük, és azt határoztuk meg, hogy szürkehályog műtét esetén milyen dioptriájú műlencsét kellene implantálni, hogy a szem emmetrop legyen. A két csoport között ebben az esetben is szignifikánsnak adódott a különbség ($p=0.026$), az Alport szindrómások lencséjének kisebb a törőereje. A többi vizsgált változó tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között Mann-Whitney teszttel (2. táblázat).

2. táblázat Szemlencse átmérő, vastagság és törőerő, keratometria, szaruhártyavastagság (pachymetria), elülső csarnok mélység (ACD), szemtengelyhossz Alport szindrómás betegekben és normál kontrollokban

	Alport szindróma			Normál kontroll			P
	Átlag	95% CI	SD	Átlag	95% CI	SD	
lencse átmérő (mm)	7,817	7,119 - 8,514	0,6644	8,651	8,224 - 9,079	0,4627	0,035
lencse vastagság (mm)	3,48	3,279 - 3,681	0,1914	3,407	3,189 - 3,624	0,2073	0.3939
lencse törőerő (D)	21,167	17,066 - 25,267	3,9073	22,571	18,689 - 26,453	4,1975	0,4452
K1 (D)	44,193	41,972 - 46,414	2,4014	44,279	41,886 - 46,671	2,5873	0,9491
K2 (D)	45,69	42,727 - 48,653	3,2035	45,193	42,999 - 47,386	2,3718	0,848
pachymetria (µm)	529,286	497,07 - 561,50	34,831	540,571	513,699 - 567,444	29,057	0,4433
ACD (µm)	3,607	3,255 - 3,960	0,381	3,399	3,034 - 3,763	0,3942	0,2774
tengelyhossz (mm)	23,627	22,015 - 25,239	1,7427	22,623	21,219 - 24,026	1,5175	0,2774

Az IOL Master, Pentacam HR és UBM vizsgálattal kapott keratometriás és elülső csarnok mélység adatokat egymással is összehasonlítottuk, és megállapítottuk, hogy nincs különbség a három készülék által meghatározott értékek között (3.táblázat).

3. táblázat IOL Master, Pentacam HR és ultrahang biomikroszkóppal mért keratometria és elülső csarnok mélység (ACD)

	IOL Master			Pentacam HR			Ultrahang biomikroszkóp			
	Átlag	95% CI	SD	Átlag	95% CI	SD	Átlag	95% CI	SD	P
K1 (D)	44,279	41,886 - 46,671	2,5873	44,014	41,624 - 46,404	2,5842				0.62
K2 (D)	45,193	42,999 - 47,386	2,3718	44,914	42,763 - 47,066	2,3262				0.62
ACD (µm)	3,363	2,990 - 3,735	0,4027	3,399	3,034 - 3,763	0,3942				0.8048
ACD (µm)	3,363	2,990 - 3,735	0,4027				3,386	3,025 - 3,747	0,3905	1
ACD (µm)				3,399	3,034 - 3,763	0,3942	3,386	3,025 - 3,747	0,3905	0.7104

Megbeszélés

1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.

Az ultraibolya sugárzás szaruhártyára gyakorolt káros hatása egy széleskörben ismert jelenség. Az UV-B sugárzás mind a szemfelszín gyulladását, mind a szem belsejének gyulladását okozhatja (46). Kutatások bizonyítják, hogy az UV-B sugárzás az endothelsejtekben programozott sejthalált, apoptózist indukál (47). Egyes országokban a szivárványhártya daganatainak egy részét Pd-103 vagy I-125-öt tartalmazó arany plakkokkal kezelik, melyek részben befedik a corneát is. A sugárkezelés után gyakran megfigyelhető átmeneti jelenség a szaruhártya hámjának fellazulása, hámfosztott területek kialakulása (48). Shields és mtsai sebészi rezekcióra nem alkalmas iris melanomák esetében a I-125 izotópot tartalmazó plakkot úgy használják, hogy lefedik a cornea teljes felszínét. Öt éves utánkövetés során 9%-ban tapasztaltak epitheliopathiát, mint sugárzással összefüggő komplikációt. Az endothelsejtekre gyakorolt hatást nem vizsgálták (49). A sugárkezelés hatására bekövetkező endothelsejtsűrűség-csökkenés vagy morfológiai elváltozás egy esetleges szürkehályogműtét után tovább súlyosbodhat, ami akár bullosus keratopathiához is vezethet. A nemzetközi irodalomban Razzaq és mtsai végeztek a miénkhez hasonló vizsgálatokat (50). Tanulmányozták az endothelsejtek számában bekövetkező változást iris melanomában alkalmazott ruthenium brachyterápia után, valamint brachyterápia és phacoemulsificatio után. A sugárkezelés hatására a centrális endothelsejtsűrűség-csökkenését tapasztalták, ami nem bizonyult szignifikánsnak, de a szürkehályog műtét további, már szignifikáns csökkenést okozott. Kontrollnak a másik szem adatait használták. Az általunk végzett vizsgálatok abban különböznek az előbbi tanulmánytól, hogy mi az endothelsejtsűrűséget a sugárkezelés előtt és után ugyanazon a szemén, azaz a daganatos szemén határoztuk meg, illetve vizsgáltuk az endothelen bekövetkező változásokat a periférián a plakk közelében a sugárkezelés után.

Méréseink alapján az elülső szegmentum daganatainak brachyterápiája szignifikánsan, bár nem nagy mértékben csökkenti az endothelsejtsűrűséget, még abban az esetben is, ha a sugárkezelésre használt plakk béta sugárzó izotópot tartalmaz, és nem közvetlenül a szaruhártyára került felhelyezésre. Vizsgálataink során meghatároztuk a periférián is az endothelsejtsűrűséget a besugárzás után, és összehasonlítottuk a centrumban mért értékekkel. Nem találtuk szignifikánsnak a különbséget a besugárzás után mért centrális és perifériás endothelsejtsűrűség értékek között, annak ellenére, hogy a plakk közelében a periféria nagyobb szórt sugárzást kapott. Ennek magyarázatára három feltételezésünk van. Először is, a plakk körüli limbális keringés csökkent azáltal, hogy felbontottuk a kötőhártyát, ami hozzájárulhatott a sugárzás okozta sejtkárosodás mérsékléséhez. Másodszor, a műtétek után alkalmazott lokális steroid terápia hatásosabb volt a periférián, ami szintén hozzájárulhatott a sugárkárosodás csökkentéséhez. Harmadszor, Amman és mtsai vizsgálták az endothelsejtsűrűséget normál szaruhártyákon paracentrálisan és a perifériás régióban, és a perifériás ECD 8.9%-kal bizonyult nagyobbaknak, mint a centrális ECD (51). Méréseiket kontakt spekulár mikroszkóppal végezték. Ha figyelembe vesszük, hogy a betegeink esetében is feltételezhetően nagyobb volt a perifériás sejtsűrűség, mint a centrális, és a sugárkezelés után alacsonyabbnak találtuk a perifériás sejtszámot a centrálishoz képest, bár a különbség nem volt szignifikáns, akkor mégis megállapíthatjuk, hogy a radioaktív plakkhoz közelebb eső, több szórt sugárzást kapott endothelsejtek nagyobb károsodást szenvedtek, mint a centrumban elhelyezkedők.

A sejtek méretének és alakjának megváltozása a lecsökkent sejtszámmal magyarázható, ugyanis ugyanazt a területet kevesebb endothelsejtnak kell kitölteni, ami csak a méretük növelésével lehetséges, és ez morfológiai változásokhoz vezet. Az endothel ezen számbeli, méretbeli és alakbeli eltérései nem befolyásolják sem a szaruhártya vastagságát, sem a

transzparenciáját, de befolyásolhatják egy későbbi szürkehályog műtét sikeres kimenetelét. Eredményeink megerősítik azt a feltételezést, mely szerint a cornea endotheliuma mint alacsony anyagcseréjű szövet ellenálló a sugárzás káros hatásaival szemben. Ellentétben a szemlencsével, amiről köztudott, hogy sugárzás hatására hamarabb elszürkül. A sugártest melanomái esetében a szemlencse direkt sugárterhelést kap, aminek következtében cataracta alakul ki, rövid idővel a kezelés után. Ezeknek a betegeknek általában jó a látásélessége a daganat felfedezésekor, ami általában a terápia után is megmarad, ezért a lencse fokozatos elszürkülése zavaró tényező számukra. A szürkehályog műtét során alkalmazott phacoemulsificációs módszer szintén köztudottan csökkenti az endothelsejtsűrűséget (52,53). Mindezek alapján egy olyan betegnél, aki elülső szegmentum daganat miatt sugárkezelésben részesült, és szürkehályog miatt műtétre készülünk, figyelembe kell venni, hogy a besugárzás már eleve csökkentette az endothelsejtsűrűséget, amit a phacoemulsificatio tovább fog rontani. Ennek jelentősége abban áll, hogy amennyiben a centrális ECD egy kritikus szint alá csökken, folyadék lép a szaruhártyába, ödéma alakul ki, az átlátszósága csökken, a beteg látása romlik. Az így kialakult keratopathia bullosa, csak idegenszövet transzplantációval, azaz szaruhártyaátültetéssel kezelhető. Terveink között szerepel ezen betegek endotheliumának vizsgálata cataracta műtét előtt és után, hogy meghatározzuk a további ECD csökkenés mértékét, ill. megfigyeljük ennek a csökkenésnek az élettani hatásait.

Szürkehályog műtét során az endothel védelmére alkalmazhatunk diszperzív viscoelasticus anyagot, de még jobb eredmény érhető el, ha a diszperzív és kohézív viscoelasticus anyagok kombinációját használjuk. Az endothelsejt veszteség arányos az alkalmazott phaco energia mennyiségével, ezért a kíméletes műtéti technika és a kevesebb phaco energia is hozzájárul az endothel védelméhez. Az elmúlt években több tanulmány foglalkozik Fuchs dystrophiás betegek

szürkehályog műtétjének vizsgálatával hagyományos phacoemulsificatio mőtéti technikával, ill. femtosecundum lézer asszisztált szürkehályog műtéttel. Az utóbbi szignifikánsan kevesebb endothelsejt veszteséget okoz, ami jelentősen csökkenti a szaruhártya dekompenzációjának kockázatát, különösen közepes és kemény magok esetén (54).

Kutatási eredményünk alapján kijelenthetjük, hogy a szaruhártya endotheliuma sérül a béta sugárzás hatására, de a károsodás mértéke csökkenthető corneális kivágással rendelkező applikátor használatával. A megfigyelt sejtkárosodás bár statisztikailag szignifikáns, klinikailag jelentős problémát nem okoz, ezért sebészeti rezekcióra nem alkalmas, előlső csarnokba törő corpus ciliare daganatok esetében bátrabban alkalmazunk szaruhártyát direkt takaró kerek plakkokat.

2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.

Eredményeink a Nemzetközi Alport szindróma Találkozón elhangzottakkal egybevágóan alátámasztják a szemészeti szűrővizsgálat fontosságát Alport szindróma gyanújában (34). A regionális Alport szindróma központ a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika Nephrológia Osztályán található. A diagnózis vesebiopsián, elektronmikroszkópos vizsgálaton és immunfluoreszcens festésen alapul. Napjainkban a genetikai vizsgálat kezdi átvenni az említett invazív vizsgálmódszerek helyét, de a vese és bőr biopsia még mindig elfogadott diagnosztikai eljárásnak számítanak (55). Magyarországon is rendelkezésre áll a genetikai vizsgálat, amennyiben a vese biopsia nem kivitelezhető, vagy nem eredményes. Minden Alport szindrómával diagnosztizált beteget klinikánkra irányítanak szemészeti kivizsgálás céljából. Hét betegből hatnál nem találtunk szemészeti eltérést, ezért az ő esetükben vese biopsia történt. A tipikus szemészeti tüneteket mutató betegnél a családi anamnézis pozitív volt, gyermekkor óta

ismert volt nála a veseelégtelenség, ezért az Alport szindróma diagnóza felállítható volt az invazív vese biopsia vagy a drága genetikai vizsgálat kivitelezése nélkül (56).

A szemészeti tüneteket mutató páciens egy 18 éves nő volt, akinél posterior polymorph cornea dystrophiát és dot-and-fleck retinopathiát találtunk. Bár keratoconus nem igazolódott, nagyfokú myopia volt megfigyelhető kifejezett astigmatiával. Az irodalomban csak egy hasonló esetet találtunk, ahol Alport szindrómában előforduló PPMD-t nem keratoconusos astigmatiával társult nagyfokú rövidlátás kísért (57). Egy másik esetben a PPMD mellett közepes fokú myopiát és irreguláris astigmatiát találtak, ahol a meredek tengely a cornea felső részén helyezkedett el (58).

Kurt és mtsai úgy nyilatkoztak a nagyfokú myopia, cornea dystrophia és sükettség együttes előfordulásáról, mint önálló öröklődő kórképről (59). Található néhány közlemény a PPMD és a megnövekedett görbületi sugár összefüggéséről (60-62), valamint a szaruhártya dystrophiák és a progresszív rövidlátás társulásáról (63). Raber és mtsai öt olyan esetet közöltek, ahol a PPMD-t nem keratoconusos astigmia és megnövekedett tengelyhossz kísért, de nem vizsgálták az összefüggést ezen jelenségek között (61). A cikk arra sem tért ki, hogy volt-e a betegek között olyan, akinél Alport szindrómát igazoltak.

A posterior polymorph cornea dystrophia, a szaruhártya alaki eltérései (astigmatizmus, ectasiák), a progresszív myopia, a szenzorineurális halláscsökkenés és az Alport szindróma feltételezhetően hasonló háttérrel rendelkező megbetegedések, mindegyik visszavezethető a kollagén valamilyen szintű eltérésére. Shen és mtsai. feltételezik, hogy a különböző elváltozások ritka együttes előfordulása hasonló genetikai eltérések eredménye (57). Ennek bizonyítására ezen betegek további genetikai vizsgálata lenne szükséges.

A klinikánkra irányított másik hat Alport szindrómában szenvedő betegnél nem találtunk típusos szemészeti eltéréseket. Az általunk elvégzett vizsgálatok eredményét (keratometria, pachymetria, elülső csarnok mélység, lencse morfológia, tengelyhossz) összehasonlítottuk egy egészséges kontroll csoporttal. Az Alport szindrómás betegeknél szignifikánsan kisebb lencse átmérőt találtunk a normál kontrollokhoz viszonyítva. Bár a lencse vastagsága is nagyobbnak mutatkozott, ez az eltérés nem volt szignifikáns. A lencse törőerejét is meghatároztuk, ami szintén szignifikáns különbséget mutatott ($p=0.026$), az Alport szindrómás betegek lencsájének törőereje kisebb volt.

Eredményeink azt mutatják, hogy az Alport szindrómában szenvedő betegek kisebb átmérőjű, vastagabb lencsével rendelkeznek, mint az egészséges kontrollok. A spherophakia ilyen jellegű megjelenése, melyet ultrahang biomikroszkópiával mutattunk ki, az Alport szindróma legkorábbi szemészeti tünete lehet. Az irodalomban egyetlen írás említi a lencse morfológiai elváltozásait Alport szindrómában (39). Az említett cikk 20 évvel ezelőtt készült, amikor még nem álltak rendelkezésre precíz műszerek a lencse paramétereinek vizsgálatára. Jelen tanulmányunk felhasználva a technológiai vívmányokat arra enged következtetni, hogy Alport szindrómában a lencse eltérései a spherophakia jeleit mutatják. Egy gömbölyűbb lencse myopiát eredményez, ami magyarázza az Alport szindrómás betegek körében megfigyelhető rövidlátást. Figyelembe véve, hogy a keratometriás és tengelyhossz adatokban nem találtunk szignifikáns különbséget, de a lencse törőereje szignifikánsan kisebb a normál kontrollhoz viszonyítva, ami szintén alátámasztja a myopia meglétét, tanulmányunk azt mutatja, hogy a lencse morfológiai és parametrikus változásai az Alport szindróma első szemészeti tünetei lehetnek.

A spherophakia hátterében feltételezhetően a IV-es típusú kollagén defektusa állhat, azaz ugyanaz az eltérés, ami felelős a klasszikus szemészeti tünetekért, a halláscsökkenésért és a

vesebetegségért Alport szindrómában. A kollagén nem megfelelő szintézise a basal membrán szerkezeti károsodásához vezet, ami annak elvékonyodását, törékenységet eredményezi (64). A lencsében megfigyelhető eltéréseket egy szekvenciával jellemezhetjük, ami kezdődik az alaki elváltozással (vastagság növekedése, kisebb átmérő, azaz spherophakia), amit az anterior lenticonus, majd a posterior subcapsularis cataracta kialakulása követ.

A spherophakia mint az Alport szindróma első szemészeti tünete diagnosztizálható ultrahang biomikroszkópiával, ami egy nem invazív vizsgálóeljárás. Ez a megfigyelés is alátámasztja a szemészeti kivizsgálás fontosságát olyan betegek esetében, akiknél az Alport szindróma felmerül. Az általános szemészeti vizsgálat kiegészítve ultrahang biomikroszkópiával hasznos diagnosztikus eszköz lehet a vesebetegek szűrővizsgálatára.

Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük

1. A corpus ciliare daganatainak sugárkezelése csökkenti a centrális endothelsejtsűrűséget.

Kutatási eredményünk alapján kijelenthetjük, hogy a szaruhártya endotheliuma sérül a béta sugárzás hatására, de a cornea endothelsejtsűrűségének csökkenésében, a centrum és a periféria között nincs szignifikáns különbség. A sugárkezelés okozta endothelsejtkárosodás mértéke csökkenthető corneális kivágással rendelkező applikátor használatával. Tanulmányunk másik jelentősége, hogy mivel a cornea endotheliuma relatíve ellenállónak bizonyult a sugárzás káros hatásaival szemben, sebészi rezekcióra nem alkalmas, elülső csarnokba törő corpus ciliare daganatok esetében bátrabban alkalmazunk szaruhártyát direkt takaró, kerek plakkokat.

2. Klasszikus szemészeti tüneteket nem mutató Alport szindrómás betegekben kisebb a szemlencse átmérője.

Eredményeink azt mutatják, hogy az Alport szindrómában szenvedő betegek kisebb átmérőjű, vastagabb lencsével rendelkeznek, mint az egészséges kontrollok. A spherophakia ilyen jellegű megjelenése, az Alport szindróma legkorábbi szemészeti tünete lehet, és könnyen diagnosztizálható ultrahang biomikroszkópiával, ami egy nem invazív vizsgálóeljárás. Ez a megfigyelés is alátámasztja a szemészeti kivizsgálás fontosságát olyan betegek esetében, akiknél az Alport szindróma felmerül. Az általános szemészeti vizsgálat kiegészítve ultrahang biomikroszkópiával hasznos diagnosztikus eszköz lehet a vesebetegek szűrővizsgálatára.

Summary of new results and their clinical relevance

1. Does beta-ray emitting therapy of ciliary body tumors decrease central corneal endothelial cell density?

Our results prove that corneal endothelial cells get damaged by beta irradiation, but there is no significant difference between the decrease of endothelial cell density in the center and the periphery. The extent of the damage can be moderated by using plaques with corneal cut. Another significance of our study is, that the corneal endothelium proved to be relatively resistant against radiation damage so in case of nonresectable tumors in the anterior chamber, round plaques covering the cornea can be used without risking endothelial damage.

2. Alport patients without classic ocular symptoms have a smaller lens diameter

Our results suggest that Alport patients with no typical ophthalmological findings tend to have thicker lenses with a smaller diameter, than healthy controls. This presentation of spherophakia, might represent one of the earliest ophthalmological signs of Alport syndrome. Spherophakia can be diagnosed by ultrasound biomicroscopy, a noninvasive examination method. This finding also underlines the importance of ophthalmological testing in possible Alport patients, which, combined with ultrasound biomicroscopy, might be a diagnostic tool for the screening of patients with kidney abnormalities.

Irodalomjegyzék

1. Atchison DA, Smith G. (szerk.) Optics of the Human Eye. Butterworth-Heinemann, Edinburgh, 2002: pp 3-20.
2. Szentágothai J, Réthelyi M. Funkcionális anatómia III. Medicina Könyvkiadó Zrt., 2006
3. Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (szerk.) Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management, 2nd edn. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005: pp 3-26.
4. Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 2003; 22:69-94.
5. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 1985; 4:671-678.
6. Cheng H, Jacobs PM, McPherson K, Noble MJ. Precision of cell density estimates and endothelial cell loss with age. Arch Ophthalmol 1985; 103:1478-1481.
7. Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, Ferreri G. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. Int Ophthalmol 2004; 25:163-166.
8. Yunliang S, Yuqiang H, Ying-Peng L, Ming-Zhi Z, Lam DS, Rao SK. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. Cornea 2007; 26:130-132.
9. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. Cornea 2008; 27:1-16.
10. Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol 2003; 31:492-495.
11. Módis L, Kettesy B, Kemény-Beke Á, Berta A. A corneális endothélium diabetes mellitusban. Szemészet 2000; 137:157-161.

12. McLaughlin R, Schoessler J. Corneal endothelial response to refitting polymethyl methacrylate wearers with rigid gas-permeable lenses. *Optom Vis Sci* 1990; 67:346-351.
13. Setälä K, Vasara K, Vesti E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:299-303.
14. Slingsby JG, Forstot SL. Effect of blunt trauma on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1041-1043.
15. Numa A, Nakamura J, Takashima M, Kani K. Long-term corneal endothelial changes after intraocular lens implantation. Anterior vs posterior chamber lenses. *Jpn J Ophthalmol*. 1993; 37:8-87.
16. Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004; 111:679-685.
17. Mitamura Y, Yamamoto S, Yamazaki S. Corneal endothelial cell loss in eyes undergoing lensectomy with and without anterior lens capsule removal combined with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina* 2000; 20:59-62.
18. Beebe DC. Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 219:125-133.
19. Weisenthal RW, Streeten BW. Posterior membrane dystrophies. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (szerk.) *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*, 2nd edn. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005: pp 929-955.
20. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology – A Systematic Approach*. Butterworth Heinemann 2003: pp 318-327.

21. Nathan, P., Cohen, V., Coupland, S., Curtis, K., Damato, B., Evans, J., Fenwick, S., Kirkpatrick, L., Li, O., & Marshall, E. (2015). Uveal Melanoma UK National Guidelines, 51(16), 2404-2412.
22. Lommatszsch P, Vollmar R. [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1966;148:682-99.
23. Bosworth JL, Packer S, Rotman M, Ho T, Finger PT. Choroidal melanoma: I-125 plaque therapy. *Radiology* 1988;169:249-51.
24. Heilman HP, Brady LW. Foreword. In: *Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors*. Eds: Alberti WE, Sagerman RH. Springer Verlag, Berlin, 1993 p. V
25. Lommatszsch PK. *Intraokulare Tumoren*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1989
26. Shields JR, Shields JA, Brady LH, Hernandez JH. Controversies in the management of posterior melanoma. In: *Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors*. Eds: Alberti WE, Sagerman RH. Springer Verlag, Berlin, 1993, pp. 19-21
27. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1684-93.
28. Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, Weinberg V, Cole TB, Patel K, Castro JR, Phillips TL, Char DH. Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):376-83.
29. Berta A, Damjanovich J. Intraocularis tumorok sugárkezelése Ruthenium-106-tartalmú, béta-sugárzó szemészet applikátorokkal. *Hungarian Oncology*, 2005; 49: 53-57

30. Hall EJ. Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia: JB Lippincott. 1994;1-14.
31. Kaiserman N, Kaiserman I, Hendler K, Frenkel S, Pe'er J. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for thick posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1167-71.
32. Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye* 2011;25:1607-11.
33. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol* 2003;135:648-56.
34. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017(2):186-196.
35. Singh AD. Uveal Melanoma: Implications of Tumor Doubling Time. *Ophthalmol* 2001;108(5):829-30.
36. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63(2): 93–102.
37. Damato B. Ocular treatment of choroidal melanoma in relation to the prevention of metastatic death - A personal view. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:187-199.
38. Miner JH, Baigent C, Flinter F, et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014;86(4):679-84.
39. Colville DJ, Savige J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997;18(4):161-73.
40. Thompson SM, Deady JP, Willshaw HE, White RHR. Ocular signs in Alport's syndrome. *Eye* 1987;1:146-53.

41. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea* 2008;27:1-16.
42. Doughty MJ, Müller A, Zaman ML. Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. *Cornea* 2000;19:148-58.
43. Isager P, Hjortdal JO, Ehlers N. Magnification changes in specular microscopy after corneal refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:391-3.
44. Isager P, Hjortdal JO, Guo S, Ehlers N. Comparison of endothelial cell density estimated by contact and non-contact specular microscopy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:42-4.
45. Módis L Jr, Langenbucher A, Seitz B. Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1763-9.
46. Cejka C, Ardan T, Sirc J, et al. Hydration and transparency of the rabbit cornea irradiated with UVB-doses of 0.25 J/cm(2) and 0.5 J/cm(2) compared with equivalent UVB radiation exposure reaching the human cornea from sunlight. *Curr Eye Res* 2011;36:607-13.
47. Ho JH, Su Y, Chen KH, Lee OK. Protection of thymosin beta-4 on corneal endothelial cells from UVB-induced apoptosis. *Chin J Physiol* 2010;53:190-5.
48. Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye* 2011;25:1607-11.
49. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Freire J, Cater J. Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications. *Am J Ophthalmol* 2003;135:648-56.

50. Razzaq L, Marinkovic M, Jager MJ, Bleeker J, Luyten GPM, Keizer RJW. Corneal endothelial cell density after ruthenium plaque radiation therapy for iris melanoma patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e577-9.
51. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003;135: 584-90.
52. Faramarzi A, Javadi MA, Karimian F, et al. Corneal endothelial cell loss during phacoemulsification: bevel-up versus bevel-down phaco tip. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:1971-6.
53. Kim EC, Kim MS. A comparison of endothelial cell loss after phacoemulsification in penetrating keratoplasty patients and normal patients. *Cornea* 2010;29:510-5.
54. Yong WWD, Chai HC, Shen L, Manotosh R, Anna Tan WT. Comparing outcomes of phacoemulsification with femtosecond laser-assisted cataract surgery in patients with Fuchs endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2018;196:173-80.
55. Gross O, Kashtan CE, Rheault MN, et al. Advances and unmet needs in genetic, basic and clinical science in Alport syndrome: report from the 2015 International Workshop on Alport Syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(6):916-24.
56. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Amer Soc Nephrol* 2013;24:364–75.
57. Shen J, Chixin D, Gu Y. Long-Term Observation of Coexistence of Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy, Resultant High Myopia and Nonkeratoconic Developing Corneal Astigmatism: A Case Report of 7-Year Tracking in a Chinese Boy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(23):e921.

58. Rosa JM, Andrade Sobrinho MV, Lipener C. Contact lens fitting in a patient with Alport syndrome and posterior polymorphous corneal dystrophy: a case report. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(1):42-3.
59. Kurt E, Günen A, Sadikoğlu Y, et al. Familial pathologic myopia, corneal dystrophy, and deafness: a new syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2011;45:612–17.
60. John GR. Videokeratographic abnormalities in a family with posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 1998;17:380–83.
61. Raber IM, Fintelmann R, Chhabra S, Ribeiro MP, Eagle RC Jr, Orlin SE. Posterior polymorphous dystrophy associated with nonkeratoconic steep corneal curvatures. *Cornea* 2011;30:1120-24.
62. Aldave AJ, Ann LB, Frausto RF, Nguyen CK, Yu F, Raber IM. Classification of posterior polymorphous corneal dystrophy as a corneal ectatic disorder following confirmation of associated significant corneal steepening. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(12):1583-90.
63. Anghel GH, Pandelescu M. Association between macular corneal dystrophy and high myopia in two sisters. *Oftalmologia* 2008;52:69–72.
64. Citirik M, Batman C, Men G, Tuncel M, Zilelioglu O. Electron microscopic examination of the anterior lens capsule in a case of Alport's syndrome. *Clin Exp Optom* 2007;90(5):367-70.



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/156/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Surányi Éva
Neptun kód: YIJ3CZ
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Surányi, É.**, Nagy, V., Berta, A., Mátyus, J., Szalai, E., Ujhelyi, B., Meleg, J., Damjanovich, J.:
Alport Patients without Classic Ocular Symptoms Have Smaller Lens Diameter.
Med Sci Monit. 25, 2274-2277, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.912924>
IF: 1.894 (2017)
2. **Surányi, É.**, Berta, A., Módos, L., Szalai, E., Damjanovich, J.: Does Beta-ray Emitting Therapy of
Ciliary Body Tumors Decrease Central Corneal Endothelial Cell Density?
Eur. J. Ophthalmol. 23 (5), 623-628, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000282>
IF: 1.058





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

További közlemények

3. Damjanovich, J., **Surányi, É.**, Berta, A.: Az uvea melanomák kezelésének alapelvei.
Szemészet. 149 (1), 1-5, 2012.
4. **Surányi, É.**, Damjanovich, J., Berta, A.: Primer chorioidea-melanoma előfordulása 8 évvel
bőrmelanoma eltávolítása után.
Szemészet. 148 (3-4), 115-117, 2011.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 2,952

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,952**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.04.15.



Tárgyszavak

Alport szindróma, bétasugárzás, endothelsejt, plakk terápia, spherophakia, sugártest daganat, szaruhártya, szemlencse, ultrahang biomikroszkópia

Keywords

Alport-syndrome, beta-radiation, ciliary body tumor, cornea, endothelial cell, lens, plaque therapy, spherophakia, ultrasound biomicroscopy

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Berta András Professzor Úrnak, a DE ÁOK Szemészeti Tanszék intézetvezető egyetemi tanárának, aki lehetővé tette, hogy a Debreceni Szemklinikán tanuljam meg a szemészetet, és a kutatások elvégzéséhez szükséges feltételeket megteremtette.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Damjanovich Judit egyetemi docensnek a sok törődést és odafigyelést, hogy bevezetett a szemészeti szakma rejtelmeibe, a munkámat mindvégig figyelemmel kísérte, támogatott, és az értekezés összeállításában is nélkülözhetetlen segítséget nyújtott.

Külön köszönet illeti minden szerzőtársamat, különös tekintettel Dr. Nagy Valéria egyetemi docenst, aki az Alport szindrómás betegek vizsgálatában segített, valamint Dr. Szalai Esztert, aki a statisztikák elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen segítséget.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a Szemklinikára minden dolgozójának a kutató munkám során tanúsított türelmet és segítséget.

Függelék

1. Suranyi E, Berta A, Modis L, Szalai E, Damjanovich J. Does beta-ray emitting therapy of ciliary body tumors decrease central corneal endothelial cell density. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Sep-Oct;23(5):623-8. doi: 10.5301/ejo.5000282.
2. Suranyi E, Nagy V, Berta A, Matyus J, Szalai E, Ujhelyi B, Meleg J, Damjanovich J. Alport Patients without Classic Ocular Symptoms Have Smaller Lens Diameter. *Med Sci Monit.* 2019 Mar 28;25:2274-2277. doi: 10.12659/MSM.912924.