

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinikájának (igazgató: Berta András egyetemi tanár),¹ Debreceni Egyetem Biokémiai Tanszékének (igazgató: Kiss László egyetemi tanár)² közleménye

Xanthoma corneae – esetismertetés

SOHAJDA ZOLTÁN,¹ MÓDIS LÁSZLÓ,¹ GYÉMÁNT GYÖNGYI,² BERTA ANDRÁS¹

Összefoglalás: A szerzők ismertetik egy differenciáldiagnosztikai kérdéseket is felvető bilaterális lipid-keratopathia esetét. Többéves követési idő után a perifériás corneahomály a centrumot szabadon hagyta. A diagnózist nem-invazív könnyvizsgálatok segítették elő, amelyek emelkedett zsír- és foszfortartalmat mutattak.

Kulcsszavak: lipid-keratopathia, könnyvizsgálatok

Xanthoma corneae: case report

Summary: The authors report a case of a bilateral keratopathy, also raising points relevant to differential diagnosis. In this patient, after a follow-up period of several years there was peripheral corneal opacity, but the central cornea remained unaffected. The diagnosis was confirmed by non-invasive tear examinations which disclosed elevated levels of lipid and phosphorus content.

Key words: lipid keratopathy, tear examinations

A cornea degeneratív folyamatai között jelentős helyet foglalnak el a szaruhártya lipid degenerációi. A cornealis homályt okozó lipidlerakódás primer folyamat, ha nem előzi meg a keratopathia kialakulását a szaruhártya ereződését kiváltó tényező és szekunder, amennyiben igen.¹ A cornealis elváltozások kialakulásának hátterében még nem teljesen tisztázott módon a lipidek lokális, abnormális metabolizmusa, illetve vascularis eredet állhat.¹³

Az alábbiakban ismertetjük egy differenciáldiagnosztikai kérdéseket felvető bilaterális lipid-keratopathiás beteg esetét. Többéves követési idő után a széli részekből kiinduló szaruhártyahomály panaszt nem okozott, a centrumot nem érte el. A diagnózis megerősítése miatt nem-invazív vizsgálmódszereket választottunk. Figyelembe véve azokat a tanulmányokat, amelyek szerint a megfelelően kis – 18 nm – méretű lipoprotein-molekulák képesek ki diffundálni a limbalis erekből, és a szövetekben lerakódni, felmerült a kérdés, hogy ezek a lipoproteinek esetleg a könnyben is kimutathatók lehetnek.^{2,3}

Célunk az, hogy a corneában lipidlerakódással járó kórkép kapcsán a differenciáldiagnosztikai lehetőségeket és a könnyvizsgálataink jelentőségét ismertessük.

Esetismertetés

Az 1955-ben született *férfibeteg* először 1997-ben jelentkezett klinikánkon, a látását nem zavaró, néhány hónapja észlelt szaruhártyahomály miatt. A réslámpás vizsgálat mindkét oldalon eltérés nélküli szemhéjakat és kötőhártyát talált. A corneában mindkét oldalon gyűrű alakú perifériás homály volt látható. Ennek területében számtalan, finom diffúz szürkésfehér pont és csillogó vonalacska volt a stroma egész vastagságában, az érintett terület a limbustól a centrum felé szabálytalan határral végződött (1. ábra). A gyűrű és a limbus között a cornea tiszta volt. Ez a cornealis homály a bal

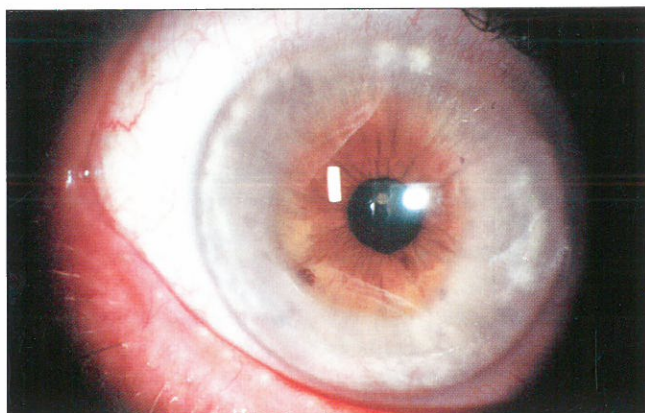
oldalon nagyobb volt, csak a centrális optikai zónát hagyta szabadon (2. ábra). Mindkét oldalon az elülső szegmentum mélyebb részei, a lencse, az üvegtest és a fundus eltérés nélküliek voltak. A visus mindkét oldalon korrekcióval teljes volt. A szemnyomás 12/12 Hgmm volt. A beteget 5 éven át követtük, de a cornealis folyamat nem progrediált, a látás-élességet sem befolyásolta.

A beteg családi anamnézise és általános belgyógyászati vizsgálata eltérés nélküli volt. A vizeletvizsgálat sem mutatott ki kórosat. Eltéréseket csak – az 5 év alatt többször vizsgált – lipidmetabolitok szérumszintjeiben találtunk. Minden esetben kórosan magas volt a szérumban az összkoleszterin, a triglicerid és az LDL (low density lipoprotein) szintje. Normális tartományban volt viszont minden alkalommal a szérum-HDL (high density lipoprotein) szintje (1. táblázat).

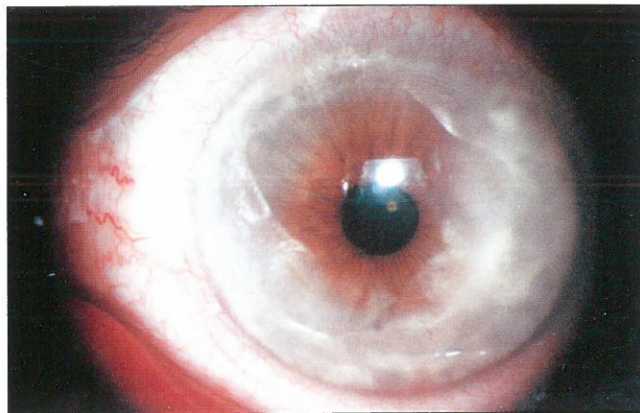
A corneahomályt okozó anyag összetételére könnyvizsgálatok során terveztünk adatokat nyerni. Ezért a szerves kémia más területén már eredményesen alkalmazott, megfelelően érzékeny (ng), a zsírsavak és szerves foszfor tartalom kimutatására használatos *módszereket* alkalmaztunk. Mivel ilyen vonatkozású könnyvizsgálatok adatai az irodalomban nem álltak rendelkezésre, ezért két – 10–10 fős – *kontroll-csoport* tagjainak könnymintáit is megvizsgáltuk.

Az első (I.) csoport tagjainál a szérumban kórosan emelkedett összkoleszterin-, LDL- és trigliceridszintje mellett szemészeti eltérés nem volt. A másik (II.) csoport tagjainál sem a szérumban lipidmetabolitjainak szintjében, sem a szemészeti statusban nem találtunk kórosat.

Az I. és II. csoport tagjait, valamint betegünket rendszeresen kontrolláltuk és mindkét oldalról könnymintákat vettünk. A vizsgálathoz szükséges könnymintákat ingerléssel (alkoholos oldat orrba cseppentése után) kapilláriscsővel vettük le. A minták összterfoglata átlagosan 300 µl volt. A



1. ábra. A jobb oldali perifériás cornealis homály képe



2. ábra. A bal oldali szaruhártyahomály csak az optikai zónát hagyja szabadon

mintákat a vizsgálatok elvégzéséig -20°C -on fagyaszttva tároltuk.

A zsírsavak kimutatását gázkromatográfiás módszerrel az alábbiak szerint végeztük. A mintákhoz BF_3 -metanol tartalmú reagenst adva metanolos fázis jött létre, melyet hexánnal elegyítettünk és centrifugáltunk. HP 5890-es gázkromatográfban vizsgáltuk a mintákban a különböző szénatomszámú (C_{14} – C_{24}) zsírsavak százalékos megoszlását – az abszolút koncentrációt a módszer nem tudja meghatározni – a kromatográfiás görbe alatt elfoglalt területet értékelve.⁹ Az eredményeket a 2. táblázat tartalmazza. A minták foszfortartalmát a metanolos fázishoz ammónium-molibdenátot és

vas-szulfátot hozzáadva GBC 911 A fotométerrel határoztuk meg. Így a szerves foszfort kimutatva, majd az adatokat extrapolálva kiszámítottuk a szerves foszfor tartalmát μg -ban (3. táblázat). Ez az irodalmi adatok szerint korrelál a minták foszfolipid-koncentrációjával.⁶

Megállapítható, hogy a beteg könnymintáiban a különböző C-atomszámú zsírsavtartalom az ötéves követési idő alatt 14 és 40% között mozgott, míg az a kimutathatósági szintet a kontrollcsoportok egyikében sem érte el. A foszfortartalom a vizsgált periódusban 1 és 2 μg között változott, míg a kontrollokban nem volt detektálható.

1. táblázat. A beteg plazmalipidértékei a vizsgált időszakban

	1997	1999	2002	Referenciatartomány
Összkoleszterin (mmol/l)	7,25	6,95	7,32	<5,2
LDL (mmol/l)	5,00	5,30	5,40	<3,4
Triglicerid (mmol/l)	2,95	3,02	2,94	<1,7
HDL (mmol/l)	0,89	0,81	0,85	0,8–1,9

2. táblázat. Betegünk könnymintáinak különböző C-atomszámú zsírsavtartalma a vizsgálati időpontokban, területszázalékban megadva

	1997		1999		2002	
	jobb oldal	bal oldal	jobb oldal	bal oldal	jobb oldal	bal oldal
C_{14} (%)	32,0	40,0	23,0	18,3	17,0	21,0
C_{16} (%)	28,6	27,4	19,8	25,0	24,2	26,2
C_{18} (%)	22,0	10,6	32,1	39,5	27,0	25,1
C_{24} (%)	17,4	22,0	16,2	14,1	18,1	18,6

3. táblázat. Betegünk könnymintáinak a különböző vizsgálati időpontokban mért foszfortartalma

	1997		1999		2002	
	jobb oldal	bal oldal	jobb oldal	bal oldal	jobb oldal	bal oldal
	1,78 μg	2,18 μg	1,0 μg	1,7 μg	1,39 μg	1,94 μg

4. táblázat. A bilaterális perifériás gyűrűszerű homályt okozó lipidlerakódással járó kórképek szisztémás és szemészeti eltérései

Kórkép	Szisztémás eltérés	Szemészeti eltérés
Lecitin-koleszterin-aciltranszferáz (LCAT) deficiencia	Magas koleszterin-, alacsony HDL-szint. Veseelégtelenség, anaemia, proteinuria. Recesszív öröklődés	Cornealis denz gyűrű, diffúz szürkésfehér pontozottság a stromában
Hyperlipoproteinaemiák (II., III., IV. típus)	Hypercholesterinaemia és magas LDL-szint. Cardiovascularis eltérések	Cornealis denz gyűrű. Xanthelasma, xanthoma conjunctivae, lipaemia retinalis
Vogt-féle degeneratio cristallinea corneae	Ismeretlen	Cornealis gyűrű, fehér kristályszerű depozitummal. Conjunctivalis ereződés
Schnyder-féle hereditær cornea dystrophia	Hypercholesterinaemia. Dominánsan öröklődik	Főleg centrális, de perifériás gyűrű alakú stromaopacitás is
„Fish-eye” betegség	Magas triglicerid-, alacsony HDL-szint	Cornealis denz gyűrű, szürkésfehér pontokkal a stromában
Hereditær „Fleck” dystrophia	Ismeretlen. Domináns öröklődés	Cornealis keskeny denz gyűrű
Arcus senilis corneae	II. típusú hyperlipoproteinaemiában gyakoribb	Cornealis gyűrű alakú opacitás a stromában
Xanthoma corneae	Ismeretlen	Sárgásfehér színű, íves cornealis homály

Megbeszélés

A szaruhártyában gyűrűszerű bilaterális lipiddepozícióval járó számos kórképnek több differenciáldiagnosztikai vonatkozása van. Ezen kórképeket, amelyeket a cornealis manifesztáció igen hasonló megjelenése köt össze a 4. táblázatban tüntettük fel, kiemelve a legjelentősebb szemészeti és szisztémás tüneteket.^{2,4,5,7,8,11,12,14-17}

A táblázat adatait elemezve az ismertetett esetünk a jellegzetes klinikai laboratóriumi eredmények (anaemia, proteinuria, igen alacsony HDL-szint) hiánya miatt nem sorolható a LCAT deficiencia és a „Fish-eye” betegség kórképéhez. A szemészeti tünetek alapján a hereditær „Fleck” dystrophiától távolabb, míg a Vogt-féle degeneratio cristallineaához közelebb áll. A szérumban lipideltérései pedig a hyperlipoproteinaemiákéhoz hasonlóak. A cornealis kép nem mutatott hasonlóságot sem a perifériás lokalizációjú Schnyder-dystrophiával, sem a senilis cornealis arcusszal. A lokális és a szisztémás eltéréseket figyelembe véve a xanthoma corneae diagnózisát állítottuk fel.

Az ismertetett esetünkben a cornealis homály eredetének tisztázása és a klinikai kép összetettsége miatt végeztünk könnyvizsgálatokat, abban a reményben, hogy a kórkép kialakulásának hátterében a lipidmetabolizmus érintettsége megerősítést nyer. Irodalmi adatok szerint még nem teljesen tisztázott a cornealis lipidlerakódással járó kórképek és a könnyben a lipidanyagcsere metabolitjainak koncentráci-

ója közti összefüggés. Egyes munkák szerint a limbalis és conjunctivalis erekből a megfelelően kis méretű – 18 nm – lipoproteinek (HDL) diffúzióval kikerülhetnek az extracelluláris térbe, és ott felhalmozódhatnak.^{2,3}

Más szerzők a könny lipidtartalmának eltérő jellemzőivel foglalkoztak.

Kvalitatív paramétereket vizsgált Yokoi a könny lipidrétegének az eloszlásában és állította fel ötfokozatú skáláját.¹⁸ Míg Nicolaidés a könny lipidrétegének a kialakulásában és fenntartásában jelentős szerepet játszó Meibom-mirigyek exkrétumának kvantitatív elemeit vizsgálta állatmodellen. Az exkrétum zsírsavtartalmát elemezve azt találta, hogy az összes szabad zsírsav mennyiségének több mint harmadát teszik ki a 16–18 szénatomszámúak.¹⁰

Saját eredményeink elemzése alátámasztja azt a feltételezést, hogy lipid-keratopathia esetében a cornealis elváltozás és a könny zsírsav- és foszfortartalma között összefüggés lehet. Mivel vizsgálatainkat kis betegszámú csoporton és szövettanilag mind ez ideig nem verifikáltan végeztük, úgy gondoljuk, hogy ezen hipotézis bizonyításához további vizsgálatok szükségesek.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a 001/2001 számú ETT pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. Alfonso E., Arrellanes L., Boruchoff S.A., Ormerod L.D., Albert D.M.: Idiopathic bilateral lipid keratopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 338-343.
2. Ashraf F., Cogan D.G., Kruth H.S.: Apolipoprotein A-I and B distribution in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3574-3578.
3. Bron A.J.: Corneal changes in the dislipoproteinaemias. *Cornea* 1989; 8: 135-140.
4. Carlson L.A., Holmquist L.: Evidence for deficiency of high density lipoprotein lecithin: Cholesterol acyltransferase activity (alpha LCAT) in fish eye disease. *Acta Med Scand* 1985; 218: 189-196.
5. Casey T.A., Sharif K.W.: Age related corneal degeneration. In: Casey T.A., Sharif K.W. (eds): *Color atlas of corneal dystrophies and degenerations*. St. Luis: Mosby, 1991; pp. 81-101.
6. Chen P.S., Toribara T.Y., Warner H.: Microdetermination of phosphorus. *Analyt Chem* 1956; 28: 1756-1758.
7. Cogan D.G., Kruth H.S., Datilis M.B., Martin N.: Corneal opacity in LCAT disease. *Cornea* 1992; 11: 595-599.
8. Hinzpeter E.N., Naumann G.O.H.: Hereditary familial corneal dystrophies. In: Naumann G.O.H., Apple D.S. (eds): *Pathology of the eye*. New York: Springer, 1986; pp. 338-359.
9. Liu K.S.: Preparation of fatty acid methyl esters of gas-chromatographic analysis of lipids in biological materials. *J Am Oil Chem* 1994; 71: 1179-1198.
10. Nicolaides N.: Recent findings on the chemical composition of the lipids of steer and human Meibomian glands. In: Holly F.I. (ed): *The precocular tear film*. Texas: Lubbock, 1986; pp. 571-596.
11. Rodrigues M.M., Kruth H.S., Krachmer J.H., Villis R.: Unesterified cholesterol in Schnyder's corneal crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 157-163.
12. Schreck E.: Degenerationen der Cornea. In: Schreck E. (ed): *Differentialdiagnose in der Ophthalmologie*. Stuttgart: Enke, 1977; pp. 143-144.
13. Spraul C.W., Grossniklaus H.E., Lang G.K.: Primäre Lipidkeratopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219: 889-891.
14. Sugar J.: Metabolic disorders of the cornea. In: Kaufmann H.E. (ed): *The cornea*. New York: Livingstone, 1988; pp. 371-376.
15. Süveges I.: Primäre Lipidkeratopathie der Hornhaut (Xanthoma corneae). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1983; 183: 407-408.
16. Vogt A.: Hornhautdegenerationen verschiedenen Ursprunges. In: Vogt A. (ed): *Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges I*. Berlin: Springer, 1930; pp. 125-131.
17. Weidle E.G., Lisch W.: Hornhauttrübung als Leitsymptom des hereditären Lecithin Cholesterin Acyltransferase (LCAT) Mangels. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 190: 182-187.
18. Yokoi N., Takehisa Y., Kinoshita S.: Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122: 818-824.

A szerző levelezési címe: Dr. Sohajda Zoltán
 DEOEC, Szemklinika
 4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98
 e-mail: zoltansohajda@hotmail.com