

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikájának (igazgató: Berta András egyetemi tanár) közleménye

Egy lehetséges új cornea dystrophiáról*

Módis L.

A szerző a cornea elülső és endothelium rétegében jelentkező különleges klinikopatológiai képet mutató dystrophiájáról számol be. A kórkép az elülső határhártya dystrophiái közül a klinikai kép alapján a Vogt szemcsés krokodilbőr dystrophiával mutatta a legnagyobb hasonlóságot. Jelentős különbség volt azonban a Bowman-membrán és az endothel sejtréteg egyidejű érintettsége és a hiányzó szubepithelialis mészlakódás. Differenciáldiagnosztikai szempontból a Vogt dystrophia mellett elkülönítendő a Reis-Bücklers, Thiel-Behnke, Grayson-Willbrandt dystrophiákról, a nem traumás eredetű recidiváló erózióktól és hisztológiailag a keratoconustól. Szöveti vizsgálatokat végezve megállapíthatjuk, hogy a stroma felső részében elhelyezkedő kóros keratocyták, illetve kollagén rostok képezik a betegség patológiai alapját. Összegezve: a többi leírástól eltérő hisztológiai jellegzetességek alapján tekinthetjük a kórformát új cornea dystrophiának.

Kulcsszavak: elülső cornea dystrophia, differenciáldiagnózis, hisztopatológia

On a possibly new corneal dystrophy

The author reports on a dystrophy showing a special clinicopathological picture in the anterior layers and in the endothelium of the cornea. On the basis of the clinical picture among other anterior membrane dystrophies this case most resembles Vogt's anterior crocodile shagreen dystrophy. However the simultaneous affection of the Bowman layer and the endothelial cell-layer, and also the missing subepithelial calcification are significant differences. Differential diagnostically beside Vogt's anterior crocodile shagreen dystrophy it has to be separated from Reis-Bücklers, Thiel-Behnke, Grayson-Willbrandt dystrophies, from the nontraumatic recurrent erosions and histologically from keratoconus. Performing histological examinations, pathological keratocytes in the upper part of the stroma proved to be the pathological basis of the disease. Summing up: based on the histological characteristics differ from previous descriptions we can classify the case as a new anterior corneal dystrophy.

Keywords: anterior corneal dystrophy, differential diagnosis, histopathology

Bevezetés

A cornea degeneráció és dystrophia elnevezést a szemészeti szakirodalomban sokszor szinonimaként használják, pedig elkülönítésük fontos lenne, mert más az etiológiájuk, lefolyásuk, prognózisuk és kezelésük. A cornea degenerációk általában

*Az 1994. évi március 15-i pályázat elsődíjas pályamunkája alapján készült közlemény

**A közlemény az 1447 sz. OTKA pályázat támogatásával készült.

féloldali, aszimmetrikus, perifériás lokalizációjú, gyakran ereződéssel járó kórképek, amelyek nem öröklődnek. A cornea dystrophiák pedig kétoldali, szimmetrikus, centrális lokalizációjú, avasculáris, öröklődő, korai manifesztációjú, lassan progresszív kórformák. A cornea dystrophiák előfordulnak primer, izolált formában, vagy másodlagosan – anyagcsere betegségekhez kapcsolódva – heredofamiliális formában. Felosztásuk a lerakódó abnormális anyagokon (pl. amyloid), vagy ami gyakoribb, az anatómiai lokalizáción alapul. Így elülső (epithelium, Bowman-membrán), stroma, és hátulsó (Descemet-membrán, endothelium) dystrophiákat különböztetünk meg.

Alfred Vogt zürichi szemorvos 1930-ban kézikönyvében számol be először egy 80 esztendőes ember ismeretlen szaruhártya elváltozásáról [14]. Az elváltozás mindkét corneát érintette, centrális polygonális, szürkés, a Bowman-membrán szintjében megjelenő homály formájában. A szerző a kórképet a Bowman-membrán szemcsés krokodilbőr degenerációjának nevezte el.

Az elnevezést a nemzetközi irodalom is átvette [7, 10, 11, 12, 13, 19]. Azóta a betegség többféle manifesztációját is leírták, esetenként más szemészeti elváltozásokkal együtt [4, 8].

Primer módon juvenilis formában megalocorneával együtt fordul elő [4]; senilis formában perifériás és 'hátsó szaruhártya (Descemet, endothel) lokalizációja ismert [8].

Másodlagos elváltozásként is létrejöhet iris malformációt, gyulladás és trauma utáni állapotot kísérve [13].

A degeneráció elnevezés megmaradt, azonban újabb közlések [11] és kézikönyvek a cornea elülső részének domináns öröklődést mutató dystrophiái között tartják számon [7, 10].

Esetünkben fő hasonlóságot a Vogt szemcsés krokodilbőr dystrophiával a betegség klinikai képe mutatta. Jelentős klinikai és patológiai eltérések miatt mégsem a Vogt dystrophia diagnózisát állítottuk fel. Különbség az esetünkben észlelt Bowman-membrán és endothelréteg egyidejű érintettsége volt; hasonló manifesztációjú dystrophia a szemészeti irodalomban nem fordul elő.

További lényeges különbség a szövettani vizsgálatokkal igazolt mészlakódás hiánya, ami a Vogt dystrophia egyik fő hisztológiai ismérve.

Ezen jelentős eltérések miatt szeretnénk a kórképet egy esetleges új dystrophiaként tárgyalni és klinikopatológiai jellemzőit közreadni.

Esetismertetés

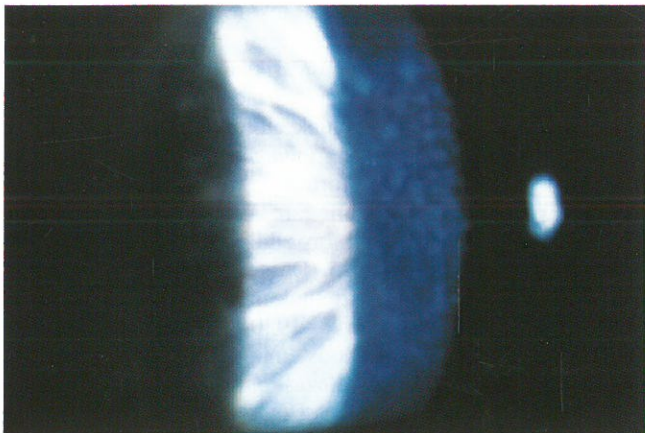
A harminchat éves nőbeteg először 1990 októberében jelentkezett klinikánkon.

Szemészeti anamnéziséből a következőket emeljük ki: gyermekkorában többször volt mindkét szemén könnyezéssel és fénykerüléssel járó szemgyulladása, amelyről dokumentáció nem áll rendelkezésünkre. A gyulladások 20 éves korában megszűntek, majd látása fokozatosan romlott.

Általános anamnézise szerint más betegsége nem volt.

Családi anamnézisében elmondta, hogy örökre fogadott gyermek, felmenő ági rokonairól nincs adatunk, testvérei nincsenek; két lánya közül a kisebbik (11 éves) szintén gyakran szenved kétoldali szemgyulladásban. Nagyobbik lánya (19 éves) egészséges.

Szemészeti vizsgálatkor látásélessége korrekcióval jobb oldalon 0,4; bal oldalon 0,2 volt. Mindkét szaruhártyájában réslámpás vizsgálattal centrálisan szubepithelialis elhelyezkedő körülrít szürkésfehér homályokat találtunk, köztük tiszta cornea területtel (1. ábra). A centrumban az epithelium alatt tűszúrásnyi kerek barna elszíneződés volt látható. A periféria 2–3 mm-es csíkban eltérést nem mutatott. A stroma transzparens, érmentes



1. ábra. A beteg bal szeme közvetlenül a műtét előtt. A cornea centrumában szubepitheliálisan szürkésfehér homályok láthatóak, köztük tiszta cornea területekkel

volt. Az endotheliumban pontszerű bemélyedéseket és pigmentáltságot figyeltünk meg.

A szem többi részét épnek találtuk. A bulbusok echográfiailag tiszták, szemnyomása normális volt. A laboratóriumi vizsgálatok eltérést nem mutattak.

Optikai célból bal szemén perforáló keratoplasztikát végeztünk.

Anyag és módszer

Az eltávolított szaruhártya korongot hisztológiai, immunhisztokémiai, elektronmikroszkópiai módszerekkel vizsgáltuk.

A közepén kettévágott cornea szövet egyik felét formalinban rögzítettük, majd paraffinba ágyasztuk. A rutin Haematoxylin-Eosin festésen kívül hisztokémiai reakciókat [perjódsvav-Schiff] (PAS), pikroszíriusz, toluidinkék, dimetilmetilénkék] végeztünk.

Az immunhisztokémiai reakciókat szintén paraffinba ágyasztott anyagon végeztük indirekt immunperoxidáz technikával. Fibronectin kimutatásra poliklonális anti-humán fibronectin ellenanyagot, vimentin kimutatásra monoklonális anti-humán vimentin ellenes ellenanyagot használtunk (DakoPatts, Dánia).

A reakciók előhívása diaminobenzidinnel (DAB) történt.

A szaruhártya szövet másik felét glutáraldehidben rögzítettük,

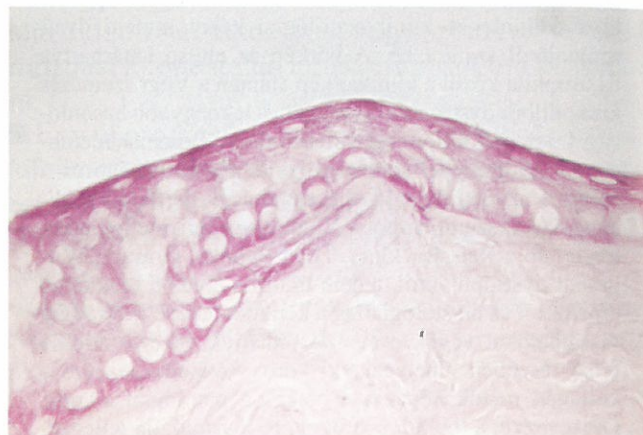


2. ábra. A beteg bal szeme 3 évvel a perforáló keratoplasztika műtét után. Sima, csillogó, érmentes transzplantátum

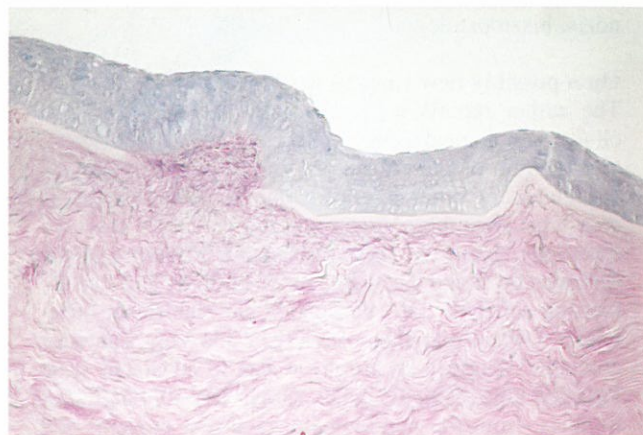
az utófixálás osmiumtetroxiddal történt. Kontrasztosítás után (uranylacetát, ólomacetát) az anyagot Aralditba ágyasztuk, a metszeteket JEOL 100 B elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

Eredmények

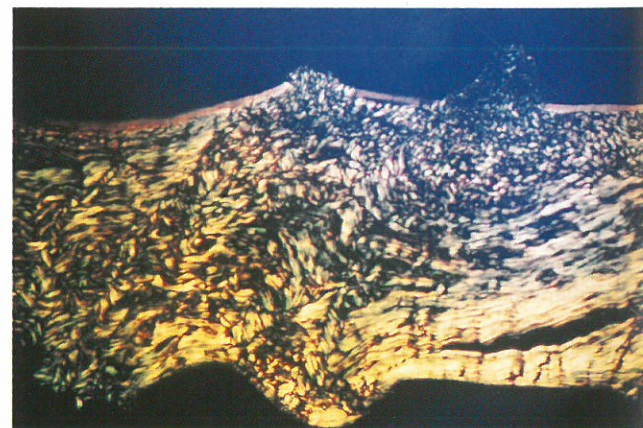
Betegünk gyógyulása szövődmenymentes. Három évvel a műtét után a transzplantátum sima, csillogó, érmentes (2. ábra). A látás korrekció nélkül 1,0.



3. ábra. Epithelialis oedema, centrálisan duplikálódott Bowman-membrán és néhány PAS pozitív szemcse (PAS 320x)



4. ábra. A hámrétegbe is benyúló fibroblaszt és kötőszövet szaporulat (dimetilmetilénkék 320x)



5. ábra. Az elváltozásnak megfelelő területen, szubepitheliálisan a rostok kettős törése csökkent (pikroszíriusz 320x)

Az eltávolított szaruhártya szöveti jellemzői a következők voltak:

Az epithelium egyenetlen vastagságú, rétegeiben intra- és extracelluláris ödéma látható. A Bowman-membrán töredezett, helyenként vagy hiányzik, vagy duplikálódott, szubepitheliálisan PAS pozitív szemcsék figyelhetők meg (3. ábra). A stroma felső részében a hámrétegbe is benyúlva fibroblaszt és kötőszövet szaporulat észlelhető (4. ábra). Itt a rostok a normálisnál vékonyabbak, szabálytalan alakúak és lefutásúak, kettőstörésük (5. ábra) és metachromasiájuk csökkent. A substantia propria mélyebb rétegei szöveti eltérést nem mutatnak. Az egyrétegű endothel sejtorítás helyenként hiányzik (6. ábra). Az elvégzett Masson trichrom (hyalinkimutatás) és Kossa (mészkimutatás) reakciók negatívak voltak.

Immunhisztokémiai vizsgálatok szerint vimentin pozitívitas látható a szubepitheliálisan elhelyezkedő, nagy számban jelen lévő keratocytákban (7. ábra). Az endothel sejtrétegében a normális körülmények között jelen lévő vimentin expresszivitás helyenként hiányzik. Fibronektin immunreakció az epithéliumban és a formálódó kollagén rostoknak megfelelő területeken jelenik meg.

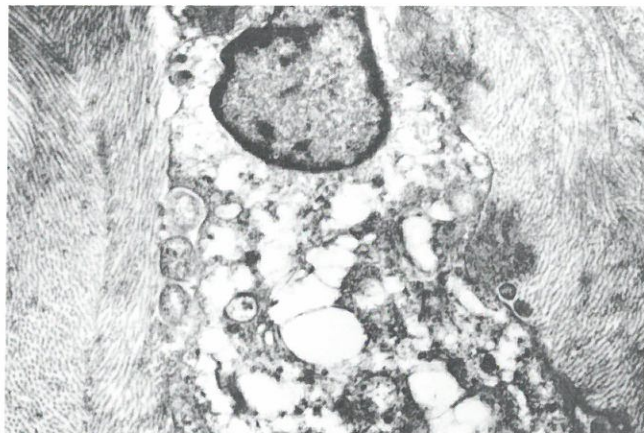
Elektronmikroszkópos kép alapján a fragmentálódott Bowman-membrán alatt degenerálódott keratocyták figyelhetők meg, cytoplazmájuk vacuolumokkal és fibrillogranuláris anyaggal kitöltött (8. ábra).



6. ábra. Helyenként az egyrétegű endothelium sejtorítás hiányzik (dimetimetilénkék 400x)



7. ábra. Vimentin immunpozitivitás a szubepitheliális keratocytákban. (ABC technika 400x)



8. ábra. Az epithelium alatt elhelyezkedő vacuolizálódott keratocytá (elektronmikroszkópia 6300x)

Megbeszélés

Az irodalomban a szaruhártya elülső részében elhelyezkedő dystrophiáknak több különböző klinikai és szövettani klasszifikációja olvasható [16, 17, 18], és a felosztások mind a német, mind az angolszász irodalmi leírásokon belül is ellentmondások [10, 18, 19]. Az első ellentmondás abból adódik, hogy a szemészeti irodalomban a degeneráció és a dystrophia fogalmak (főként a Vogt dystrophia esetében) szinonimákként használatosak, holott patológiailag más folyamatokat jelölnek [1, 12]. Az eredeti leírás egy 80 éves férfi mindkét oldali corneáját érintő centrális, kerek vagy polygonális szürkésfehér szubepitheliális homályokról tesz említést, köztük tiszta cornea részekkel; amely Vogt szerint is senilis degeneráció képeinek felelt meg [14]. Azonban más szerzők hasonló elváltozásokat figyeltek meg fiatal felnőtteken [11], családi halmozódással, domináns öröklődés menetét mutatva. Ez utóbbi esetekben már valóban cornea dystrophiákról van szó [4]. Ez a lehetséges magyarázata annak, hogy a betegség az irodalomban időnként a degenerációk, időnként a dystrophiák között bukkan fel.

A második ellentmondás az elülső cornea mozaik (anterior corneal mosaic) és az elülső szemcsés krokodilbőr degeneráció (anterior crocodile shagreen, Vogt) terminológiai megjelölésekben rejlik [2, 3]. A két fogalom nem azonos, bár helyenként szintén szinonimákként említik [2]. Az előbbi esetben 2%-os fluorescein oldat szembe cseppentése után a lezárt szemhéj enyhe masszírozásával váltható ki a mozaik mintázat, amelynek pontos anatómiai, morfológiai háttere nem ismert.

Az elülső szemcsés krokodilbőr dystrophia fény- és elektronmikroszkópos feldolgozást is adó leírásával csak igen kevés esetben találkozunk [11, 13]. A klinikai és főleg a szövettani kép alapján a folyamat az epithelium, a Bowman-membrán és a stroma elülső részében zajló folyamatra utal. A hisztokémiai reakciók segítségével az elváltozás a centrális szubepitheliális szaruhártya területre lokalizálható. Szövetileg a folyamat patológiai alapját a fokozott keratocytá tevékenységhez kapcsolható, újonnan képződött, szabálytalan lefutású kollagén rostok jelenthetik. Erre az intenzív sejttevékenységre utal a pozitív vimentin és fibronektin immunhisztokémiai reakció. Ezt megerősíti az elektronmikroszkópos kép is, a keratocyták plazmáját kóros fibrillogranuláris anyag tölti ki.

A szövettani vizsgálatok alapján, elképzelésünk szerint, a megromlott anyagcseréjű keratocyták új rostokat képezve a

I. táblázat

A cornea elülső dystrophiáinak jellemzői

	Öröklődés menete	Tünetek kezdete	Tünetek	Klinikai kép	Fénymikroszkóp	Elektronmikroszkóp
Reis-Bücklers dystrophia	domináns	gyermekkor	jelentős látásromlás	egyenetlen felszín, kétoldali lépesméz alakú homály	basal és Bowman-membrán destrukciók fibrotikus lamellák	göndör filamentumok
Thiel-Behnke dystrophia	domináns	gyermekkor	látásromlás, fénykerülés, fájdalom	kétoldali térkép alakú homály	hyalin szemcsézettség (Masson-trichrom pozitivitás)	pálcika filamentumok
Grayson-Wilbrandt dystrophia	domináns	gyermekkor	látásromlás, fénykerülés	egyenetlen felszín, kétoldali szürkésfehér homály	igen vékony epithelium, közte és a Bowman között PAS pozitív anyag	felső stroma érintetlen
Recidíváló nem traumás erózió	domináns	gyermekkor, fiatal felnőttkor	látásromlás, fénykerülés, főleg ébredés után	egy- vagy kétoldali centrális bullák	vastag epitheliális basal membrán	epithelium sejtek közötti hemidesmosomák defektusa
Keratoconus	domináns recesszív	gyermekkor, fiatal felnőttkor	látásromlás	kétoldali centrális ectasia	töredezett Bowman-membrán, vékony irreguláris stroma lamellák	vékony, irreguláris lamellák
Vogt dystrophia	domináns	gyermekkor és senium	fokozatos látásromlás	kétoldali polygonális centrális homály	granuláris depozitumok a Bowman-membrán szintjében	keratocytákban vacuolumok, fibrillogranuláris anyag

Bowman-membrán destrukcióját okozzák. Ez a folyamat felelős a recidíváló hám erózióért és a beteg panaszaiért. A hegesedés stádiumába érve a fiatal kötőszöveti rostok alakja szabálytalanabbá válik, kettőstörésük, metachromasiájuk csökken. Az így létrejött másodlagos kollagén lamellák, a stroma felső részében elhelyezkedve, egy idő után nyugalomba kerülnek, a betegnek panaszt már nem okoznak.

Esetünkben a betegség kezdete (gyermekkor), a beteg életkora (36 év), a klinikai kép (mindkét szaruhártyában centrálisan, szubepitheliálisan elhelyezkedő, körülírt szürkésfehér homályok, köztük tiszta cornea területtel; az endotheliumban pigmentáltság) és a szövettani vizsgálatok alapján az elváltozást a cornea elülső dystrophiái közé soroltuk. A kórkép az elülső szaruhártya dystrophiák közül kétségtelenül a Vogt szemcsés krokodilbőr dystrophiával (Vogt's anterior crocodile shagreen) mutatta a legnagyobb klinikai és patológiai hasonlóságot. Jelentős klinikai és patológiai eltérések miatt mégsem a Vogt dystrophia diagnózisát állítottuk fel.

Fő hasonlóság a Vogt szemcsés krokodilbőr dystrophiával a betegség kezdete és klinikai képe volt. Fontos különbség az esetünkben észlelt Bowman-membrán és endothelium réteg egyidejű érintettsége volt. Az endothel sejtréteg érintettsége mind klinikailag, mind szövettanilag kimutatható volt, amit a kóros

vimentin expresszivitás is megerősített [9]. További különbség a szövettani vizsgálatokkal igazolt mészlerekódás hiánya, ami az epithelium alatt és a stroma felső rétegében lerakódva a Vogt dystrophia egyik fő hisztológiai ismérve [11, 13]. Hasonló szaruhártya betegség a szemészetben – amely egyszerre két cornea réteget is érint – az endoepitheliális (Fuchs) dystrophia – amelynek természetesen egész más az etiológiája, klinikopatológiája és létrejöttének mechanizmusa is.

A perforáló keratoplasztikát éppen az endothelium érintettsége miatt választottuk, szemben a szaruhártya elülső rétegében jelentkező dystrophiák esetén ajánlott lamelláris keratoplasztikával [11].

A klinikai és szövettani vizsgálatok során a legnagyobb nehézséget a differenciáldiagnosztikai szempontok jelentették. Az elülső határhártya dystrophiáinak felosztása nem egységes [5, 6, 15, 16, 17, 18], ezért táblázatban foglaltuk össze a jelentősebb kórképeket, klinikai és szövettani jellemzőiket (I. táblázat). Talán meglepő módon a keratoconus is a táblázatba került. Ennek az oka, hogy a szövettani kép a keratoconussal is jelentős hasonlóságot mutatott. Ezért más szerzőkkel együtt szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy megfelelő anamnézis, családi anamnézis hiányában a réslámpás és a hisztológiai vizsgálatok eredménye önmagában nem elegendő a helyes diagnózis felállításához

[10]. Az elváltozások a cornea igen vékony rétegében zajlanak, gyakran hasonló klinikai és szöveti képet létrehozva.

Mivel eredményeink jelentős eltérést mutattak a korábban megfigyeltől [11, 13], ezen tényeket összegezve merül fel a dystrophia „endothelialis et Bowmaniensis” lehetséges új fogalma.

Irodalom

1. Albert B. (szerk.): Szemészet 106 o., Medicina (1990).
2. Bron A. J.: Anterior corneal mosaic Brit J Ophthal 52, 659 (1968).
3. Bron A. J., Tripathi R. C.: Anterior corneal mosaic (further observations) Brit J Ophthal 53, 760 (1969).
4. Carenini B. B.: Juvenile familial mosaic degeneration of the cornea associated with megalocornea Brit J Ophthalmol 45, 64 (1961).
5. Grayson M., Wilbrandt H.: Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea Am J Ophthalmol 61, 345 (1966).
6. Griffith G., Fine B. S.: Light and electron microscopic observations in a superficial corneal dystrophy Am J Ophthalmol 63, 1659 (1967).
7. Kaufman H. E., Barron B. A., McDonald M. B., Waltman S. R. (szerk.): The cornea 384–396 o. Churchill Livingstone (1988).
8. Krachmer J. H., Dubord P. J., Rodrigues M. M., Mannis M. J.: Corneal posterior crocodile shagreen and polymorphic amyloid degeneration Arch Ophthalmol 101, 54 (1983).
9. Lazarides E.: Intermediary filaments as mechanical integrators of cellular space Nature 283, 249 (1980).
10. Naumann G. O. H., Apple D. J.: Pathology of the eye 336–343 o. Springer Verlag (1980).
11. Poliquen Y., Dhermy P., Presles D., Tollard M. F.: Vogt's crocodile shagreen dystrophy or Valerio's mosaic degeneration Arch Ophth (Paris) 36, 395 (1976).
12. Smolin G., Thoft R. A. (szerk.): The cornea 330–353 o. Little, Brown and Company (1983).
13. Tripathi R. C., Bron A. J.: Secondary anterior crocodile shagreen of Vogt Brit J Ophthal 59, 59 (1975).
14. Vogt A.: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges 120–121 o. Springer Verlag (1930).
15. Völcker H. E.: Honeycomb-shaped corneal dystrophy Thiel-Behnke (Abstract) V. Joint meeting of the Verhoeff Society and the European Ophthalmic Pathology Society May 8–12, Nürnberg, Germany (1991).
16. Weidle E. G.: Differential diagnosis of granular corneal dystrophy Groenouw 1, Reis-Bücklers corneal dystrophy and Thiel-Behnke honeycomb-shaped corneal dystrophy Fortschr Ophthalmol 86, 265 (1989).
17. Weidle E. G.: Clinical and microscopic classification of Reis-Bücklers corneal dystrophy Klin Mbl Augenheil 194, 217 (1989).
18. Winkelman J. E., Wittebol-Post D., Delleman J. W.: Toward clarification of Reis-Bücklers corneal dystrophy Klin Mbl Augenheilkd. 188, 143 (1986).
19. Yanoff M., Fine B. S.: Ocular pathology 328–353 o. Harper et Row (1982).

Cím: Dr. Módis László
 DOTE Szemklinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikájának 1996. évi továbbképzési tanfolyamai

I. Keratoplastica tanfolyam

Elméleti és gyakorlati képzés a szaruhártya-átültetés témakörében

Időpont: 1996. március 25–28.

Helye: DOTE Szemklinika

Előadók: Dr. Berta András egyetemi tanár
 Dr. Alberth Béla egyetemi tanár
 Dr. Zajác Magdolna egyetemi tanár
 Dr. Balázs Erzsébet egyetemi adjunktus
 Dr. Facskó Andrea egyetemi adjunktus

Meghívott előadók: Dr. Süveges Ildikó egyetemi tanár
 Dr. Kolozsvári Lajos egyetemi tanár

Részvételi díj: 15 000,- Ft

A tanfolyamot minimum 5 jelentkező esetén indítjuk el. Maximálisan 12 fő jelentkezését fogadjuk el. Jelentkezhetnek olyan szemész szakorvosok, akik szemműtétek végzésében legalább 5 éves gyakorlattal rendelkeznek.

II. Szemfenéki betegségek diagnosztikája (ophthalmoscopia, angiographia, echographia) és lasertherápiája

Időpont: 1996. november 25–26.

Helye: DOTE Szemklinika

Előadók: A DOTE Szemklinika orvosai

Részvételi díj: 6000,- Ft

A tanfolyamot minimum 5 jelentkező esetén indítjuk el. A tanfolyamra maximálisan 15 fő jelentkezését fogadjuk el.