

Szent Rókus Kórház, Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Vámosi Péter dr.) közleménye

## Mucoid plakk keratitis kezelése N-acetylcystein-tartalmú szemcseppel. Esetismertetés

TÖNKÖL TAMÁS, VÁMOSI PÉTER

**Összefoglalás:** Esetismertetésünkben egy súlyos mucoid plakk keratitisben szenvedő beteg kezelését mutatjuk be, továbbá beszámolunk a 10%-os acetylcystein-tartalmú szemcsepp készítésével és használatával kapcsolatos gyakorlati tapasztalatainkról.

**Kulcsszavak:** mucoid plakk keratitis, acetylcystein

**Treatment of mucoid plaque keratitis using eye-drops containing N-acetylcystein – case report**

**Summary:** We present the case history of a patient suffering from severe mucoid plaque keratitis. We also describe our experiences of the preparation and usage of the 10% acetylcystein eye-drop solution employed.

**Key words:** mucoid plaque keratitis, acetylcystein

A mucoid plakk keratitist elsőként *Fraunfelder* írta le 1977-ben.<sup>9</sup> A kórkép a corneafelszínen tapadó váladék kialakulásával jellemezhető. Hazánkban tudomásunk szerint a betegséget még nem írták le.

Esettanulmányunk egy fél éve fennálló súlyos, egyoldali mucoid plakk keratitisben szenvedő páciens kórtörténetén keresztül mutatja be ezt a meglehetősen ritka betegséget.

### Esetismertetés

Az 58 éves férfi beteg szemészeti anamnézisében korábban semmilyen betegség nem szerepelt. Panaszai öt hónapja kezdődtek fejfájással, megfázással, bizonytalan, influenzaszerű rosszulletekkel. Bal oldali szemvörösség, fényérzékenység, szemfájdalom alakult ki, melyet kötőhártya-gyulladásnak vélelmeztek. A jobb szem panaszmentes volt. Az érintett bal szemben először tobramycin-tartalmú szemcseppet alkalmaztak, majd ennek hatástalansága miatt ciprofloxacinn-cseppet és betamethason-gentamycin kombinációs készítményt írtak föl. A beteg panaszai a fenti kezelés után súlyosbodtak, szemvörössége nem szűnt, s féloldali szűró szemfájdalma egyre hevesebb lett, különösen reggel és este. Az újabb kontrollon herpes simplex vírusfertőzés merült fel, ám a panaszok trifluridin cseppentésére sem múltak.

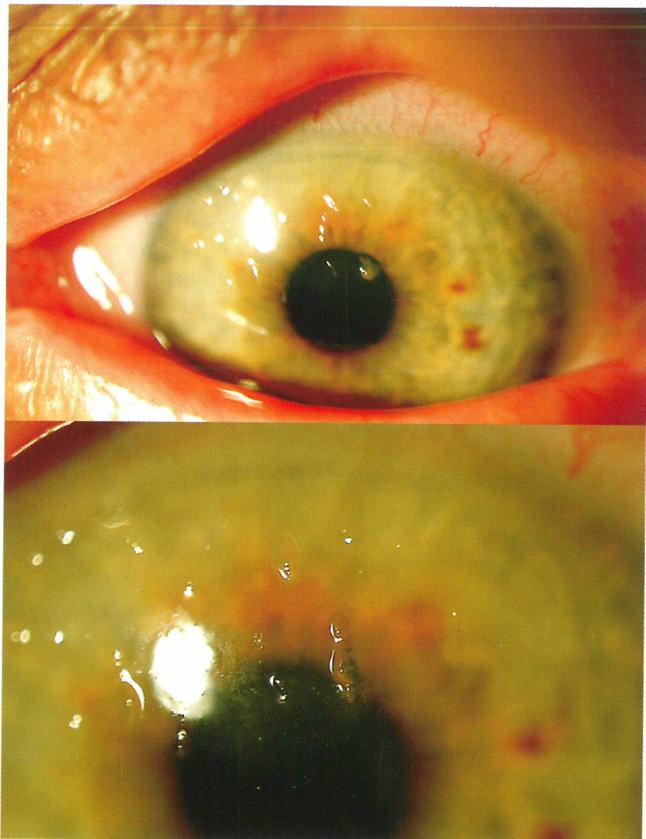
Ezen előzmények után jelentkezett a beteg kórházunkban. Az első vizsgálat során kifejezett bal oldali szűró szemfájdalomra panaszkodott, mely pislogásra kismértékben fokozódott. Távoli korrigált vízusa a jobb szemben 1,0, a bal szemben 0,8 volt. Részletes szemészeti vizsgálata során a könny- és védőszerveket épnek láttuk, csupán bal oldalt, az alsó tarsalis conjunctiván találtunk közepes follicularis reakciót. Váladékképződés nem volt. Réslámpás vizsgálattal bal oldalt enyhe körkörös ciliaris izgalom látszott. A corneán 14–15 gömbölyded vagy függőlegesen ovális, 1–2,2 mm hosszú, 1–1,5 mm-re kiemelkedő, vízszírién átlátszó plakk tapadt a szaruhártya felső harmadán, a szemhéjtől takartan (1. ábra). A plakkok alatt finom subepithelialis

infiltráció pereme látszódott. Az elülső és hátsó szegmens további vizsgálata során egyéb eltérést egyik szemben sem találtunk.

A dacryologiai vizsgálatok során a Schirmer I-teszt 17 és 16 mm/5 perc, a könnyfilm-felzakadási idő 22 és 9 sec volt a jobb, illetve a bal szemben. A könnyfilm fluorescein-festődése jobb oldalt normális volt, bal oldalt a plakkok intenzív festődést mutattak. A conjunctiva-váladék és egy lekaptart plakk tenyésztéses vizsgálata negatív eredménnyel zárult. A cornea érzékenységet vattaszálcsa érintésével vizsgálva jobb oldalon 5+-es, bal oldalon 1+-es reakciót találtunk. A centrális fúziós frekvencia 44, ill. 46 Hz volt, a komputeres perimetriával (Octopus 101) végzett vizsgálat mindkét oldalon ép látóteret igazolt.

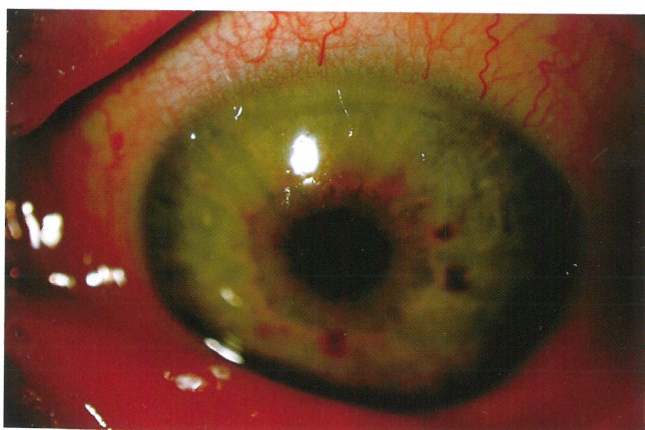
A korábban alkalmazott terápia sikertelensége és a féloldali cornealis eltérések herpes zoster ophthalmicus lehetőségét vetették fel. A megfelelő dermatomák tüzetes átvizsgálása során sem hegeket, sem egyéb elváltozást nem találtunk, s ezek korábbi jelenlétéről sem számolt be a beteg. A bőrgyógyászati konzílium is negatív eredményt hozott. A szemészeti vizsgálatokat általános laboratóriumi vizsgálatokkal egészítettük ki. A rutin nagylabor-vizsgálat a se-koleszterin-, se-triglicerid- és a se-LDL-szint kisfokú emelkedését, továbbá a se-vas-szint csökkenését mutatta. Az immunológiai vizsgálat szerint a C4 és C reaktív protein szintje szerint emelkedett volt. A HIV-szerológia ELISA-módszerrel negatív eredményt hozott. A HZV-szerológia eredménye normális IgM-, ill. IgA-szintek mellett emelkedett IgG-szintet igazolt. Ez utóbbi laboratóriumi lelet alátámasztotta a krónikus lefolyású herpes zoster ophthalmicus diagnózist, mely betegség mucoid plakk keratitis képében zajlott.

A mucoid plakkokból vett mintát szövettani vizsgálatnak is alávetettük. PAS-festéssel élénk piros festődést találtunk. A plakkok fénymikroszkóppal egyneműnek látszottak, bennük sejtes elemeket kimutatni nem tudtunk.



1. ábra. A cornea felső harmadában tapadó mucoid plakkok (mucolyticus kezelés előtt)

Bőrgyógyással konzultálva helyi és szisztémás aciclovir-kezelést kezdtünk (Zovirax, 5×1 csepp és Telviran tbl. 5×800 mg). Ezen túl a plakkokat a nemzetközi irodalom ajánlásának megfelelően acetylcystein-tartalmú oldattal kívántuk oldani, ám ilyen készítmény szemcsepp formában Magyarországon nincs törzskönyveztve. Áttekintettük a fenti hatóanyagot tartalmazó készítmények listáját (nemzetközi szabadnevek [INN] szerinti tárgymutató), és csak a Zambon cég Fluimucil injekciós oldatát találtuk, amely szemcseppként szóba jöhet. A Fluimucil 300 mg acetylcysteint (N-acetyl-L-cystein) tartalmaz 3 ml vizes oldatban ampul-



2. ábra. A szaruhártya képe 4 napi mucolyticus kezelés után

lánként, ez vegyesszázalékban kifejezve 10%-os oldatot jelent. Víziszta, színtelen, szagtalan folyadék. Szemcseppként való alkalmazásához ismernünk kellett az oldat vegyhatását és ozmózisnyomását is, azonban az alkalmazási leirat ezeket nem tartalmazta.<sup>17</sup>

A Fluimucil injekciós oldat vegyhatása Radelkis pótméterrel (P-201/2) mérve pH=7,1-nek bizonyult. A könnyfolyadék pH=7,3-7,7-es értékéhez mérve ez kissé savas kémhatású, de még a fájdalommentes pH=7,0–9,0 tartományon belül van.<sup>17</sup> A Fluimucil ozmózisnyomását fagyáspontcsökkenéséből számolhatjuk ki. Vizsgált oldatunk a hatóanyag acetylcystein mellett ismeretlen koncentrációban nátrium-hidroxidot (NaOH) és Na<sub>2</sub>EDTA-t (EDTA) tartalmaz, így a fagyáspontcsökkenés meghatározásával csak több matematikai lépésben juthatunk el az ozmózisnyomás kiszámításához. Ez a Fluimucil injekciós oldat esetében 1207 mOsmol/kg-nak bizonyult, ami a könnyfilm 290–310 mOsmol/kg-os értékéhez viszonyítva hiperozmotikus. Alkalmazási leirata említi a lokális felhasználás lehetőségét (installáció formájában), de szemcseppként való használatról nem tesz említést. Az oldat rövidített ismertetőjét az 1. táblázat tartalmazza.

A beteget részletesen tájékoztattuk az acetylcystein-tartalmú szemcsepp alkalmazásának lehetséges veszélyeiről. Az ismeretek birtokában a beteg beleegyezését adta, és megkezdődhetett a kezelés. A szemcseppet a nemzetközi ajánlásnak megfelelő töménységben, hígítatlanul, steril cseppentős üvegbe töltöttük. Napi 5×1 csepp kezdődózis mellett döntöttünk, és határozottan kértük a beteget, hogy figyeljen az esetleges változásokra. Négy nap múlva látványos állapotjavulás következett be, a páciens a szemfájdalom jelentős mérséklődéséről számolt be, a plakkok száma, mérete megfogyatkozott, struktúrájuk fellazult (2. ábra). A 8. napon a szemfájdalom teljesen megszűnt, a corneán a foszlányos felrakódások is eltűntek (3. ábra). Ekkor a Telviran dózisát 3×200 mg-ra csökkentettük, a lokális aciclovir-terápiát abbahagytuk. A 13. napon a cornea felszíne csillogóvá vált, ekkor az acetylcystein-tartalmú szemcsepp

#### 1. táblázat. A Fluimucil injekciós oldat fontosabb tulajdonságai<sup>7</sup>

Összetétel 3 ml oldatban:	300 mg acetylcystein
Segédanyagok:	dinátrium-etilén-diamin-tetraacetát (Na <sub>2</sub> EDTA), nátrium-hidroxid (NaOH)
pH:	7,1
Ozmolalitás:	1207 mOsmol/kg
Ellenjavallatok:	ismert acetylcystein-túlérzékenység
Mellékhatások:	bronchospasmus, gasztrointesztinális izgalom, túlérzékenységi reakciók
Gyógyszerköcsönhatások:	bizonyos antibiotikumokkal együtt nem szabad alkalmazni (penicillinszármazékok, cefalosporinok, aminoglikozidok, makrolidok, tetraciklinek és amfotericin B)
Hígíthatóság:	nátrium-klorid-oldattal, 5%-os glükózoldattal
Kiszerezés:	5 db 3ml-es ampulla/doboz
Fogyasztói ár (2004. 02):	741 Ft/doboz (nincs támogatás)

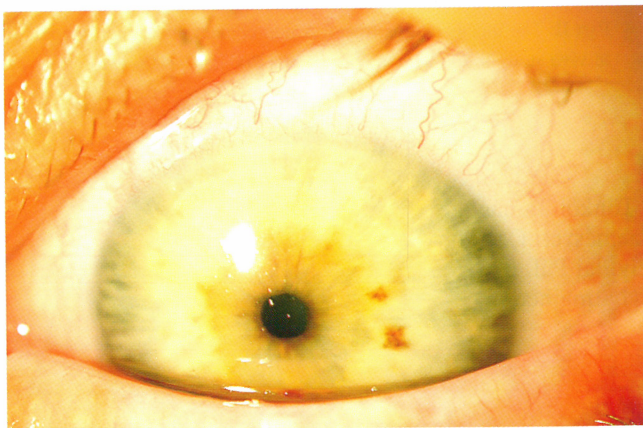
használatát felfüggesztettük. A páciens semmilyen mellékhatást nem tapasztalt. Öt hét múlva újra jelentkezett mérsékelt bal szemfájdalommal, kicsiny plakkokkal, amelyek a mucolyticus terápiára 3 nap alatt feloldódtak, a panaszok pedig megszűntek. Az egyhónapos kontroll során a páciens panasz- és tünetmentes volt.

### Megbeszélés

A mucoid plakkok leggyakrabban mukoprotein-mukopoliszacharid komplexből, epithelialis sejtekből és lipidtermészetű anyagok keverékéből állnak. Méretük, alakjuk és átlátszóságuk összetételük szerint igen változatos lehet.<sup>9</sup>

Tapadó plakk úgy alakul ki, hogy a nagy viszkozitású mucin és protein elemek képessé válnak a corneahám mélyebb rétegeiben elhelyezkedő squamosus sejtekhez, vagy akár a Bowmann-réteghez kapcsolódni intercelluláris réseken keresztül (4. ábra).<sup>12</sup> Ez az erős kötődés a hámsejtek közti kapcsoló struktúrák defektusa miatt jöhet létre. *Tabery* a plakkok abnormális (festődő) felszíni hámsejtekhez való tapadásáról számolt be.<sup>19</sup> A szerzők többsége azonban egyetért abban, hogy a plakkok a mélyebb rétegekhez kapcsolódnak.<sup>9,10,12</sup> A hámsejtek közötti kapcsoló struktúrák abnormalitása rendellenes könnysekréció, mechanikai károsodás, denerváció, ill. egyéb más helyi vagy szisztémás megbetegedés következménye lehet.<sup>9</sup> A conjunctivalis kehelysejtekben termelődő mucin viszkozitása megnőhet dehidráció, endokrin zavar vagy kóros transzportmechanizmus miatt is.<sup>16</sup> Egyes *Staphylococcusok* vagy egyéb más kórokozó által okozott szemfelszíni fertőzések során felszabaduló enzimek oldják a mukoprotein és mukopoliszacharid komplexek közti kötéseket, ugyanakkor új kötések is kialakulhatnak. A mucintermelés endogén szabályozása kevésbé ismert, azonban sikerült azonosítani egy mucinstimuláló faktort, melynek koncentrációja megváltozik excesszív mucin-kiválasztással járó zavarokban.<sup>8</sup>

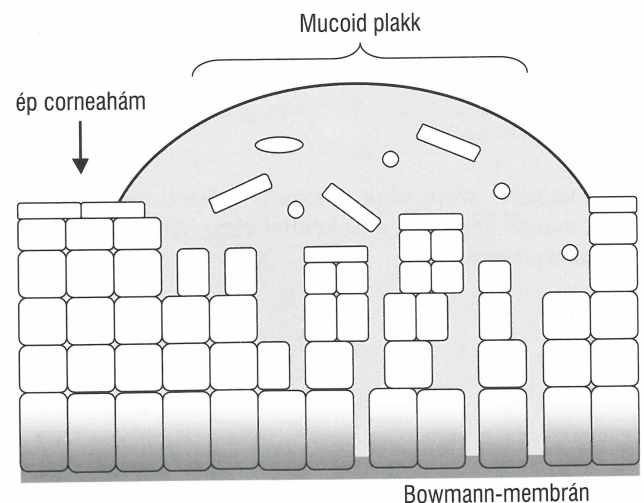
Mucoid plakkok leggyakrabban száraz szem szindrómában figyelhetők meg, kialakulhatnak emellett *Staphylococcus*-, *Aspergillus*- és herpes zoster fertőzésben, valamint atópiás- és vernális keratoconjunctivitisben is.<sup>10,15</sup> A plakkok kialakulását, ismételt megjelenését elősegítik a corneát érintő műtéti beavatkozások (pl. cataracta-műtét), a kontaktlencse-viselés és az évekig tartó szemcsepphasználat.<sup>2</sup>



3. ábra. A szaruhártya képe 7 napi mucolyticus kezelés után

Az acetylcysteint 1962-ben *Webb* használta először nyáköldásra a bronchopulmonáris rendszerben. A természetben *Absolon* alkalmazta először 1968-ban keratoconjunctivitis siccás betegek filamentumainak oldására.<sup>1</sup> Az acetylcystein mucolyticus hatását a mukoprotein komplexekben kialakult diszulfidkötések felbontásán keresztül fejtí ki. Ennek során a komplexek depolimerizálódnak, makroszkóposan elfolyósodnak.<sup>11</sup> A kezelés befejeztével az acetylcystein új plakkok keletkezését nem akadályozza meg, így a kezelés csak tüneti, s nem helyettesítheti az oki terápiát. A nemzetközi irodalomban leggyakrabban 10%-os vizes oldat alkalmazásával találkozunk, de lehet az acetylcysteint hígítani is, nátrium-klorid- vagy 5%-os glükózoldattal.<sup>9</sup> *Absolon* és *mtsai* töményebb, 20%-os acetylcystein-tartalmú szemcsepp hatását hasonlították össze műkönnnyel. Az acetylcystein-oldatot 2 hónapon át kétóránként csepegtető betegek siccás tünetei szignifikánsan enyhébbek voltak, mint a műkönnnyet használó betegeké.<sup>1</sup> *Fraunfelder* és *mtsai* szerint az acetylcystein-tartalmú oldat csepegtetésének gyakorisága a plakkok nagyfokú variabilitása miatt egyénre szabható.<sup>8</sup>

A Fluimucil infúziós oldat erősen hiperozmotikus. Ismert, hogy állatkísérletek során a kutatók hiperozmotikus oldat szembe csepegtetésével keratoconjunctivitis siccára emlékeztető epitheldefektusokat tudtak létrehozni.<sup>4</sup> Azonban a kifejtett káros hatás jobban függ a csepegtetett oldat kolloid ozmózis nyomásától, mint az ozmolaritásától.<sup>4</sup> A 10%-os Fluimucil oldat 1207 mOsmol/l-es ozmolaritásának kb. feléért felel az acetylcystein, a fennmaradót kisebb részben a NaOH, nagyobb részben az EDTA alakítja ki. A lúgos vegyhatású NaOH-ra a savas vegyhatású acetylcystein közömbösítése miatt van szükség. A nemzetközi irodalomban fellelhető cikkek egyikében sem közölték a felhasznált szemcseppek ozmózisnyomását, ám erre lehet következtetni. Például az *Absolon* és *mtsai* által alkalmazott 20%-os oldat dupla annyi acetylcystein-molekulát tartalmaz, amit csak megemelt mennyiségű NaOH tud közömbösíteni. Így az ozmózisnyomása, ha nem is duplája, de lényegesen nagyobb,



4. ábra. A mucoid plakk vázlatos szerkezete Lohmann leírása alapján<sup>12</sup>. A mucoid anyag intercelluláris réseken keresztül szilárdan rögzül a corneahám mélyebb rétegeiben elhelyezkedő hámsejtekhez, vagy akár a Bowmann-réteghez

mint a 10%-os Fluimucil oldaté. Ráadásul a fenti oldatot 2 hónapig, 2 óránként csepegtették a siccás betegek.<sup>1</sup> Mivel a fent idézett cikkek egyik szerzője sem tapasztalt jelentős mellékhatásokat, úgy döntöttünk, hogy a Fluimucil ozmózisnyomása napi 5×1 cseppentés mellett elfogadható. A másik fontos paraméter, a kolloid ozmózis nyomás pedig a Fluimucil esetében nem értelmezhető, hiszen nem kolloid oldat, azaz nem tartalmaz makromolekulákat vagy micellákat képző egységeket. Felmerült az oldat hígításának lehetősége is, azonban hígításakor a Le Chatelier–Braun-elv alapján a disszociációfok (a molekulák reverzibilis „szétesésének” mértéke) megnő, az oldott részecskék száma nagyobb lesz, így az ozmózisnyomás nem csökken jelentősen.

Ezek alapján döntöttünk az általunk készített acetylcystein szemcsepp használata mellett, napi 5×1 csepp dózisban. Az oldat ozmolaritása miatt fontosnak tartottuk, hogy cseppentésként csak egyetlen csepp kerüljön a szemfelszínre. A teljes kezelés alatt a páciens semmilyen panaszról nem számolt be, s a corneán sem tudtunk defektust kimutatni.

A mucoid plakk keratitis kezelésének természetesen vannak más terápiás alternatívái is az acetylcystein csepp mellett. A Moorfield Eye Hospital Zoster Klinikáján 1987-ig 1221 beteget kezeltek herpes zoster okozta mucoid plakk keratitisszel, és tapasztalataik szerint a helyileg alkalmazott szteroidkészítmények és az acetylcystein együttes használata a legcélravezetőbb.<sup>13</sup> A szteroidcseppeket monoterápiaként azonban igen sokáig kell alkalmazni a mucoid plakk keratitis kezelése során, ami a mellékhatások gyakoriságának emelkedésével jár.<sup>6</sup> A plakkok mechanikusan vagy lézerrel is eltávolíthatóak.<sup>3,5</sup> Ugyanakkor McCulley és mtsai arról számoltak be, hogy a plakkok mechanikus eltávolítása a cornea károsodását okozhatja, ami a mucintermelés fokozódásával járhat és circulus viciosus alakulhat ki.<sup>14</sup>

### Következtetés

Mucoid plakk keratitisben saját tapasztalataink megegyeznek az irodalmi adatokkal, azaz az acetylcystein 10%-os oldatát szemcseppként használva a mucoid plakkok oldása sikeres volt. Addig, amíg gyári készítmény nem érhető el a hazai piacon, javasoljuk a Fluimucil injekciós oldatból készített szemcsepp használatát.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk ezúton is kifejezni Takács Mihály főmunkatárs úrnak a biokémiai vizsgálatokban nyújtott odaadó segítségéért.

### Irodalom

1. Absolon M.J., Brown C.A.: Acetylcysteine in kerato-conjunctivitis sicca Br J Ophthalmol 1968; 52(4): 310-316.
2. Albiatz J., Sanfilippo O., Troutbeck R., Lenton L.M.: Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. Optom Vis Sci 2003; 80(6): 420-430.
3. Atrata R., Rehurek J., Holousova M.: Phototherapeutic keratectomy in the treatment of corneal surface disorders in children. Cesk Slov Oftalmol 2002; 58(2): 105-111.
4. Berta A.: A száraz szem szindróma terápiája. In: Újabb eredmények a szemészetben. Budapest, 1991; 45.
5. Cameron J.A., Antonios S.R., Badr I.A.: Excimer laser phototherapeutic keratectomy for shield ulcers and corneal plaques in vernal keratoconjunctivitis. J Refract Surg 1995; 11: 31-35.
6. Cobo L.M.: Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. Prevention and treatment. Cornea. 1988; 7(1): 50-56.
7. Gyógyszer Kompendium – Országos Gyógyszerészeti Intézet hivatalos kiadványa, alkalmazási leíratok hivatalos gyűjteménye 2001.
8. Franklin R.M., Bang B.G.: Mucus stimulating factors in tears. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980; 19: 430-432.
9. Fraunfelder F.T., Wright P., Tripathi R.C.: Corneal mucus plaques. Am J Ophthalmol 1977; 83: 191-197.
10. Golubovic S., Parunovic A.: Vernal conjunctivitis – a cause of mucoid plaques. Fortschr Ophthalmol 1986; 83(3): 272-274.
11. Knoll: Gyógyszertan I. 1990 (I); 437.
12. Lohmann L.E., Rao G.N., Aquavella J.V.: In vivo microscopic observations of human corneal epithelial abnormalities Am J Ophthalmol 1982; 93(2): 210-217.
13. Marsh R.J., Cooper M.: Ophthalmic zoster: mucous plaque keratitis Br J Ophthalmol 1987; 71(10): 725-728.
14. McCulley J.P., Moore M.B., Matoba A.J.: Mucus fishing syndrome Ophthalmology 1985; 92(9): 1262-1265.
15. Perry H.D., Donnenfeld E.D., Grossmann G.A., Stein M., Epstein A.B.: Retained *Aspergillus*-contaminated contact lens inducing conjunctival mass and ceratoconjunctivitis in an immunocompetent patient. CLAO J 1988; 24(1): 57-58.
16. Pflugfelder S.C., et al.: Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial mucin (MEM) expression in patients with ocular irritation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: S399.
17. Rácz-Selmeczi: Gyógyszertechnológia III. Medicina, 2001; 49-54.
18. Roddy F.: Corneal mucous plaques. www.emedicine.com. August 10, 2001.
19. Tabery H.M.: Corneal surface changes in keratoconjunctivitis sicca. Part II: The mucus compartment. A non-contact photomicrographic in vivo study in the human cornea. Eye 2003; 17: 488-491.

Levelezési cím: Dr. Tönköl Tamás  
Szent Rókus Kórház, Szemészeti Osztály  
Budapest VIII. ker. Gyulai Pál. u. 2.  
E-mail: tonkolmd@hotmail.com