

Az aniridiához társult keratopathia stádiumbeosztása

Náray Annamária dr.^{1,2} ■ Fabian Norbert Fries dr.¹
 Csidey Mária dr.^{2,3} ■ Kéki-Kovács Klaudia dr.² ■ Németh Orsolya dr.⁴
 Knézy Krisztina dr.² ■ Bausz Mária dr.² ■ Szigeti Andrea dr.²
 Csorba Anita dr.² ■ Kormányos Kitti dr.² ■ Szabó Dorottya dr.²
 Corton Marta dr.⁵ ■ Tory Kálmán dr.^{6,7} ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.²
 Maka Erika dr.² ■ Szentmáry Nóra dr.^{1,2}

¹Dr. Rolf M. Schwiete Zentrum für Limbusstammzellforschung und kongenitale Aniridie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

³Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

⁴Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szemészeti Osztály, Szombathely

⁵Departamento de Genética, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; Área de Genética & Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria – Fundación Jiménez Díaz – Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

⁶MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A congenitalis aniridia ritka panocularis betegség, amelyben a szem csaknem minden struktúrája érintett, és a betegek többségének jelentősen csökkent a látóélessége. A congenitalis aniridia szemészeti jelei lehetnek az aniridiához társult keratopathia, másodlagos zöld hályog, szürke hályog, macula- és opticus-hypoplasia, nystagmus. Noha az aniridiához társult keratopathia kifejezés régóta elterjedt az irodalomban, sokféle stádiumbeosztási javaslata került már leírásra. **Célkitűzés:** Az aniridiához társult keratopathia egyes stádiumainak vizsgálata az irodalomban elérhető stádiumbeosztások szerint, magyarországi aniridiás betegeknél.

Betegek és módszerek: 33, congenitalis aniridiás beteg 65 szemét vizsgáltuk (életkor: 25,69 ± 17,49 [5–59] év, 17 nő [51,51%]). Réslámpás vizsgálattal rögzítettük a szaruhártya állapotát, majd Mackman, Mayer, López-García, Lagali stádiumbeosztása alapján osztályoztuk a corneaelteréseket.

Eredmények: A Mackman beosztása szerinti 0. stádiumba 8 szem (12,3%), az 1A stádiumba 0 szem, az 1B stádiumba 38 szem (58,46%), végül a 2. stádiumba 19 szem (29,23%) került. Mayer szerint az I. stádiumba 8 szem (10,77%), az II. stádiumba 38 szem (58,46%), a III. stádiumba 5 szem (7,7%), a IV. stádiumba 7 szem (10,77%), az V. stádiumba pedig 7 szem (10,77%) tartozott. López-García csoportosítása alapján nem került beosztásra 8 szem (12,3%), az 1. stádiumba 20 szem (30,77%), a 2. stádiumba 18 szem (27,7%), a 3. stádiumba pedig 19 szem (29,23%) került. Lagali osztályozása szerint a 0. stádiumba 8 szem (12,3%), az 1. stádiumba 20 szem (30,77%), a 2. stádiumba 18 szem (27,7%), a 3. stádiumba 5 szem (7,7%), a 4. stádiumba pedig 14 szem (21,54%) tartozott.

Következtetés: Jelenleg a *Lagali és mtsai* által kialakított, aniridiához társult keratopathia stádiumbeosztási használatát javasoljuk, hiszen a stádiumbesoroláshoz szükséges vizsgálat könnyen kivitelezhető, a stádiumok kellő részletességgel követik az állapot előrehaladását, segítve a prognózis megítélését, a terápiás terv felállítását. A Lagali szerinti 1. stádiumban az erek legfeljebb 1 mm-rel lépik át a limbust, a 2. stádiumban a centrális 2–3 mm szaruhártya-terület erektől megkímélt. Amikor az erek elérik a szaruhártya centrumát, 3. stádiumról, majd az átlátszatlan, vaskos, egyetlen cornealis pannus esetén 4. stádiumról beszélünk.

Orv Hetil. 2023; 164(27): 1063–1069.

Kulcsszavak: congenitalis aniridia, *PAX6*-szindróma, aniridiához társult keratopathia stádiuma

Staging of aniridia-associated keratopathy

Introduction: Congenital aniridia is a rare panocular disease that affects almost all eye structures leading in most patients to reduced visual acuity. Ophthalmological signs include aniridia-associated keratopathy, secondary glaucoma, cataract, macular and optic nerve head hypoplasia, nystagmus. Although the term aniridia-associated keratopathy has long been used in the literature, various staging proposals have been described.

Objective: To analyze aniridia-associated keratopathy stages, using available literature classifications, in patients with aniridia in Hungary.

Patients and methods: We examined 65 eyes of 33 patients with congenital aniridia (age: 25.69 ± 17.49 [5–59] years, 17 females [51.51%]). We recorded the corneal status by slit-lamp examination and classified the corneal abnormalities according to the Mackman, Mayer, López-García and Lagali staging.

Results: According to Mackman's classification, 8 eyes (12.3%) were in stage 0, 0 eye in stage 1A, 38 eyes (58.46%) in stage 1B and 19 eyes (29.23%) in stage 2. According to Mayer, stage I included 8 eyes (12.3%), stage II 38 eyes (58.46%), stage III 5 eyes (7.7%), stage IV 7 eyes (10.77%) and stage V 7 eyes (10.77%). In López-García's classification, 8 eyes (12.3%) could not be grouped, 20 eyes (30.77%) were in stage 1, 18 eyes (27.7%) in stage 2 and 19 eyes (29.3%) in stage 3. Lagali's classification included 8 eyes (12.3%) in stage 0, 20 eyes (30.77%) in stage 1, 18 eyes (27.7%) in stage 2, 5 eyes (7.7%) in stage 3 and 14 eyes (21.54%) in stage 4.

Conclusion: We recommend using Lagali's staging scheme for aniridia-associated keratopathy due to its ease of use, detailed progression assessment, and treatment planning. In stage 1 according to Lagali, blood vessels cross the limbus by up to 1 mm, in stage 2 the central 2–3 mm of the corneal area is spared of blood vessels. When the blood vessels reach the center of the cornea, it is stage 3, followed by opaque, uneven corneal pannus in stage 4.

Keywords: congenital aniridia, *PAX6* syndrome, aniridia-associated keratopathy staging

Náray A, Fabian NF, Csidey M, Kéki-Kovács K, Németh O, Knézy K, Bausz M, Szigeti A, Csorba A, Kormányos K, Szabó D, Corton M, Tory K, Nagy ZZs, Maka E, Szentmáry N. [Orv Hetil. 2023; 164(27): 1063–1069.

(Beérkezett: 2023. március 20.; elfogadva: 2023. április 16.)

Rövidítések

HLA = humán leukocytantigén; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; RNS = ribonukleinsav

A congenitalis aniridia ritka panocularis betegség, amelyben a szem csaknem minden struktúrája érintett, és a betegek többségének jelentősen csökkent a látóélessége. A congenitalis aniridia szemészeti jelei az aniridiához társult keratopathia, másodlagos zöld hályog, szürke hályog, macula- és opticus-hypoplasia. A betegek többségénél nystagmus is megfigyelhető [1].

Az aniridiához társult keratopathiában jellemző az életkor előrehaladtával megjelenő vagy fokozódó limbalis őssejt-elégtelenség. Először alig látható érződés jelenik meg a limbusban, azután az erek a limbuson túl egyre messzebbre nyúlnak, majd többnyire elérik a szaruhártya centrumát. Ezzel egyidejűleg a szaruhártya conjunctivalisatiója és a szaruhártya felszínének sebgyógyulási zavara jelentkezik. Egyetlenül válik a szaruhártya felszíne, megjelenhetnek szaruhártya-hámhiányok vagy szaruhártyafekélyek is. Eközben a változó vastagságú, nehezen gyógyuló hám alatt subepithelialis, majd mélyebb stromalis fibrosis jelenik meg, később akár átlátszatlan cornealis pannusszal rontva tovább a betegek látóélességét [2–8].

Az aniridiához társult keratopathia egyik oka feltehetőleg a limbalis őssejtek elégtelen funkciója. Ugyanakkor nem ismert, hogy pontosan mi vezet a Vogt-paliszádokban található limbalis epithelialis őssejtek funkciójának romlásához, majd funkcióvesztéséhez [7]. Noha aniridiához társult keratopathiában a limbalis őssejtek alig expresszálnak 12-es és 3-as keratint, ennek pontos okát

jelenleg szintén nem tudjuk [9]. Ismert az is, hogy aniridiához társult keratopathiában az epithelsejtek proliferációja romlik, talán ez is hozzájárul a szaruhártya-betegséghez [8]. Mindemellett a szemfelszín állapotát tovább rontja az is, hogy többnyire csökkent könnytermelés, illetve Meibom-mirigy-elégtelenség is megfigyelhető a betegeknek [8]. A keratopathia megjelenésével a szaruhártya beidegzése is romlik. A subbasalis idegplexusban megvastagodások, töredezettség és a plexus megrövidülése volt megfigyelhető [8].

Az itt felsorolt sokféle szemfelszíni és szaruhártya-elterésnél egyelőre nem tudjuk, hogy mely eltérések jelennek meg közvetlenül a *PAX6*-haploinsufficiencia miatt, és melyek azok további következményei. Ennek megértéséhez még további kutatómunka szükséges [4].

Az aniridiához társult keratopathia kifejezés már régóta elterjedt az irodalomban, és sokféle stádiumbeosztási javaslatot közöltek. Különböző stádiumbeosztási javaslatot ismertetett Mackman [2], Mayer [3, 4], López-García [5], valamint Lagali [6, 7] is.

Jelen munkánk célja az aniridiához társult keratopathia egyes stádiumainak vizsgálata az irodalomban elérhető stádiumbeosztások szerint, magyarországi aniridiás betegeknek.

Betegek és módszerek

Munkánkat a Helsinki Deklarációban lefektetett elvek szerint végeztük, vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (80/2020). A vizsgálatban való részvétel önkéntes hozzájáruláson alapult. A betegek, illetve kiskorúak esetén törvényes képviselőjük teljes körű

tájékoztató után írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálathoz.

Munkánkban 33 congenitalis aniridiás beteg 65 szemét vizsgáltuk (életkor: $25,69 \pm 17,49$ [5–59] év, 17 nő [51,51%]). Réslámpás vizsgálattal rögzítettük a szaruhártya állapotát, majd Mackman [2], Mayer [3, 4], López-García [5], valamint Lagali [6, 7] stádiumbeosztása alapján osztályoztuk a corneaeltéréseket. Az egyes stádiumbeosztásokat az 1. táblázatban ismertetjük [2–7].

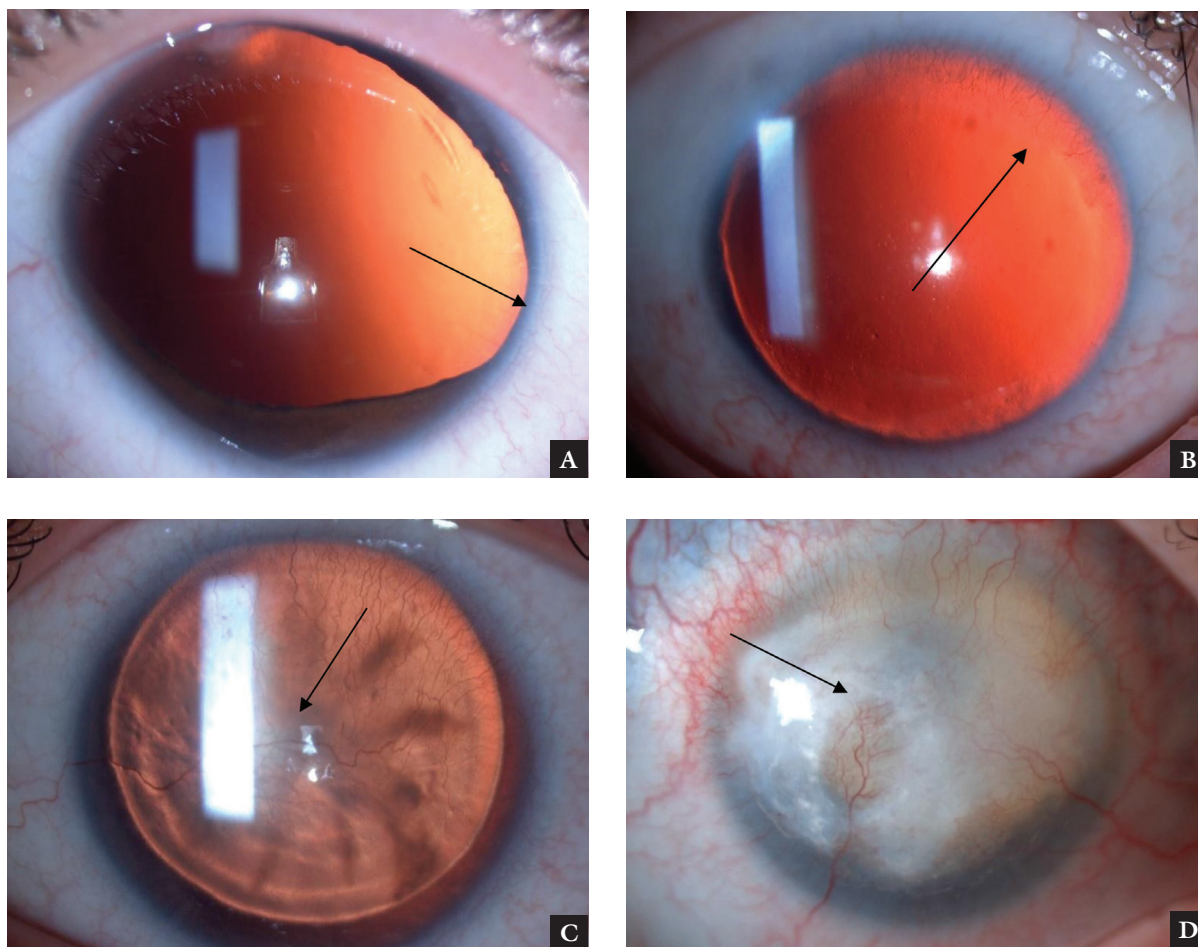
Mackman 1979-ben 0 és 2 közötti stádiumbeosztást készített. Az első, ún. 0. stádiumban réslámpával igazolható szaruhártya-eltérés még nincsen. Ezzel szemben az IA stádiumban egy vagy több, körben nem folytonos

felszínes pannus található a limbusból kiindulva, majd az 1B stádiumban már a limbusból kiinduló pannusok 360 fokban láthatók (1A és 1B stádiumban a szaruhártya centruma nem érintett). Mackman szerint a legelőrehaladottabb stádium a 2. stádium, amelyben a centrumot is pannus fedi. Ilyenkor a stroma állományában is kifejezett hegesedés figyelhető meg [2].

Mayer 2003. évi stádiumbeosztásának I. stádiumában, noha fehér fényel végzett réslámpás vizsgálatnál nem látható eltérés a szaruhártyán, fluoreszcenfestéssel 10 perc után kimutatható a rendellenes epithelium. A II. stádiumban körkörösén láthatók epithelialis elváltozások, de a szaruhártya centruma tiszta, a III. stádiumban

1. táblázat | Mackman, Mayer, López-García és Lagali aniridiához társult keratopathiára vonatkozó stádiumbeosztása [2–7]

| | | | | | |
|--------------------|------------------------------|--|--|---|--|
| Mackman, 1979 | 0. | IA | 1B | 2. | |
| | Szaruhártya-eltérés nincsen. | Egy vagy több, nem folytonos felszínes pannus a limbusból kiindulóan, a szaruhártya centrumának érintettsége nélkül. | Körben 360 fokban felszínes pannus a limbusból kiindulóan, a szaruhártya centrumának érintettsége nélkül. | Centrális szaruhártya-érintettség, stromahegesedés. | |
| Mayer, 2003 | | I. | II. | III. | IV. V. |
| | | Noha fehér fényel végzett réslámpás vizsgálatnál nem látható eltérés a szaruhártyán, fluoreszcenfestéssel 10 perc után kimutatható rendellenes epithelium. | Körkörösén láthatók epithelialis eltérések, de a szaruhártya centruma tiszta. | Epithelialis eltérések a szaruhártya centrumában is, a periférián pedig felszínes érujdonképződés figyelhető meg. | Rendellenes epithelium borítja a teljes szaruhártyát, subepithelialis homályok. Rendellenes epithelium borítja a teljes szaruhártyát, stromalis pannus. |
| López-García, 2006 | | 1. | 2. | 3. | |
| | | A szaruhártyapanus legfeljebb 1 mm-rel lépi át a limbust. | Legalább a szaruhártya-periféria felét elfoglaló pannus és subepithelialis fibrosis. | Centrális szaruhártya-érintettség. | |
| | | Legfeljebb 2 visszatérő erózió vagy fekély az elmúlt 6 hónapban. | Legalább 3 visszatérő erózió vagy fekély az elmúlt 6 hónapban. | Állandó corneaerózió jelei. | |
| | | Enyhe epiphora, photophobia, enyhe fluoreszcenfestődés. | Tartósan instabil könnyfilm, folyamatosan vörös szem, epiphora, photophobia. | Tartósan instabil könnyfilm, folyamatosan vörös szem, epiphora, photophobia, látásvesztés. | |
| Lagali, 2020 | 0. | 1. | 2. | 3. | 4. |
| | A limbus ép. | Kötőhártya és erek húzódnak legfeljebb 1 mm-rel a limbuson túl. | Több mint 1 mm-re kötőhártya és erek húzódnak a limbuson túl, de a szaruhártya 2–3 mm-es centrális területe megkímélt. | Kötőhártya és erek húzódnak a szaruhártya centrumáig, átlátszó, erezett pannus. | Kötőhártya és erek húzódnak a szaruhártya centrumáig, átlátszatlan, vastag, egyenetlen pannus. |



1. ábra Az aniridiához társult keratopathia beosztása *Lagali* szerint [6]. Az 1. stádiumban a kötőhártya és az erek legfeljebb 1 mm-rel lépik át a limbust (A). Amennyiben az erek és a kötőhártya ennél jobban megközelíti a szaruhártya centrumát, de a centrális 2–3 mm megkímélt, 2. stádiumról beszélünk (B). Amikor az erek elérik a szaruhártya centrumát, 3. stádium (C), majd az átlátszatlan vaskos, egyenetlen cornealis pannus esetén 4. stádium a beosztás (D)

pedig a szaruhártya centrumában is rendellenes az epithelium, a periférián pedig felszínes érújdonképződés figyelhető meg. A IV. stádiumban subepithelialis homályok jelennek meg, az V. stádiumban pedig már pannus látható a szaruhártya állományában [3, 4].

López-García 2006-ban 3 stádiumot különböztetett meg. Az 1. stádiumban a pannus legfeljebb 1 mm-rel lépi át a limbust, a 2. stádiumban a pannus már legalább a cornealis periféria felét elfoglalja, és subepithelialis homályok is megjelenhetnek. A 3. stádiumban már a cornea centruma is érintett [5].

Lagali a 2017-ben megjelent első, aniridiához társult keratopathiára vonatkozó stádiumbeosztását [6] 2020-ban módosította [7]. 2020-ban az aniridiához társult keratopathiát összesen 4 stádiumra osztotta. A 0. stádiumban limbalis vagy cornealis eltérést nem látunk. Az 1. stádiumban a kötőhártya és az erek legfeljebb 1 mm-rel lépik át a limbust. Amennyiben az erek és a kötőhártya ennél jobban megközelíti a szaruhártya centrumát, de a centrális 2–3 mm megkímélt, 2. stádiumról beszélünk. Amikor az erek elérik a szaruhártya centrumát, 3. stádium, majd az átlátszatlan vaskos, egyenetlen cornealis

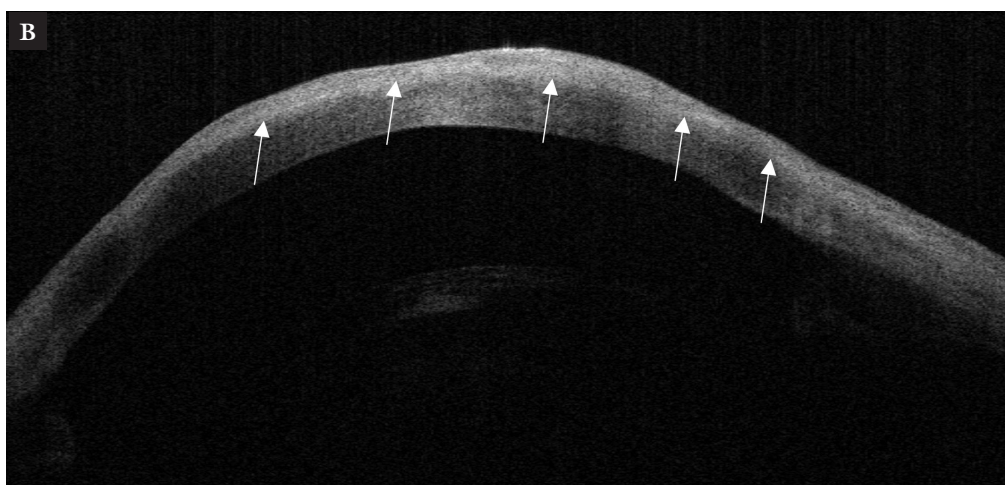
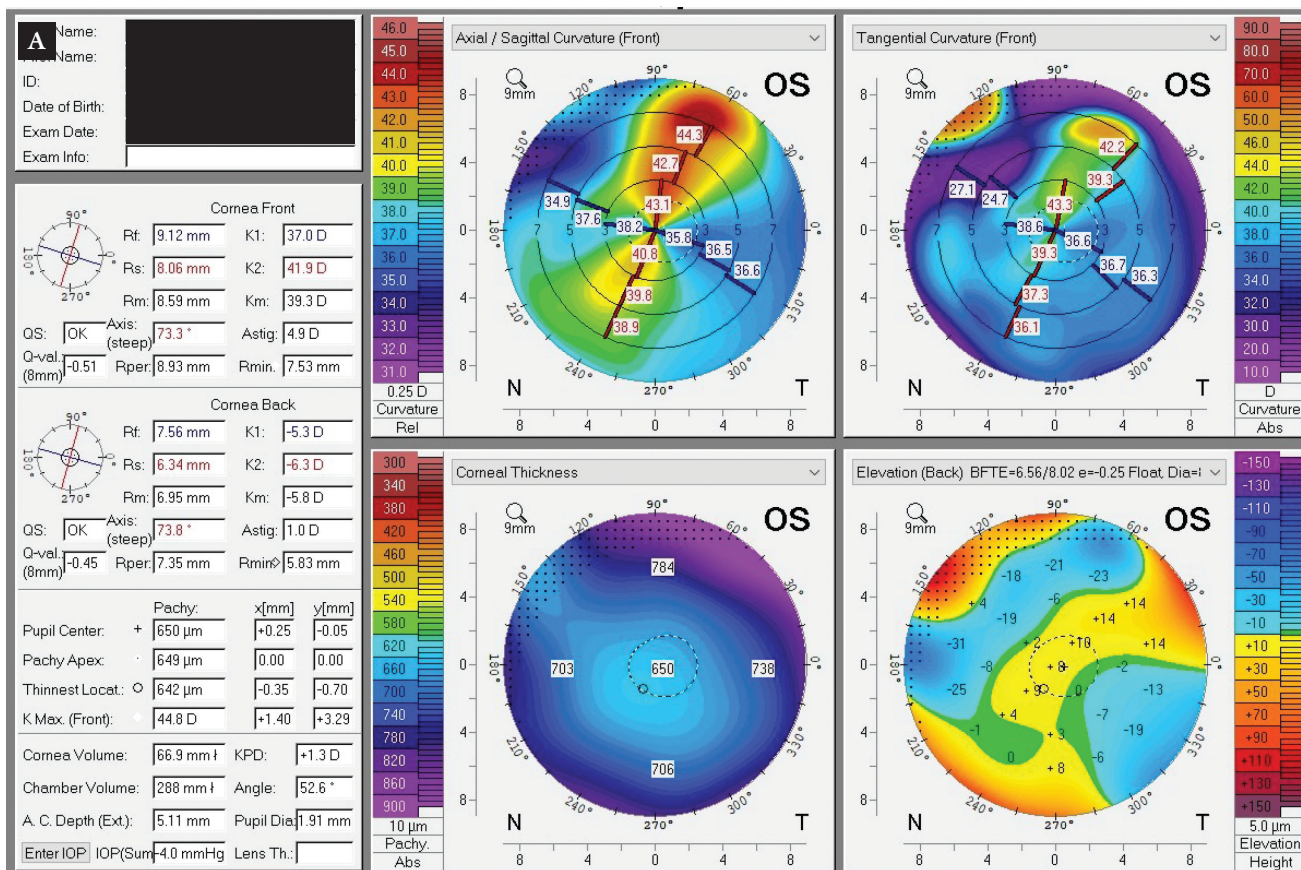
pannus esetén 4. stádium a beosztás (1. és 2. ábra) [7]. A szaruhártya felszínének egyenetlensége jól megfigyelhető a szaruhártya tomográfias felvételén (Pentacam HR, Oculus, Wetzlar, Németország) (2/A ábra), és a szaruhártyahám egyenetlensége jól látható az elülsőszegegmentum-OCT-felvételen (Casia-1, Tomey, Erlangen-Tennenlohe, Németország) (2/B ábra), az aniridiához társult keratopathia 4. stádiumában.

Eredmények

Az általunk vizsgált 33 beteg 65 szemének négyféle stádiumbeosztását a 2. táblázat mutatja be [2–7].

A *Mackman* beosztása szerinti 0. stádiumba 8 szem (12,3%), az IA stádiumba 0 szem, az 1B stádiumba 38 szem (58,46%), végül a 2. stádiumba 19 szem (29,23%) került.

Mayer szerint az I. stádiumba 8 szem (12,3%), a II. stádiumba 38 szem (58,46%), a III. stádiumba 5 szem (7,7%), a IV. stádiumba 7 szem (10,77%), az V. stádiumba pedig 7 szem (10,77%) tartozott.



2. ábra

Aniridiához társult keratopathia (Lagali beosztása szerinti 4. stádium) corneatomográfias (Pentacam HR, Oculus, Wetzlar, Németország) és elülső-szegmentum-OCT-felvétele (Casia-1, Tomey, Erlangen-Tennenlohe, Németország). A szaruhártya felszíne egyenetlen (A), a szaruhártyahám vastagsága szintén egyenetlen (B, nyilak), és a teljes szaruhártya szövet is megvastagodott és egyenetlen vastagságú (A, B)

OCT = optikai koherencia-tomográfia

López-García csoportosítása alapján nem került beosztásra 8 szem (12,3%), az 1. stádiumba 20 szem (30,77%), a 2. stádiumba 18 szem (27,7%), a 3. stádiumba pedig 19 szem (29,3%) került.

Lagali osztályozása szerint a 0. stádiumba 8 szem (12,3%), az 1. stádiumba 20 szem (30,77%), a 2. stádiumba 18 szem (27,7%), a 3. stádiumba 5 szem (7,7%), a 4. stádiumba pedig 14 szem (21,54%) tartozott.

Megbeszélés

Az aniridiához társult keratopathia első leírása után egyre több klinikai adat állt rendelkezésre az aniridiához társult keratopathia kialakulásáról és progressziójáról, így szükségessé vált egy részletes, klinikai stádiumbeosztás kialakítása [2–8]. Egy klinikai stádiumbeosztás a betegek ellátásának folyamatát is megkönnyíti, támogatja.

2. táblázat | A vizsgált 33 beteg 65 szemének aniridiához társult keratopathiás stádiumbeosztása Mackman, Mayer, López-García és Lagali szerint (szemek száma [%]) [2–7]

| Mackman, 1979 | 0. | 1A | 1B | 2. | | |
|--------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | 8 (12,3%) | 0 (0%) | 38 (58,46%) | 19 (29,23%) | | |
| Mayer, 2003 | | I. | II. | III. | IV. | V. |
| | | 8 (12,3%) | 38 (58,46%) | 5 (7,7%) | 7 (10,77%) | 7 (10,77%) |
| López-García, 2006 | Nem került beosztásra | 1. | 2. | 3. | | |
| | 8 (12,3%) | 20 (30,77%) | 18 (27,7%) | 19 (29,3%) | | |
| Lagali, 2020 | 0. | 1. | 2. | 3. | 4. | |
| | 8 (12,3%) | 20 (30,77%) | 18 (27,7%) | 5 (7,7%) | 14 (21,54%) | |

Noha az aniridiához társult keratopathia pontos okát mind a mai napig nem ismerjük, a stádiumbeosztásában 1979 és 2020 között jelentős változás ment végbe. *Mackman* beosztása csupán a perifériás keratopathia megjelenésére és perifériás terjedésére, majd a centrumban történő megjelenésére tér ki. Ez a beosztás nem tér ki a cornealis felszín festődésére, illetve nem elemzi a keratopathiának a perifériáról a centrumba történő fokozatos terjedését [2]. *Mayer* fluoreszceinfestést is használ az egyes stádiumok elkülönítésében, és szintén kitér a vaszkos pannus megjelenésére is [3, 4]. Ezzel szemben *López-García* beosztása már pontosan definiálja mérésrel a keratopathia limbusban történő megjelenését (>1 mm), de szintén nem tér ki számszerűleg a keratopathiának a centrum felé történő fokozatos terjedésére. Ennek ellenére a korábbi beosztáshoz képest újdonság, hogy szaruhártya-eróziók, -fekélyek, illetve subepithelialis homályok megjelenését is elkülöníti stádiumbeosztásában, illetve kitér a betegek szubjektív panaszaira is. Ugyanakkor nehézséget okoz, hogy a beteg panaszai nem mérhetőek objektíven, illetve kérdéses, hogy a korábbi eróziók, fekélyek tekintetében rendelkezésre áll-e megfelelő orvosi dokumentáció a beosztás kérdéseiről [5]. *Lagali* beosztása már mm-es beosztást használ az aniridiához társult keratopathia pontos leírására a periféria felől a centrum irányába terjedően. Emellett külön stádiumként különíti el a centrumot már elért keratopathiát, amennyiben vaszkos, átlátszatlan pannusszal társul [6, 7].

Az aniridiás betegek 90%-ában figyelhető meg a *PAX6*-gén haploinsufficienciája. A *PAX6*-gén expresszáldódik a szemfejlődés legkorábbi szakaszában és a szem különböző szöveteiben az egész élet során. Fontos hangsúlyozni, hogy az aniridiához társult keratopathia kialakulását meghatározza a congenitalis aniridia genotípusa. Érdekes módon a *PAX6* nem kódoló régióinak mutációja esetén hosszú távon sem lehet a keratopathia progressziójára számítani, legfeljebb 1. stádiumú keratopathia jelenhet meg. Éppen ezért elengedhetetlen a betegek mutációs statusának meghatározása, hiszen ennek segítségével tudjuk őket a keratopathia várható lefolyásáról tájékoztatni, mely döntő lehet jövőbeli látóélességük és terveik szempontjából. Ugyanakkor feltehetőleg epige-

netikai tényezők is jelentős szerepet játszanak az aniridiához társult keratopathia kialakulásában [7, 8].

A korai stádiumban (1–2. stádium) szemszárazság, visszatérő eróziók vagy akár fekélyek okozhatnak panaszokat a betegeknek. Ilyenkor a konzervatív terápia áll előtérben tartósítószer-mentes műkönnnyel, sajátsavó-cseppekkel, terápiás kontaktlencse felhelyezésével [4–7]. A 3–4. stádium esetén szóba jöhet pannectomia, valamint amnionmembrán-transzplantáció 'patch'-ként. A műtéti kezelést természetesen a korábban említett lokális cseppekkel szükséges kiegészíteni, a műtét után sajátsavó-cseppek órák alkalmazása mindenképpen javasolt. A sebgyógyulásra lateralis tarsorrhaphia is kedvező hatással lehet [10, 11]. Ugyanakkor mivel a betegség hátterében a limbalis összejték elégtelensége áll, a látóélesség javulását és a szemfelszín helyreállítását limbalis-összejt-transzplantációtól várhatnánk. Sajnálatos módon azonban a limbalis összejték transzplantációja rövidebb-hosszabb távon sem hozott eredményt congenitalis aniridiában. HLA-tipizálás ellenére sem sikerült megfelelő eredményt elérni egyetlen beteg esetén sem [12, 13]. Stromalis homályok esetén szóba jön a teljes vastagságú szaruhártya-átültetés, ám ennek kimenetelét is a limbalis-összejt-elégtelenség állapota határozza meg [4, 6, 7, 12, 13]. Keratoprotézis beültetése hozhat jó látóélességet és hosszabb távú, viszonylagosan stabil eredményt congenitalis aniridiában [6, 7].

Hangsúlyozandó, hogy az aniridiához társult keratopathiával egyidejűleg fennállhat Meibom-mirigy-diszfunkció és könnyfilm-elégtelenség. Ezek mértéke jellemzően korrelál a keratopathia súlyosságával, éppen ezért elengedhetetlen a Meibom-mirigy-diszfunkció megfelelő kezelése a könnypótlás mellett, a megfelelő terápiás hatás elérésére [8].

Ahhoz, hogy jobban megértsük az aniridiához társult keratopathia patofiziológiáját, az itt zajló molekuláris folyamatok vizsgálata szükséges. *Latta és mtsai* a mikro-RNS-ek megváltozott expresszióját írták le congenitalis aniridiás betegek conjunctivasejtjeiben. Emellett igazolható volt, hogy a limbalis epithelsejtjeiben megváltozik a retinolmetabolizmus congenitalis aniridia esetén, ilyen-

kor csökken az *ADH7* és *ALDH1A1* gének expressziója [14].

Egy ritka betegségben természetesen csak korlátozottan lehetséges primer sejtek szisztematikus vizsgálata. Éppen ezért *Latta és mtsai* létrehozta egy sejtmodellt, amelynek segítségével molekuláris szinten vizsgálhatóvá válik a limbalis epithelsejtek génextpressziójának változása PAX6 'knockdown' esetén [14]. A sejtmodellben igazolódott, hogy a *DSG1* és *FABP5* gének expressziója csökken PAX6 'knockdown'-t követően a limbalis epithelsejtekben [15, 16].

Az ún. limbalis 'niche' sejtes és nem sejtes összetevőkből áll: ez az a speciális mikro környezet a limbusban, amely biztosítja a limbus megfelelő működését, funkcióját. *Schlötzer-Schrehardt és mtsai* a limbalis 'niche'-t vizsgálták congenitalis aniridiában. Leírták a limbalis 'niche'-ben a Vogt-paliszádok és a bazálmembrán degradációját, valamint hyperplasiás, elvékonyodott epithelsejtréteg és gyulladásosejt infiltráció volt megfigyelhető [17]. A limbalisösejt-elégtelenségnek és progressziójának pontos megértése még további vizsgálatok tárgya.

Következtetés

Összefoglalva, jelenleg az aniridiához társult keratopathiára vonatkozóan a Lagali által kialakított stádiumbeosztás használatát javasoljuk, hiszen a vizsgálat könnyen kivitelezhető és dokumentálható, a stádiumok kellő részletességgel követik az állapot előrehaladását, segítik a prognózis megítélését és a terápiás terv felállítását. Az aniridiához társult keratopathia követése és kezelése speciális, erre kialakított centrumokban végzendő.

Köszönetnyilvánítás

Munkánk a „COST action CA18116” (www.aniridia-net.eu) része. A Dr. Rolf M. Schwiete Zentrum munkáját a Dr. Rolf M. Schwiete Alapítvány támogatta. A támogatóknak a kutatómunka megtervezésében és annak kivitelezésében nem volt szerepük.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: N. A., Cs. M., K.-K. K., N. O., K. Kr., B. M., Sz. A., Cs. A., K. Ki., Sz. D., C. M., T. K., M. E., Sz. N.: Adatgyűjtés. N. A., F. N. F., N. O., Sz. N.: Irodalomgyűjtés. N. A., Sz. N.: Adatelemzés. N. A., N. Z. Zs., Sz. N.: A kézirat szövegezése és javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Náray A, Csídy M, Kéki-Kovács K, et al. Congenital aniridia – Hungarian data of a spectrum disease. [Congenitalis aniridia – egy spektrumbetegség magyarországi adatai.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 148–155. [Hungarian]
- [2] Mackman G, Brightbill FS, Optiz JM. Corneal changes in aniridia. *Am J Ophthalmol.* 1979; 87: 497–502.
- [3] Mayer KL, Nordlund ML, Schwartz GS, et al. Keratopathy in congenital aniridia. *Ocul Surf.* 2003; 1: 74–79.
- [4] Yazdanpanah G, Bohm KJ, Hassan OM, et al. Management of congenital aniridia-associated keratopathy: long-term outcomes from a tertiary referral center. *Am J Ophthalmol.* 2020; 210: 8–18.
- [5] López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, et al. Congenital aniridia keratopathy treatment. [Manejo terapéutico de la queratopatía asociada a aniridia congénita.] *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81: 435–444. [Spanish]
- [6] Lagali N, Wowra B, Dobrowolski D, et al. Stage-related central corneal epithelial transformation in congenital aniridia-associated keratopathy. *Ocul Surf.* 2018; 16: 163–172.
- [7] Lagali N, Wowra B, Fries FN, et al. Early phenotypic features of aniridia-associated keratopathy and association with *PAX6* coding mutations. *Ocul Surf.* 2020; 18: 130–140.
- [8] Latta L, Figueiredo FC, Ashery-Padan R et al. Pathophysiology of aniridia-associated keratopathy: developmental aspects and unanswered questions. *Ocul Surf.* 2021; 22: 245–266.
- [9] Latta L, Viestenz A, Stachon T, et al. Human aniridia limbal epithelial cells lack expression of keratins K3 and K12. *Exp Eye Res.* 2018; 167: 100–109.
- [10] Farah CJ, Fries FN, Latta L, et al. An attempt to optimize the outcome of penetrating keratoplasty in congenital aniridia-associated keratopathy (AAK). *Int Ophthalmol.* 2021; 41: 4091–4098.
- [11] Latta L, Ludwig N, Krammes L, et al. Abnormal neovascular and proliferative conjunctival phenotype in limbal stem cell deficiency is associated with altered microRNA and gene expression modulated by *PAX6* mutational status in congenital aniridia. *Ocul Surf.* 2021; 19: 115–127.
- [12] Behaegel J, Tassignon MJ, Lagali N, et al. Outcomes of human leukocyte antigen-matched allogeneic cultivated limbal epithelial transplantation in aniridia-associated keratopathy – a single-center retrospective analysis. *Cornea* 2022; 41: 69–77.
- [13] Módis L, Tóth E, Berta A. Surgical treatment of ocular surface diseases. [A szemfelszín betegségeinek sebészki kezelése.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 1599–1606. [Hungarian]
- [14] Latta L, Nordström K, Stachon T, et al. Expression of retinoic acid signaling components *ADH7* and *ALDH1A1* is reduced in aniridia limbal epithelial cells and a siRNA primary cell based aniridia model. *Exp Eye Res.* 2019; 179: 8–17.
- [15] Katiyar P, Stachon T, Fries FN et al. Decreased *FABP5* and *DSG1* protein expression following *PAX6* knockdown of differentiated human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2022; 215: 108904.
- [16] Latta L, Knebel I, Bleil C, et al. Similarities in *DSG1* and *KRT3* downregulation through retinoic acid treatment and *PAX6* knockdown related expression profiles: does *PAX6* affect RA signaling in limbal epithelial cells? *Biomolecules* 2021; 11: 1651.
- [17] Schlötzer-Schrehardt U, Latta L, Gießl A, et al. Dysfunction of the limbal epithelial stem cell niche in aniridia-associated keratopathy. *Ocul Surf.* 2021; 21: 160–173.

(Náray Annamária dr.,
Budapest, Mária u. 39., 1085
e-mail: annamaria.naray@gmail.com)