

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Megfigyeléseink ritka szemészeti betegségekben

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

**Megfigyeléseink ritka szemészeti betegségekben
Uvea melanomák brachyterápiájának hatása a corneális endothelre és
Alport szindrómában talált jellegzetes lencse morfológia**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai
orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Surányi Éva, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai orvostudományok doktori iskolája
(klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Damjanovich Judit, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Dezső Balázs, PhD
Dr. Vékási Judit, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2019. július 2. 12.00 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Szemklinika könyvtár

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Németh János, az MTA doktora
Dr. Tóth-Molnár Edit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Dezső Balázs, PhD
Prof. Dr. Németh János, az MTA doktora
Dr. Tóth-Molnár Edit, PhD
Dr. Vékási Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2019. július 2. 14.00 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

Rövidítések jegyzéke

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

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

1.1 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. 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. 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 ^{125}I brachyterápiával. Átlagosan 12 évig követték a betegeket, és nem találtak szignifikáns különbséget az irradiációval és az enucleatióval kezelt tumorok melanomával összefüggő mortalitása között. 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. 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. 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. 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.

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 transscleralis resectio az equator előtti tumorok esetében, melyet brachyterápiával egészítenek ki, de alapvetően a 6 mm-nél nagyobb prominenciájú uvea melanomák kezelése a szemgolyó eltávolítása.

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. Az áttétek megjelenése nem függ a primer daganatra alkalmazott terápiától. 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%.

1.2 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. Jellemzős 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 α 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 jellemző 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). Jellemzős szemészeti tünetei: a dot-and-fleck retinopathia az érintett férfiak 85%-ánál megtalálható, anterior lenticonus 25%-ban fordul elő, a posterior polymorph cornea dystrophia (PPMD) ritka. 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. 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.

A betegek 15%-ánál autoszómális recesszív öröklésmenet 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.

2. 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.

2.1 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.

2.2 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.

3. Betegek és módszerek

3.1 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 plakkhoz közelebb eső perifériás résszel is. Az endothelsejtszámolást kontakt spekulár mikroszkóppal (EM-1000; Tomey, Tennenlohe, Germany) végeztük.

3.2 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 anamnéziséét, 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.

4. 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.

5. Eredmények

5.1 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 ($p = 0.007$). 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.

Kiszámoltuk a szórt sugárzás dózismennyiségét a szaruhártya vizsgált pontjain. 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 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.)

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.

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. A besugárzás után készült fotókat megnézve észrevehető, hogy a sejtek mérete megnőtt, alakjuk már nem minden esetben szabályos hatszög. A sejtek méretbeli növekedését polymegethismusnak, alakjuk megváltozását pleomorphismusnak nevezzük. A második ábrán látható, hogy szignifikánsan nagyobb átlagos sejtméretet (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 $p = 0.27$). A brachyterápia nem volt hatással a centrálisan mérhető szaruhártyavastagságra ($p = 0.74$).

5.2 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 méretek 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. 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.

6. Megbeszélés

6.1 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. Kutatások bizonyítják, hogy az UV-B sugárzás az endothelsejtekben programozott sejthalált, apoptózist indukál. 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. 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. 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. 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 csökkentésével, 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 nagyobbak, mint a centrális ECD. 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 phacoemulsificatiós módszer szintén köztudottan csökkenti az endothelsejtsűrűséget. 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.

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 sebészi

rezekcióra nem alkalmas, elülső csarnokba törő corpus ciliare daganatok esetében bátrabban alkalmazunk szaruhártyát direkt takaró kerek plakkokat.

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

Eredményeink a Nemzetközi Alport szindróma Találkozóan elhangzottakkal egybevágóan alátámasztják a szemészeti szűrővizsgálat fontosságát Alport szindróma gyanújában. 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. 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, gyermekkorától ismert volt nála a veseelégtelenség, ezért az Alport szindróma diagnózisa felállítható

volt az invazív vese biopsia vagy a drága genetikai vizsgálat kivitelezése nélkül.

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. Egy másik esetben a PPMD mellett közepes fokú myopiát és irreguláris astigmatiát találtak, ahol a meredek tengely a cornea felső részén helyezkedett el.

Kurt és mtsai úgy nyilatkoztak a nagyfokú myopia, cornea dystrophia és süketség együttes előfordulásáról, mint önálló öröklődő kórképről. Található néhány közlemény a PPMD és a megnövekedett görbületi sugár összefüggéséről, valamint a szaruhártya dystrophiák és a progresszív rövidlátás társulásáról. Raber és mtsai öt olyan esetet közöltek, ahol a PPMD-t nem keratoconusos astigmatia és megnövekedett tengelyhossz kísért, de nem vizsgálták az összefüggést ezen jelenségek között. 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. 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 nagyobbak 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. 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, törékenységét eredményezi. 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 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.

7. Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük

7.1 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 ellenállóan bizonyult a sugárzás káros hatásaival szemben, sebészi rezekcióra nem alkalmas, elülső csarnokba törő corpus ciliare daganatok esetében bátrabban alkalmazunk szaruhártyát direkt takaró, kerek plakkokat.

7.2 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.



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





További közlemények

3. Damjanovich, J., **Surányi, É.**, Berta, A.: Az uvea melanómák 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.

