

GYULLADÁSOS BETEGSÉGEK VIZSGÁLATA MODERN SZEMÉSZETI KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOKKAL

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Dr. Smeller Lilla



Ph.D. program: Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi
Doktori Iskola

Képzési program: Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és
szervkímélő sebészetben Programvezető: Prof. Dr. **Kemény Lajos**,
M.D., Ph.D., MTA doktora, MHAS

Témavezető: dr. **Sohár Nicolette** M.D., Ph.D

Szeged 2023

Az értekezés alapját képező közlemények

1. Lilla Smeller, Edit Toth-Molnar, and Nicolette Sohar

Optical Coherence Tomography: Focus on the Pathology of Macula in Scleritis Patients

Journal of Clinical. Medicine. 2023, 12(14): 4825

<https://doi.org/10.3390/jcm12144825>

IF:3.9

Folyóirat rangsor: Q1

2. Lilla Smeller, Edit Toth-Molnar, Nicolette Sohar

White Dot Syndrome Report in a SARS-CoV-2 Patient

Case Reports in Ophthalmology 2022; 13:744–750.

DOI: 10.1159/000526090

IF: 0.4

Folyóirat rangsor Q3

3. Smeller Lilla dr.¹, Sümegi Viktória dr.², Tóth-Molnár Edit dr.¹, Sohár Nicolette dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és

Immunológiai Klinika, Szeged

A biológiai terápia helye a gyermekkori uveitis ellátásában

Orvosi Hetilap [Biological therapy of uveitis in children]. 2022; 163(35): 1402–1408.

doi.org/10.1556/650.2022.32578

IF: 0.6

Folyóirat rangsor Q3

A rövidítések jegyzéke

BCVA legjobb korrigált látásélesség

CME cisztoid makulaödéma

CRT középpont retina vastagsága

DMARD disease modifying antirheumatic drug

DME diffúz makulaödéma

ERM epiretinális membrán

ETDRS early treatment of diabetic retinopathy study
FAF fundus autofluoreszcencia
FLAG fluoreszcein angiográfia
IUSG International Uveitis Study Group
JIA juvenilis idiopátiás artritisz
ME makulaödéma
MEWDS multiple evanescent white dot syndrome
MTX metotrexát
OCT optical coherence tomography
RPE retina pigment epitélium
SARS-CoV-2 súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus
SD-OCT spektrális tartományú optikai koherencia tomográfia
SRD szerózus retina leválás
TA triamcinolon-acetonid
TNF tumor nekrosis faktor
UWFI Ultra widefield imaging
VA visual acuity

1. Bevezetés

A gyulladással járó betegségek gyakorisága világszerte egyre jobban növekszik. Ennek következtében a betegségekhez kapcsolódó látást veszélyeztető szemészeti szövődmények száma is megnőtt. Ezek a szövődmények eredhetnek magából a betegségből vagy az alapbetegség kezelésére alkalmazott kezelésekből is.

A szemészeti képalkotás az elmúlt 30 évben hatalmas fejlődésen ment keresztül. Az egyik legfontosabb modern képalkotó eszköz az optikai koherenciatomográfia (OCT), amely bevezetése óta számos betegség esetében alapvető eszközzé vált. Mind a hardver, mind a szoftverek terén elért jelentős fejlesztések lehetővé tették különböző képalkotó technikák megjelenését, illetve az egyre nagyobb felbontású és kontrasztú képalkotást a szem elülső és hátsó szegmenséről.

Az ultraszéles látószögű képalkotó rendszerek (UWFI) akár 200 fokban képeket is képesek készíteni. Ez egy olyan non-kontakt diagnosztikai eszköz, amely szemfenéki és

autofluoreszcens felvételek készítésére és fluoreszcens angiográfia vagy indocianin-zöld angiográfia készítésére alkalmas.

Mindezeket a szemészeti képalkotó módszereket egyre gyakrabban használjuk a klinikai gyakorlatban. A szem összetett neurovaszkuláris hálózatának patofiziológiai struktúráinak és funkcióinak feltárásával a képalkotó technológia fejlődése a betegségek korábbi felismeréséhez, pontosabb diagnózishoz, a kezelés nyomon követéséhez, valamint számos szemészeti betegség, köztük az uveitisz jobb kezeléséhez vezethet. Az uveitisz esetén a prognózis azok számára kedvezőbb, akiket időben diagnosztizálunk és célzottan kezelünk. A súlyos szövődmények kezelés nélkül maradandó látásvesztést eredményezhetnek. Az olyan diagnosztikai eszközök, mint az OCT, UWFI fontos szerepet játszhatnak az uveitisz diagnózisában és kezelésében.

2. Célkitűzés

Az értekezés célkitűzései:

1. Elülső szkleritiszes betegek és makulájuk változásainak vizsgálata OCT-vel: a felvételek és a klinikai tünetek közötti összefüggés elemzése.
2. Annak megállapítása, hogy a makula szövődményei befolyásolják-e a szkleritisz prognózisát és kezelését, és hogy az esetükben kapott OCT-eredmények alkalmazhatók-e biomarkerként a szemészetben.
3. Bemutatjuk a klinikánkon a legújabb terápiával kezelt gyermek- és felnőtt uveitiszes betegek szemészeti vizsgálatainak eredményeit, és feltárjuk a terápia és a betegség prognózisa közötti lehetséges összefüggéseket. Az adalimumabbal kezelt fiatalok uveitiszes betegek látásélességének meghatározása.
4. Annak meghatározása, hogy a makula szövődmények hogyan befolyásolhatják az uveitiszes betegek (gyermekek és felnőttek esetén) prognózisát és az alkalmazandó kezelést.
5. A súlyos akut légúti szindróma koronavírus (SARS CoV2) által okozott kétoldali „multiple evanescent white dot szindróma” (MEWDS) eset bemutatása és annak bizonyítása, hogy a modern képalkotó eljárások pótolhatatlanok a SARS CoV2 pandémia idején.

3. Háttér

3.1. Szkleritisz

A szkleritisz krónikus, fájdalmas, látást veszélyeztető gyulladós betegség, amelyet a szklerális és episzklerális szövetek ödémája és sejtes beszűrődése jellemez. A leggyakrabban gyulladós eredetű, (90%-ban nem fertőzőes eredetű), de lehet akár idiopátiás, vagy szisztémás betegség részjelenségeként is előfordulhat. A szkleritisz gyakran társul szisztémás autoimmun betegségekhez.

A gyulladás anatómiai elhelyezkedése alapján a szkleritisz elülső és hátsó szkleritiszekre osztható.

A szkleritisz ritka betegség, előfordulási gyakorisága körülbelül 6/10 000. Az elülső szkleritisz az esetek 94%-ában mutatható ki, a hátsó szkleritisz pedig csak a betegek 6%-ánál diagnosztizálható.

A szkleritisz általában fájdalommal jár. A szövetek progresszív gyulladása és pusztulása miatt látásromláshoz, vagy akár a háttérében álló kollagénbetegség miatt súlyos megbetegedéshez vagy akár halálhoz is vezethet.

A szkleritisz diagnózisa kihívást jelenthet, mivel a klinikai jellemzői nem egyértelműek, és a diagnosztikai lehetőségeink is korlátozottak. A szkleritisz diagnózisa általában a klinikai tüneteken és ultrahangvizsgálaton alapul. A hátsó szkleritisz diagnózisának megerősítésére a B-módú ultrahangvizsgálat a leghasznosabb vizsgálati módszer.

A szkleritisz általában szisztémás terápiát igényel. Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), kortikoszteroidok vagy immunmoduláns gyógyszerek alkalmazhatók terápiájában. A kezelést a szkleritisz súlyossága, a kezelésre adott válasz, a mellékhatások és a társuló betegségek jelenléte alapján kell egyénre szabni.

3.2. Uveitisz

Az uveitisz a gyulladós betegségek gyakori, látást veszélyeztető csoportja, amire az uvea gyulladása jellemző.

Idiopátiás, fertőző, nem fertőző és masquerad uveitiszre osztható.

Gyermekkori uveitiszben a gyulladás leggyakoribb oka a juvenilis idiopátiás artritisz (JIA), felnőtt betegeknél az idiopátiás uveitis.

Az uveitisz kezelése a gyulladás mértékétől, valamint a kockázati tényezők és szövődmények jelenlététől függ.

A nem fertőző uveitisz első vonalbeli kezelését a kortikoszteroid-monoterápia jelenti. Az immunszuppresszív szerek jelentik a következő terápia lehetőségét, amit akkor alkalmazunk, ha a kortikoszteroid terápia mellett nem érhető el nyugalmi állapot, vagy reaktiváció történik illetve új szövődmények jönnek létre. Kortikoszteroid-szóroló gyógyszerként alkalmazzuk a gyulladás csökkentésére és a betegség terápiájára. Az immunmoduláns terápiának négy típusa van: 1. antimetabolitok, 2. T-sejt-gátlók, 3. citotoxikus hatású alkiláló szerek és 4. biológiai terápiák.

Az uveitisz kezelésére leggyakrabban alkalmazott biológiai szereket felnőtteknél a tumornekrózis-faktor alfa-gátlók (anti-TNF- α) képviselik intermedier, poszterior és panuveitiszben. Az anti-TNF- α -t gyermekeknél is alkalmazzuk elülső uveitisz esetén.

3.2.1. Gyermekkori uveitisz

A gyermekkori uveitisz az összes uveitiszes eset 5-10%-át teszi ki. A gyermekeknél az elülső uveitisz az esetek 40%-a, a hátsó uveitisz az esetek 40%-a, az intermedier az esetek 15%-a, a panuveitisz pedig 5%. A látásélességet veszélyeztető szövődmények súlyosabbak lehetnek a gyermeknél a hátsó uveitisz nagyobb gyakorisága miatt. Az uveitisz nem fertőző okai közül a JIA a leggyakoribb. Bár az uveitisz ritkábban fordul elő gyermekeknél, mint felnőtteknél, nagyobb arányban okoz látásvesztést és másodlagos szövődményeket, mint felnőtteknél, mivel az uveitiszt ezekben az esetekben általában későn diagnosztizálják.

3.2.2. Felnőttkori uveitisz

A fejlett világban a leggyakoribb nem fertőző uveitisz a HLA-B27-hez társuló uveitisz. A nem fertőző uveitisz az esetek 47,5-93%-ában anterior lokalizációjú. A panuveitisz és a hátsó uveitisz előfordulási gyakorisága hasonló: az összes uveitiszes eset kb. 20%-a, az intermedier uveitisz a legritkább, az összes eset kb. 10-15%-ában fordul elő.

3. Ritka kétoldali uveitisz a SARS CoV2 világjárványban

2020 márciusában az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a COVID-19 járványt pandémiává nyilvánította. A SARS-CoV-2 a herpesz családba tartozó vírusok reaktiválódásának kockázati tényezőjét jelentheti.

A „white dot” szindrómák a gyulladással járó chorioretinopathiák egy csoportja, amelyek közös klinikai jellemzője a retina és a chorioidea mélyebb szintjein elhelyezkedő több apró fehér elváltozás jelenléte.

A „multiple evanescent white dot” szindróma (MEWDS) egy ritka hátsó uveitisz, ahol számos fehér folt látható a hátsó póluson és a középperiférián.

3.4.: Gyulladásos betegségekben alkalmazott képalkotó eljárások

3.4.1. Optikai koherencia tomográfia (OCT)

A második generációs OCT a Fourier-transzformáció elvén alapuló spektrális tartományú OCT (SD-OCT). A mozgó referencia-tükör kiküszöbölésével az A-szkenek száma jelentősen megnő, ami gyorsabb képalkotást és nagyobb felbontást eredményez. Az SD-OCT axiális felbontása 4-6 μm . Az SD-OCT pásztázási sebessége meghaladhatja a 100 000 A-szkenet másodpercenként. Ezek a rendszerek másodpercenként körülbelül 27 000-70 000 A-leképezéssel működnek. Az A-szkenelési sűrűség növekedésével a felbontás is nagyobb lesz, és az SD-OCT jobb minőségű B-szkeneket készít. A nagyobb pásztázási sebesség csökkenti a szemmozgás okozta műtermékek hatását, és valós képeket készít a retináról. A nagyméretű, sűrű raszteres szkennelések lehetővé teszik az egyes retinarétegek részletes felszínének nagy területekre kiterjedő, szegmentációs térképeket eredményező előállítását.

Az OCT-képalkotást az ultrahang hanghullámaival ellentétben korlátozza a törőközegek homályossága, zavarhatja az optimális képalkotást.

3.4.2. Ultraszéles látószögű szemfenéki képalkotás (UWFI)

Ezzel a módszerrel akár 200 fokos képeket is tudunk készíteni. A retina felszínének több mint 80%-a leképezhető. A perifériás retina szűk pupillákon keresztül is lefényképezhető. A képalkotáson kívül az UWFI értékes információkat nyújt a perifériás érrendszerről és a retina egyéb elváltozásairól is, amelyeket a hagyományos képalkotó rendszerekkel nem tudnánk rögzíteni.

3.4.3. Ultra szélesszögű fundus autofluoreszcencia (FAF)

Ez a módszer a retinális pigmenthámban (RPE) található retinafehérjék bomlásterméke, a lipofuszcín fluoreszcens tulajdonságát használja ki. A hiperautofluoreszcencia az RPE fokozott metabolikus aktivitását mutatja a fotoreceptorok elvesztése miatt, a hipoautofluoreszcencia pedig az RPE-sejtek elvesztése vagy elzáródása esetén jelentkezik.

3.4.4. Ultra szélesszögű fluoreszcein angiográfia (FLAG)

A FLAG alapvető képalkotó módszernek számít a chorioretinalis betegség és a hátsó uveitisz okozta strukturális szövődmények értékelésére. A kontrasztanyag intravénás beadását követően funkcionális és strukturális képet kapunk a retina (és a chorioidea) érrendszeréről és anatómiájáról. A széles és ultraszéles látószögű FLAG képes megmutatni a retina érrendszeri eltéréseit, amely klinikai vizsgálattal nem észlelhető.

4. Betegek és módszerek

4.1 Betegek

4.1.1. Szkleritiszos betegek

A Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján 2017. január 1. és 2021. december 31. között megjelent szkleritiszos betegek adatait retrospektív módon elemeztük. A vizsgálatba 24 beteg (7 férfi és 17 nő) 27 szemét vontuk be, akiknél nem fertőző eredetű szkleritist diagnosztizáltunk. A betegek átlagéletkora 57,75 év volt (30 és 77 év között).

A szkleritist a következő paraméterek jelenléte alapján diagnosztizáltuk: (1) akut vagy szubakut tünetek jelentkezése; (2) szemfájdalom csökkent látásélességgel vagy anélkül; (3) hátsó szklerochorioidális falvastagság. A szkleritist csoportosítottuk, aszerint, hogy diffúz, noduláris vagy nekrotizáló. A gyulladás lokalizációja szerint is csoportosítottuk az eseteket.

4.1.2. Fiatalkori uveitiszes betegek

A Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján 2017. január 1. és 2021. május 31. között uveitiszben szenvedő gyermekek adatait elemeztük retrospektív módon. A nem fertőző eredetű gyermekkori uveitist azokban az esetekben elemeztük, amikor az uveitisz indikációjával azonnal megkezdtük az adalimumab terápiát. A vizsgálatba nem válogattuk be azokat a betegeket, akiknek az alapbetegségük volt a kezelés indikációja.

A 46 gyermek közül 11-nél (23,9%) indítottuk el az adalimumab terápiát uveitisz miatt, az átlagéletkoruk a kezelés elindításakor 10 (4-13) év volt. Három fiút (27%) és nyolc lányt (73%) kezeltünk adalimumabbal.

4.1.3. Felnőtt uveitiszes betegek

Tanulmányunkban visszamenőlegesen megvizsgáltuk az osztályunkon 2017 januárja és 2021 decembere között adalimumabbal kezelt felnőtt, nem fertőző uveitiszes betegek adatait. Azok a nem fertőző uveitiszes betegek kerültek be vizsgálatunkba, akik kortikoszteroid terápia elégtelensége után adalimumab terápiában részesültek és legalább 3 hónapig kapták a kezelést.

A betegek átlagéletkora 51 év volt, 20-80 éves korig.

4.1.4. MEWDS beteg

Egy 47 éves nőbeteget kétoldali fotofóbia, homályos látás és a bal szemén csökkent látásélesség miatt vizsgáltuk klinikánkon 2020 novemberében a Covid pandémia alatt.

4.2 Módszerek

4.2.1 Szemészeti vizsgálatok

A szkleritiszes, valamint a felnőtt és gyermek uveitiszes betegek esetén alap szemészeti vizsgálatok történtek, beleértve a látásélesség vizsgálatát (a Kettesy-féle tizedes látótábla vagy az ETDRS (Early Treatment of Diabetes Retinopathy Study) látótábla segítségével), intraokuláris nyomás applanációs tonométerrel vagy non-kontakt tonométerrel (iCare), a szem elülső szegmensének réslámpás biomikroszkópos vizsgálata Haag-Streit (Liebefeld-Bern, Svájc) réslámpával, valamint szemfenékvizsgálat 90 vagy 78 D lencsével (060123, Bellevue, WA, USA). A biológiai terápia engedélyezése előtti vizsgálatot a protokollban meghatározottak szerint végeztük el.

4.2.2 OCT

Az OCT-vizsgálatok SD-OCT Spectralis OCT rendszerrel (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Németország, szoftver verzió: Heidelberg Eye Explorer 1.9.13.0) történtek a következő paraméterekkel: infravörös vizsgálat; mintaméret: 20° × 20°; 25 metszet; 240 µm a B-vizsgálatok között; 512 A-vizsgálat. Az OCT-vizsgálatot minden esetben az uveitisz ambulanciánkon történő vizsgálatkor végezte el a standardizálás érdekében minden alkalommal

ugyanaz az orvos. A retina vastagságát a belső határhártya és a Bruch-membrán között mértük a központi makula régióban.

4.2.3 UWFI

Az UWF-felvételeket (színes és FAF) a kaliforniai Optos (Optos, Marlborough, MA, USA) Windows Server 2008 (R 3.1-4.1) vagy Windows 7 SP 64-bit) műszerrel ugyanaz az orvos készítette az első megjelenés során. A műszer körülbelül 180-200 fokos széles látószögű felvételek készítésére képes.

4.3. Etika

Vizsgálatainkat a Helsinki Nyilatkozat irányelvei szerint végeztük, és a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Humán Vizsgálati Felügyelő Bizottságának Intézeti Felülvizsgálati Bizottsága (vagy Etikai Bizottsága) hagyta jóvá (protokollkód 4693, jóváhagyás dátuma 2020/Jan/20.).

5. Eredmények

5.1 Szkeritiszes betegek

Klinikánkon huszonnégy elülső és három hátsó szkleritiszes beteget diagnosztizáltunk. A huszonnégy elülső szkleritisszel diagnosztizált szem közül 16 esetben diffúz, 8-ban pedig noduláris elülső szkleritis volt látható. Egy betegnél perifériás fekélyes keratitist, egy betegnél retinaleválást, egy betegnél pedig hydro-keratopathiat diagnosztizáltunk.

Az összes szkleritiszes betegünk összesített átlagos látásélessége 28 + 30 betű volt korrekcióval, és az átlagos CRT 291,7 μm volt.

Az átlagos VA 22 + 30 betű, 19 + 30 betű és 33 + 30 betű volt a CME, DME és SRD betegeknél.

Az átlagos CRT 558 μm , 328 μm és 288 μm volt a CME-ben, DME-ben és SRD-ben szenvedő betegeinknél. A CRT a CME esetében volt a legvastagabb, az SRD esetében pedig a legvékonyabb. Az OCT-n látható makula vastagsága objektív és korrelál a BCVA-val.

A CME-ben szenvedő betegeket nem-szteroid szemcseppek hatástalansága esetén triamcinolon (TA) injekcióval kezeltük.

Az OCT-vizsgálatok három betegnél (12%) mutattak ki ERM-et. A szoros OCT-követésnek és a megfelelő kezelésnek köszönhetően eddig egyetlen ERM-es betegünkönél sem volt szükség vitrektómiára.

5.2 Gyermekkorú uveitiszes betegek

A protokoll alapján a 46 gyermek közül 11-nél (23,9%) indítottunk adalimumab-terápiát uveitiszük kezelése céljából. Az uveitiszes gyermekek átlagéletkora az adalimumab-terápia kezdetén 10 (4-13) év volt.

Az adalimumab kezelés megkezdése előtt (a protokoll szerint) minden beteg szisztémás szteroidkezelésben részesült. Ezt más, immunmoduláló szerek követték, mivel a különböző szövödmények már megjelentek néhány gyermeknél ebben a csoportban: 2 gyermeknél (18%) "band" keratopathia, 2 betegnél (18%) másodlagos zöldhályog, amelyet szemcseppekkel kontrolláltunk, 2 esetben (18%) szürkehályog, 2 gyermeknél (18%) pedig cisztoid makulaödéma (CME). Sajnos az egyik gyermeknél a kezelés alatt Hodgkin-limfómát diagnosztizáltak, ezért adalimumab terápiáját azonnal leállítottuk. A 10 beteg, akiket jelenleg adalimumabbal kezelünk, a protokollban foglaltaknak megfelelően metotrexát terápiában is részesülnek.

A legjobb korrigált látásélesség átlaga az adalimumab kezelés kezdetén a jobb szemén 0,71, a bal szemén pedig 0,83 volt. Ez az érték a követési időszak végére mindkét szemén 0,96-ra javult. A kezelés megkezdését követő egy hónapon belül mind a 10 betegnél teljes remissziót találtunk.

5.3 Felnőtt uveitiszes betegek

Nem fertőző uveitisz miatt legalább 3 hónapig adalimumabbal kezelt betegek adatait dolgoztuk föl. Tizennyolc beteg (12 nő, 6 férfi) felelt meg a kritériumainknak. Az átlagéletkoruk 51 év volt, a legfiatalabb beteg 20 éves, a legidősebb pedig 80 éves volt a terápia kezdetén.

Hét (39%) betegnél intermedier, 3 (17%) és 8 (44%) esetben pedig hátsó-, illetve panuveitist diagnosztizáltunk.

Egyoldali uveitisz 18 betegből 6 betegnél (33%), kétoldali pedig 12 (67%) volt az uveitisz.

Tizennégy (77%) beteg szisztémás kortikoszteroidot, hat (33%) beteg szisztémás immunszuppresszív kezelést kapott az adalimumab-terápia előtt, leggyakrabban ciklosporint és/vagy metotrexátot.

Az adalimumab-terápia során a követési időszakban 5 (28%) betegnél fordultak elő mellékhatások.

Vizsgálatunk kezdetén a jobb szem átlagos legjobb korrigált látásélessége (BCVA) 0,63, a bal szemé 0,67 volt. A követési időszak végén mért átlagos VA mindkét szemén csökkent, a jobb szemén 0,55, a bal szemén 0,63 volt. Az adalimumab-terápia ellenére a VA 3

szemen band keratopathia, 4 esetben szürkehályog miatt csökkent, 2 szemem pedig a makula irreverzibilis károsodása volt a csökkenésért felelős.

5.4 MEWDS beteg

Klinikánkon egy betegnél diagnosztizáltunk MEWDS-t a SARS-CoV-2 során.

A pupillatágítás után végzett fundoszkópos vizsgálat mindkét oldalon enyhe vitritist mutatott. A látóideg mindkét oldalon normális volt, és nem észleltünk ödémát. Mindkét oldalon a retina retinalis pigment epithelium (RPE) szintjén multifokális, lapos és szürkésfehér plakoid elváltozásokat mutattunk ki. Ezenkívül a makula régiója is érintett volt a bal oldalon. Az OCT-kép a külső retinarétegek és a szemcsés réteg duzzanatát mutatta. Az akut fázisban a belső szegmens és a külső szegmens határhártya enyhe elhalványulását és a belső szegmens és a külső szegmens határhártya szakadozottságát írtuk le. A visszatérő gyulladások a külső magréteg elvékonyodását eredményezhetik.

A FLAG-képen a fehér foltok korai és késői hiperfluoreszcenciája látható. Ezen kívül diffúz és foltos késői festődés észlelhető az RPE szintjén.

Betegünk kétnaponta parabulbáris kortikoszteroid injekciót (1 mg, dexametazon, ratiopharm) kapott mindkét oldalon, valamint naponta ötször kortikoszteroid szemcseppet. A súlyos ciliaris spasmus és az összenövések kialakulásának megelőzése érdekében a pupilla tágítását is elkezdjük (cycloplegicedol szemcsepp naponta ötször). Ezen kívül szájon át aciklovirt adtunk a betegnek (5 × 800 mg/nap), mivel akut herpes simplex fertőzést mutatott ki a laborvizsgálat.

A klinikai tünetek és a fehér gyulladáshoz foltok 4 hét alatt teljesen visszafejlődtek.

6. Megbeszélés

6.1. Szkleritiszes betegek vizsgálata

A szkleritisz ritka betegség, amelyet a szklera és a szomszédos struktúrák gyulladása jellemez, szövődményei a látást veszélyeztetik.

Az OCT segítségével sikerülhet megtalálni a betegség legjobb, komplex kezeléséhez és nyomon követéséhez vezető megfelelő diagnózist. Az OCT több információt adhat a gyulladás mélységéről és a látásélesség kimenetelének valószínűségéről, mint a korábbi vizsgálatok, pl. az ultrahang. Az OCT-vel mért retina és makula vastagsága a retina gyulladásának potenciális

indikátora. Négy tanulmányban OCT-vel mérték a retina/makularis vastagságát, és összehasonlították azt a retina vaszkulitisz jelenlétével. Eredményeik arra utalnak, hogy a megnövekedett retina/makularis vastagság korrelál a retina vaszkulitisszel. A szakirodalomban nincs publikáció arról, hogy az OCT-t bármilyen makuláris elváltozás kimutatására használták volna szkleritises betegek esetében.

A gyulladás leggyakoribb és a látást rontó szövődménye a ME, amely a gyulladás javulása vagy megszűnése ellenére is fennállhat vagy kiújulhat.

Az ERM gyakran fordul elő visszatérő uveitisz vagy más gyulladáisos szembetegség esetén is.

Szkleritises betegeink OCT-adatai szerint az összes szkleritises beteg közül három betegnél CME (12%), egy betegnél (4%) DME és egy betegnél (4%) SRD volt. A CME és a DME csökkent látásélességhez vezet, ami befolyásolhatja a betegek életminőségét. CME esetén a látás 22 + 30, DME esetén pedig 19 + 31 volt. A retina központi vastagsága a CME esetében volt a legvastagabb, és az SRD esetében a legkevésbé vastag.

Az ERM a 60 év feletti betegek körülbelül 6%-ánál fordul elő. Bár vizsgálatunkban egyik beteg sem volt 60 évnél idősebb, az OCT-vizsgálatok három betegnél (12%) mutattak ki ERM-et, és látásuk 45 + 30 évesen stabil maradt.

Kijelenthetjük, hogy az OCT-leletek segítik a szemorvosokat a látás kimenetelének meghatározásában. A ME és az ERM ronthatja a látást, de szisztémás és kiegészítő szemészeti terápiával vizuális javulás érhető el.

A CME, SRD, DME és ERM negatívan befolyásolja a látásélességet. Különösen a krónikus szkleritises esetekben a ME és az ERM biomarkerként működhet, mivel objektív, mérhető módszert biztosítanak a betegség folyamatának értékelésére.

6.2 Az uveitises betegek vizsgálata

Az uveitisz minden korcsoportban kialakulhat, és a megelőzhető vakság egyik vezető oka a világon. Gyakran krónikus lefolyású, és kétoldali, visszatérő gyulladással jelentkezik.

A biológiai terápiák, mint például az adalimumab, forradalmasították a súlyos vagy látást veszélyeztető uveitisz kezelését.

Az adalimumab-kezelés megkezdését követő egy hónapon belül mind a 10 gyermeknél teljes remissziót tapasztaltunk. A felnőtteknél 4 betegnél (22%) még mindig fennállt a hátsó uveitisz, és 14 betegnél (78%) a követési időszak alatt remisszióban volt.

A felnőtteknél a követési időszakban 5 betegnél (28%) fordultak elő mellékhatások az adalimumab terápia során. Két beteg esetében paradox pszoriázis alakult ki. Egy betegnél a terápia alkalmazása közben többször is láz lépett fel, ezért a terápiát leállítottuk. Egy másik betegnél vörös, nem viszkető foltok jelentek meg az egész testen, de főként a felsőtestfelen, ami égő érzéssel járt együtt. A foltok néhány nap alatt eltűntek terápia nélkül. Egy beteg helyi bőrpírről számolt be a bőr alatti injekció beadásának helyén, de a bőrpír és a duzzanat magától megszűnt.

A biológiai szerek alkalmazása jelentősen javította a nem fertőző uveitiszek kimenetelét.

Klinikánkon a BCVA javulását és az uveitisz teljes remisszióját írhattuk le. Gyermekeknél: a legjobban korrigált VA átlaga az adalimumabkezelés kezdetén a jobb szemnél 0,71, a bal szemnél 0,83 volt. Ez az érték mindkét szemben 0,96-ra javult a követési időszak végére. Felnőtteknél vizsgálatunk kezdetén az átlagosan legjobb korrigált látásélesség (BCVA) a jobb szemnél 0,63, a bal szemnél 0,67 volt. A követési időszak végén mért átlagos VA mindkét szemben alacsonyabb lett, a jobb szemnél 0,55, a bal szemnél 0,63. A VA romlásának oka az elülső és/vagy hátsó szegmens visszafordíthatatlan károsodása volt.

Vizsgálatunkban alap szemészeti vizsgálatokkal és OCT-vel, mint korszerű szemészeti képalkotó eljárással követtük nyomon a harmadik vonalbeli terápia hatásosságát gyermek- és felnőtt uveitiszes betegekben egyaránt. A terápia kezdetén 2 gyermeknél (18%) diagnosztizáltunk CME-t. Az adalimumab kezelés megkezdése után a CME mindkét esetben eltűnt. Felnőtt uveitiszes betegekben vizsgálatunk kezdetekor összesen 16 (8 jobb, 8 bal) szemnél észleltünk CME-t. A követési időszak végén csak 4 szemet (1 jobb, 3 bal) érintett a CME az adalimumab terápiának köszönhetően.

6.3. MEWDS beteg vizsgálata

A páciensünknel talált elváltozások alátámasztják azt a hipotézist, hogy a herpesz fertőzés a SARS CoV-2 fertőzés után manifesztálódhat. A MEWDS egy akut, multifokális és ritkán bilaterális retinopátia. A többszörös fehér beszűrődések vagy gócok a külső retina szintjén láthatók. Esetünkben a SARS-CoV-2 kiválthatja a MEWDS-t okozó inaktív herpes simplex fertőzést. Az azonnali diagnózist és a nyomonkövetést az OCT, mint non-kontakt diagnosztikai eszköz használatával tudtuk elvégezni, ami nagyon fontos volt a SARS-2 Covid-járvány idején. Az OCT gyulladós elváltozásokat mutatott a külső retina szintjén. Az

ellipszoid zóna megsértése szemcsés fovealis területet eredményezhet. Az OCT-felvételek a retina külső rétegeinek és szemcséinek duzzadását mutatták az RPE szintjén.

Szakadozottságot észleltünk a belső szegmens-külső szegmens határhártya mentén és a külső limitáló membrán enyhe szakadozottságát az akut fázisban, amely néhány héttel később eltűnt.

Az UWFI FLAG képen a fehér foltok korai és késői hiperfluoreszcenciája volt látható. Elvégeztük az Optos FLAG-ot is, hogy több információt kapjunk a retina perifériájáról. Vaszkulitist nem lehetett kimutatni. Az UWFI FAF képek hiperautofluoreszcenciát mutattak, amely megfelel a fehér pontoknak az akut fázisban.

Ahogy a retina képalkotó technikája folyamatosan javul, a szembetegségek folyamatainak megértése egyre jobb és jobb. Az újabb technológiák segítik a szemészeket a betegségek megfelelő diagnosztizálásában és kezelésében.

7. Összefoglalás

1. Legjobb tudomásunk szerint munkacsoportunk számolt be elsőként a makula OCT-vel történő vizsgálatáról anterior szkleritises betegek esetén. Az OCT képeken látható változások jól korreláltak a szembetegség súlyosságával.

2. Az ME-t három alcsoportba soroltuk: cystoid makulaödéma (CME), diffúz makulaödéma (DME) és szerozus retina leválás (SRD). Az ME és az ERM biomarkerként szerepelhet krónikus szkleritises esetekben, mivel jelenlétük segít a betegség lefolyásának értékelésében. Ezen elváltozások befolyásolják a szkleritis további kezelését is.

3. Kutatómunkánk eredményeként elsőként publikáltuk a hazai szakirodalomban az adalimumabbal kezelt gyermekkori uveitises betegek szemészeti vizsgálatait Magyarországon. A gyermekkori uveitisz leggyakoribb oka a JIA. Az esetek 73%-ában az uveitisz az ízületi gyulladás kezdetének első évében jelentkezett, és a JIA első jele lehet.

Szintén elemeztük a Klinikánkon kezelt felnőtt uveitises betegek adatait. Valós klinikai adatokat szolgáltatunk, amelyek alátámasztják az adalimumab kezelésének hatékonyságát és biztonságosságát a látást veszélyeztető uveitiszben szenvedő betegek esetében Magyarországon. Javulást vagy stabil látásélességet tapasztaltunk, és csökkent az igény további terápia, például prednizolon, immunszuppresszív gyógyszerek vagy helyi dexametazon terápia alkalmazására.

4. Megállapítottuk, hogy a makuláris szövődmények az uveitisz etiológiájától függetlenül befolyásolják az uveitisz prognózisát és kezelését.

5. A SARS-CoV-2 kiváltja az inaktív herpesz simplex fertőzés aktiválódását és MEWDS-t okoz. A mi munkacsoportunk volt az első, aki bemutatott egy SARS CoV2 által okozott kétoldali MEDWS esetet. Bemutattuk a modern non-kontakt képalkotó eljárások (például OCT, OCTA és Optos) hasznosságát a SARS-CoV-2 világjárvány idején.

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném őszinte köszönetemet kifejezni Dr. Sohár Nicolettenek, akinek útmutatása, lelkesedése és inspirációja tette lehetővé ezt a dolgozatot. Mindig értékes tanácsaival és útmutatásaival irányított és segített. Külön szeretném kifejezni köszönetemet a barátságáért.

Köszönöm Tóth-Molnár Edit professzornőnek, a Szemészeti Klinika vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított számomra a klinikán való munkavégzésre és a dolgozatom megírására.

Köszönettel tartozom Facskó Andrea professzornőnek, hogy az Ő vezetése alatt nyílt lehetőségem a Szemészeti Klinikán dolgozni.

Köszönettel tartozom Szabó Enikőnek a formai követelmények szerkesztésében nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom a Szemészeti Klinika minden munkatársának a segítségért.

Végezetül köszönöm családomnak, különösen a férjemnek és a fiaimnak a szeretetet, bátorítást, támogatást, megértést, valamint azt, hogy békés és boldog háttérrel nyújtanak számomra.