

Mária utcai füzetek



Kiadó: Semmelweis Egyetem ÁOK Szemészeti Klinika, Felelős szerkesztő: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt
VI. évfolyam. 2020/3. szám

ISSN 2416-240X





VIGAMOX®



KÖTŐHÁRTYA - GYULLADÁS

3x1¹
NAPONTA

Kezelje egyszerűen



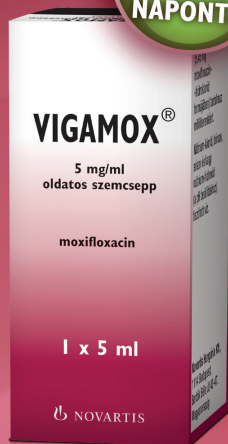
**GYERMEKEKNEK
IS ADHATÓ¹**



**KISMAMÁKNAK
IS ADHATÓ¹**



**TARTÓSÍTÓSZER-
MENTES¹**



1. Vigamox gyógyszer alkalmazási előírása 2018. szeptember 20.

Amennyiben termékünkkel kapcsolatban mellékhatás lépne fel, kérjük, hogy azt késedelem nélkül az alábbi e-mail címre jelentse be: safety.phhubu@novartis.com

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapon.

OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVÁNTARTÁSOK; Gyógyszeradatbázis; VIGAMOX, a „KERESÉS INDÍTÁSA” ikon vagy Alkalmazási előírás hiperlinkre történő kattintás.



A SZEMÉSZETI GENETIKA AKTUALITÁSAI

TARTALOM:

Szabó Viktória, Varsányi Balázs, Lesch Balázs, Resch Miklós,
Nagy Zoltán Zsolt, Vámos Rita:

A monogénis öröklődő retina és vitreoretinális dystrophiák

Vámos Rita, Varsányi Balázs, Nagy Zoltán Zsolt, Szabó Viktória:

**Differenciáldiagnosztikai érdekességek, avagy nem minden
juvenilis macula disztrófia Stargardt betegség**

Varsányi Balázs, Vámos Rita, Lesch Balázs, Nagy Zoltán Zsolt, Szabó Viktória:

**Génterápiás klinikai tanulmányok az öröklődő
szemészeti kórképekben**

Szentpéteri Anna, Vámos Rita, Csákány Béla, Varsányi Balázs, Lesch Balázs,
Schneider Miklós, Resch Miklós, Janáky Márta, Nagy Zoltán Zsolt, Szabó Viktória:

**RPGR (retinitis pigmentosa GTPáz regulátor) génmutációk
az X-kromoszómához kötött retinitis pigmentosa hátterében –
3 esetünk bemutatása**

Salacz György:

Schulek Vilmos

Szerkesztette: Dr. Resch Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

Szemészeti Klinika

1085 Budapest, Mária u. 39.

Telefon: +36 20 825 8472

E-mail: miklosresch@gmail.com

Címlap: Schulek Vilmosról készült fénykép, Mária utcai Szemészeti Klinika

Grafikai tervezés és nyomdai kivitelezés: La Garde Stúdió Ec.

1015 Budapest, Batthyány utca 15. ■ Tel.: +36 1 212 7972 ■ www.lagarde.hu

TISZTELETTEL ÉS SZERETETTEL KÖSZÖNTÖM A KIADVÁNY OLVASÓIT!

Immár a Mária utcai füzetek 6. évfolyamának harmadik száma jelenik meg.

Jelen kiadványban a Magyar Szemorvostársaság Szemészeti Genetikai Szekciójának vezető alakjai által bejelentett kurzus anyagát olvashatják. A kötet szerzői a 2020. évre tervezett kongresszusra szánták e kurzust, amely azonban a COVID-19 járvány miatt elhalasztásra került. Az első közleményben az öröklődő retinadystrophiák és vitreoretinopáthiák korszerű felosztását ismerhetik meg, majd a juvenilis macula dystrophiák differenciáldiagnosztikájáról olvashatnak. Kiadványunkban összefoglalást találnak a jelenleg futó szemészeti génterápiás tanulmányokról és esetbemutatókra is sor kerül.

Az előző számokkal indított hagyományt folytatni kívánjuk, minden számban egy, a magyar szemészet nagy alakjáról emlékezünk meg. Ezúttal Schulek Vilmost mutatjuk be röviden, aki a magyar szemészet egyik úttörője volt, a klinikum és a továbbképzés terén egyaránt.

Köszönjük a Novartis Hungária Kft-nek a kiadvány megjelentetéséhez nyújtott támogatását.

Kívánom, hogy minden érdeklődő kolléga és rezidens haszonnal forgassa a Mária Utcai Füzetek 12. számát.

Budapest, 2020. szeptember

Dr. Nagy Zoltán Zsolt
igazgató
SE Szemészeti Klinika

A MONOGENES ÖRÖKLŐDŐ RETINA ÉS VITREORETINÁLIS DYSTROPHIÁK

**Szabó Viktória¹, Varsányi Balázs^{1,2}, Lesch Balázs¹, Resch Miklós¹,
Nagy Zoltán Zsolt¹, Vámos Rita¹**

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika,
Budapest

Igazgató: Prof. Nagy Zoltán Zsolt

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Csutak Adrienne

MONOGENIC INHERITED RETINAL AND VITREORETINAL DYSTROPHIES

**Viktória Szabó¹, Balázs Varsányi^{1,2}, Balázs Lesch¹, Miklós Resch¹,
Zoltán Zsolt Nagy¹, Rita Vámos¹**

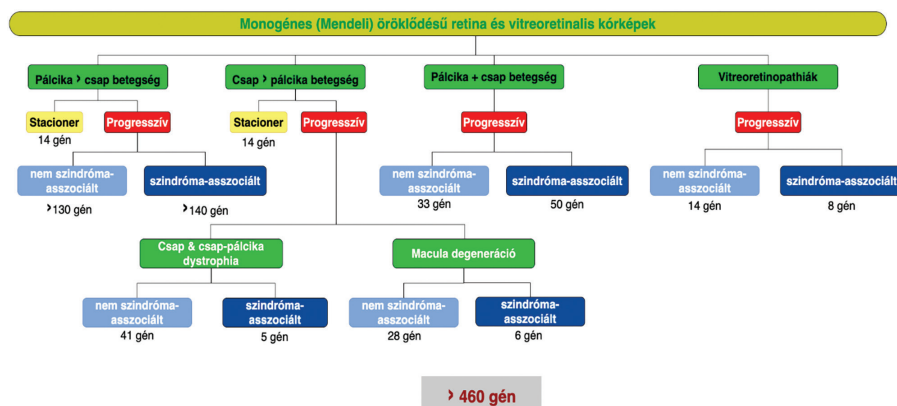
¹Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Zoltán Zsolt Nagy

²University of Pécs Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Adrienne Csutak

A retina és vitreoretinális dystrophiák bilaterális, progresszív, genetikai hibán alapuló betegségek csoportja, melyek elsődlegesen a fotoreceptorok, a retinális pigmentepithelium (RPE) és az üvegtest morfológiai ill. funkcionális károsodásával járnak. Megnevezésükre az angol nyelvű szakirodalomban az **inherited retinal diseases/disorders** (IRD) megjelölés használatos. Mind klinikailag, mind genetikai szempontból rendkívül heterogén betegségrcsoport: egy adott gén mutációi többféle betegséget (fenotípust) is eredményezhetnek, és egy-egy kórkép hátterében több gén defektusa is állhat. Napjainkig közel 460 gén érintettségét írták le ezen betegségrcsoportban. A pontos diagnózis felállításakor fontos szempont, hogy a betegség izolált vagy szindrómás formában fordul-e elő, melyek az első tünetek, s azok milyen életkorban manifesztálódnak. Az IRD-n belül egyes kórképcsoportokban különbözhetnek a funkcionális (a látásromlás jellege, megjelenésének ideje, a progresszió üteme, az elektrofiziológiai jellemzők) és a morfológiai (szemfenéki és OCT kép) eltérések.

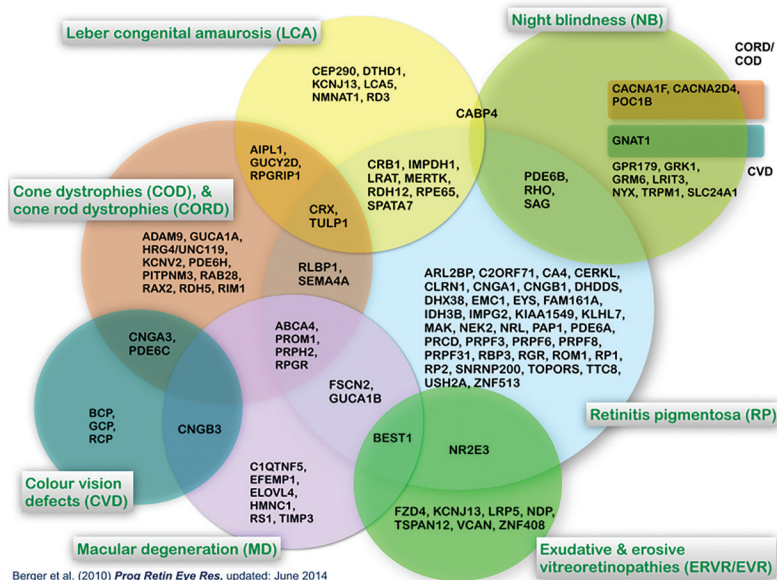
Öröklődésmenet szempontjából leggyakoribb a sporadikus vagy más néven simplex és az autoszomális recesszív forma (50-60%). Autoszomális dominánsan öröklődő esetek 30-40%-ban, X-kromoszómához kötötten öröklődőek 5-20%-ban fordulnak elő, a mitokondriális (maternális) öröklődés rendkívül ritka (pl. NARP, MELAS, Leigh szindróma).¹

Az IRD-ben érintett lehet a pálcika és/vagy a csap fotoreceptorok anyagcsereje, intraflagelláris transzportja és mitokondriális működése, a periciliáris és ciliáris struktúrfehérjék szintézise, a fototranszdukciós kaszkád bármely pontja, a kanonikus és non-kanonikus vizuális ciklus, az A-vitamin metabolizmus, az RPE anyagcsere és a fotoreceptorok közti mátrixot alkotó fehérjék expressziója, az ioncsatornák működése, az angiogenesis, a transzkripció szabályozás, a fagocitózis, a neurotranszmisszió.³ Az IRD betegségcsoport felosztását szemléltető **1. ábra** mutatja a 4 fő kategóriát, mely szerint léteznek **elsődlegesen pálcika érintettség-gel járó dystrophiák**, melyben általában a csapok is károsodnak, **elsődlegesen csap érintettség-gel járó dystrophiák**, melyben gyakran a pálcikák is érintettek lesznek, **generalizált fotoreceptor betegségek** pálcika ÉS csap érintettség-gel, illetve **vitreoretinopathiák**. Az IRD között vannak stacioner vagy progresszív lefolyásúak. A progresszív betegségek csoportja felosztható további szindrómás és nem szindrómás formákra. A monogén retina és vitreoretinális betegségek prevalenciája közel 1:2000, világszerte kb. 4–5 millió IRD-s ember él.²



1. ábra A monogénis, mendeli öröklődésű retina és vitreoretinális betegségek felosztása Berger nyomán ²

A diagnózis már az anamnézis, a szubjektív tünetek, a klinikai kép ill. családfa-elemzés alapján felállítható, a végleges diagnózishoz azonban az elektrofiziológia módszerek – Ganzfeld-elektroretinográfia (GfERG), multifokális ERG (mfERG), elektrooculográfia (EOG) – alapvetőek. Az OCT képek elemzése és a fundus autofluoreszcencia mintázata – ritkán az angiográfia elvégzése – nagy segítséget nyújt a részletek feltárásában. A klinikai és genetikai variabilitás szempontjából heterogén IRD betegségcsoportot Venn diagramon ábrázolva érzékeltethető legjobban a kórképek közti átfedés (**2. ábra**).



2. ábra Az IRD betegségcsoport klinikai variabilitása.²

(Ábra magyarázat: Night blindness: farkasvakság, Colour vision defects: színlátászavarok, Cone dystrophies&Cone rod dystrophies: Csap és csap-pálcika dystrophiák

Elsődlegesen pálcika érintettséggel járó disztrófiák

Ha dominálón a pálcikák érintettek, **progresszív** megjelenés esetén **pálcika-csap dystrophiáról** beszélünk, szinonimái: degeneratio pigmentosa retinae, retinitis pigmentosa, **RP**. Elektrofiziológiai módszerrel (Ganzfeld ERG) elsősorban a pálcikarendszer funkciózavara mutatható ki, később azonban a csap-rendszer is érintett lesz. Jellegzetes tünetei a nyctalopia, a szürkületben látás zavara és a fokozatosan kialakuló koncentrikus látótérzsűküllet, mely csőlátótérhez vezet. A retinitis pigmentosa elnevezés a szemfenéki kép alapján született, a csontsejt alakú intraretinális pigmentációt először van Trigt írta le 1853-ban, maga a retinitis pigmentosa elnevezés pedig Donderstől származik 1857-ből.^{4,5} Ma már ismert, hogy a RP nem gyulladásos eredetű, azonban ez a terminus technicus elterjedt mind a szakirodalomban, mind a köznyelvben. A pálcika-csap dystrophiák előfordulása közel 1:2000–4000, világszerte 1–1,5 millió RP beteg él, Magyarországon kb. 2500–3000 fő lehet a számuk. Non szindrómás formájában több, mint 130 gén mutációi, a szindróma asszociált RP formákban közel 140 gén mutációi ismertek. Az összes RP eset kb. 20–30 %-át teszik ki a szindrómás formák, leggyakrabban az Usher szindróma és a Bardet-Biedl szindróma (**1. táblázat**) fordul elő.

Bardet-Biedl szindróma	RP, LCA, obesitas, polydactyilia, kognitív zavarok, hypogonadismus, veseérintettség, genitourinális malformációk
Joubert szindróma	RP, LCA, polydactyilia, fejlődésbeli elmaradás, veseérintettség
Jeune szindróma	RP, LCA, skeletális ciliopathia, thoracalis dysplasia, polydactyilia, ajak/szájpad hasadék, neonatális letalitás
Meckel szindróma	RP, LCA, cystikus vesebetegség, központi idegrendszeri malformációk, polydactyilia
Primer ciliáris dyskinesia	RP, krónikus respiratorikus infekciók, infertilitás, situs inversus
Refsum kór	RP, anosmia, ataxia, perifériás neuropathia, hallásvesztés
Senior-Loken szindróma	RP, LCA, nephronophthisis
Usher szindróma	RP, hallászavar, vestibularis dysfunctio

1. táblázat: A szindrómás pálcika-csap dystrophiák klinikai tüneteinek összefoglalása

A pálcika-csap dystrophiában szenvedő betegek klinikai tüneteinek lassan, észrevétlenül kezdődnek és általában több évtized alatt jutnak el a végállapotig. A korai stádiumra a nyctalopia jellemző, mely az első vagy a második életévtizedben kezdődik, a látóélesség általában nem érintett.^{6,7} A szemfenék a korai stádiumban normális lehet. A látótérben kóros eltérés először csak scotopikus körülmények között mutatható ki. A középső stádiumban a nyctalopia a mindennapi életben is korlátozza a beteget (pl: autózvezetés este). A perifériás látótér szűkülését napal is észleli a beteg, például gyalogátjárón közlekedés vagy kézfogás esetén. Az előrehaladott stádiumban csőlátótér alakul ki. A betegségre a dyschromatopsia is jellemző lehet, ami a kék és sárga színt érinti. A csapok másodlagos érintettsége miatt fénykerülés is kialakul, így a beteg számára csak egy igen szűk intervallumban optimálisak a fényviszonyok, a centrális látás gyakran csökkent, ennek hátterében macula oedema vagy atrophia állhat. A papilla már egyértelműen halványabb, az érrajzatot attenuált. A Ganzfeld elektroretinogramon a középső stádiumban a scotopikus ERG kioltott, a photopikus ERG nagyfokban csökkent vagy kioltott lehet. A látótérben középperifériás gyűrű alakú scotoma alakul ki, mely idővel mind a periféria, mind a centrum felé terjed.

Az RP-re jellemző szemfenéki képen látható legelső elváltozás a csontsejtszerű pigmentáció megjelenése a középperiférián, mely az intraretinális pigmentmigráció következménye.⁴ Később a pigmentáció mind a centrum, mind a periféria felé kiszélesedik, egyidejűleg a papilla fokozott decolorációja (ascendáló atrophía, gliosis) és a retinális erek szűkülete alakul ki. Egyes betegekben 10–20 év alatt a centrális látás is elvész, más esetekben ez tovább is megmarad. A betegek többsége szórészleteket még éveig tud olvasni. A centrális látás elvesztésének jellemző ideje kb. a 60 éves kor, ilyenkor a retina elektromos válasza kioltott. A szindrómás pálcika-csap dystrophiák klinikai tüneteinek összefoglalása az 1. táblázatban olvasható.²

Stacioner pálcika érintettséggel és nyctalopiával járó kórkép a veleszületett stacioner éjszakai farkasvaktság, (Congenital Stationary Night Blindness, CSNB): általában gyermekkorban kezdődik, többféle öröklődésmenetet mutat. A szemfenéki kép nem jellegzetes, az elkülönítésben a Gf-ERG fontos, ugyanis egyes formákban az ún. negatív típusú ERG (normális nagyságú scotopicus „a” hullám mellett csökkent scotopicus „b” hullám) jellemző.⁸ Incomplett és complett formáit írták le, hátterükben eddig 14 génmutációt ismerünk.

Elsődlegesen csap érintettséggel járó disztrófiák

A. A csap vagy csap-pálcika dystrophiák klinikai jellemzői a fenn leírt fénykerülés, színlátászavar, a centrális éleslátás csökkenése, a maculáris atrophía, és az esetek egy részében céltábla-maculopathia („bull’s eye maculopathy”). Általában a beteg csap funkciója kezdetben normális, színlátása és éleslátása jó. A kezdeti tünetek 10–16 éves kor körül jelentkeznek, a progresszió során az esetek közel felében a látóélesség felnőttkorra V: 0,04–0,1 körüli értékre csökken, a színlátás romlása mindhárom opsintípus érintettségének eredménye a csap degeneráció során. Minél korábbi életkorban jelentkezik a COD/CORD, annál súlyosabb a klinikai kép. Az esetek többségében későbbi stádiumban a pálcika-rendszer érintettsége is kimutatható, nyctalopia alakul ki. Az ERG regisztrátumon a csap dystrophiáknál izolált photopikus csapválasz amplitúdócsökkenés figyelhető meg ép pálcikaválasz mellett.

A csap-pálcika dystrophiák esetében először csak a photopikus csapválaszok csökkennek, a pálcika funkció sokáig megtartott, majd később a scotopikus pálcikaválaszok amplitúdói is csökkennek. A csap és csap-pálcika dystrophiák általában progresszív lefolyásúak, végstádiumban a retinális válaszok teljesen kioltottá válnak. Az AD öröklődésű COD/CORD csoportban a leggyakoribb génmutációk a *GUCY2D*, *PRPH2* és *CRX* génekben találhatóak, az AR öröklődésű csoportban leggyakrabban (62%) az *ABCA4* gén mutációi fordulnak elő, az X-hez kötött formákban túlnyomórészt (73%) az *RPGR* gén mutációi okoznak progresszív COD/CORD betegséget.^{9,10}

B. A maculadystrophiák elsődleges klinikai tünete a centrális látóélesség csökkenés. A leggyakoribb juvenilis macula dystrophia a Stargardt-kór, előfordulása 1:8000–10000 közé tehető, az összes maculadystrophiás eset 7%-áért felelős. Jellemzően fiatal felnőttkorban kezdődő kórkép, hátterében az A vitamin metabolizmus defektusa és a toxikus lipofuscin kóros felhalmozódása áll. Autoszomális recesszív öröklődésű *ABCA4* génmutációk okozta formája (STGD1) gyakoribb, autoszomális domináns öröklődésű formái ritkábbak: a STGD3 típust az *ELOVL4* gén, a STGD4 típust a *PROM1* gén mutációi hozzák létre. Stargardt-szerű klinikai képpel jár az autoszomális recesszív, jellegzetes halfarok formájú (fishtail-like) sárga foltos megjelenésű fundus flavimaculatus (FFM), mely hátterében 60%-ban mutatható ki az *ABCA4* gén mutációja.¹¹

A vitelliform macula dystrophiák lassan progrediáló, korai, gyermekkorban/fiatal felnőttkorban kezdődő formája a Best-féle vitelliform macula dystrophia (BVMD). Létezik a betegségnek egy későbbi, felnőttkorban kezdődő változata is (felnőttkori vitelliform macula dystrophia). A klinikai kép mindkét esetben jellegzetes: a maculában kialakuló, több stádiumú vitelliform léziók jelentkeznek. Elektrofiziológiai vizsgálatok közül az elektrooculográfia (EOG) a legfontosabb: a csökkent Arden-hányados patognomikus a betegségre. Genetikai szempontból a korai forma hátterében a *BEST1* (korábbi nevén *VMD2*) gén mutációit sikerült igazolni, mely gén az RPE sejtekben expresszáldó bestrophin nevű fehérjét kódolja. A felnőttkori forma hátterében a *BEST1* mutációin kívül a *PRPH2* (korábbi nevén *RDS*) gén mutációi állhatnak. Az öröklődő retinadystrophiák genetikai komplexitását jelzi, hogy ennek a génnek az elváltozásai más pattern dystrophiát, vagy autoszomális domináns retinitis pigmentosát is okozhatnak.^{9,10,12}

További domináns macula dystrophiák: Sorsby fundus dystrophia, a pattern dystrophiák csoportja, North Carolina macula dystrophia.² A maculadystrophiák csoportjába tartozik az X-hez kötött recesszíven öröklődő juvenilis retinoschisis (*RS1* gén), mely 5-10 éves kor között manifesztálódó, jelentős látásromlással járó kórkép. A jellegzetes klinikai képhez a hátsó póluson látható küllőszerű rajzolat, a retina rétegeinek szétválása és negatív-jellegű ERG válasz tartoznak.² A juvenilis macula dystrophiák differenciáldiagnosztikájáról bővebben jelen kiadvány dr. Vámos Rita által írt cikkében olvashat.

A **stacioner csap érintettséggel** járó kórképek közé tartoznak a színlátászavarok, melyek hátterében eddig 14 gén szerepét azonosították. Domináns öröklődésű a tritanopia, recesszív öröklődésű a komplett és incomplett achromatopsia, a foveális hypoplasiaval járó achromatopsia, a fundus albipunctatus és az úgynevezett „oligocone trichromacy”. X-hez kötött recesszív öröklődésű a kék csap monokromatizmus (blue cone monochromatism) és a leggyakoribb, vörös-zöld szintévesztéssel járó formák (protanopia/protanomalía, deutanopia/deutanomalía)².

Generalizált fotoreceptor disztrófiák

A harmadik nagy csoportban a **generalizált fotoreceptor degenerációval** járó kórképek szerepelnek. A súlyosabb, nem szindrómás veleszületett generalizált

fotoreceptor *betegségcsoportot* Theodor Leber írta le 1869-ben, ez a Leber-féle congenitális amaurozis (LCA).¹³ További generalizált fotoreceptor érintettséggel járó nem szindrómás kórképek az atrophía gyrata és az X-hez kötött choroideremia (CHM). Szindrómás generalizált fotoreceptor degenerációval járó formák, melyekben 50 gén szerepét írták le: Alagille szindróma, Neuronális lipofuscinosis, Refsum kór, Joubert szindróma, Senior Loken szindróma (*CEP290 gén okozta forma*).²

Az LCA tünetei klasszikus esetben már pár hónapos korban, de mindenképp 1 éves kor előtt fellépnek, jellemző a nehezen reagáló tágabb pupilla, sensoros nystagmus, oculodigitális reflex, hypermetropia. A látásteljesítmény fénylátás vagy alaklátás, később pigmenteltérések (só-bors mintázat) és keratoconus alakulhatnak ki. Az ERG kifejezetten csökkent vagy kioltott csap és pálcska válaszokat detektál.¹⁴

Az 1 éves kor után, de még kisgyermekkorban kezdődő korai súlyos RDk csoportját megkülönbözteti a szakirodalom, ezeket a kórképeket korai életkorban kezdődő retina dystrophiának (early-onset severe retinal dystrophy, EORD) nevezzük. Az LCA és az EORD közötti átmenet folyamatos, ami számos esetben diagnosztikus pontatlansághoz vezet.^{7,14} A veleszületett és gyermekkori RD-k az összes RD esetek kb. 5–7 %-át teszik ki,¹³ míg az LCA-EORD gyakorisága világszerte kb. 1:50–80 000¹⁰, háttérben eddig 21 gén defektusainak szerepét írták le. A magyar LCA-EORD betegek száma hozzávetőleg 125–200 közé tehető.¹⁵

Vitreoretinopathiák

A **vitreoretinopathiák** (VR) csoportjában elsődleges jellemző az üvegtest elfolyósodása és a retina érintettsége, az inkomplett érfejlődés, mely avascularis retinaperifériát, retinaleválást, vérzéseket eredményez; azonban cataracta, látótérelváltozások és kóros ERG is előfordulnak. Háttérben 9 gén szerepét írták le. A nem szindróma asszociált csoportba tartozik a familiáris exsudatív vitreoretinopathia, Wagner kór, hópehely vitreoretinopathia, autoszomális domináns vitreoretinális choroidopathia (ADVIRC), és a recesszív Enhanced-S cone syndrome, mely egy spektrumbetegség és legsúlyosabb formája a Goldmann-Favre kór. Szindrómás formái: Stickler szindróma, Osteoporosis-pseudoglioma szindróma és a Norrie kór. A VR prevalenciája nem ismert, igen ritka kórképek.^{2,16,17}

Összefoglalás

Közleményünk bemutatja a monogénis öröklődő retina és vitreoretinális dystrophiák korszerű felosztását. Az IRD betegségcsoport klinikai variabilitása és genetikai heterogenitása rendkívül nagy, mely korábban megnehezítette a korrekt diagnózis felállítását. A molekuláris genetikai módszerek, többek közt az újgenerációs szekvenálás rohamos fejlődésével elérhetővé vált a genetikai diagnózis lehetősége a

betegek számára. Az IRD genetikai vizsgálatai során a patogén variánsok 60-80%-a fellelhető, amely jó sikerrátának számít a molekuláris genetika területén összevetve más betegségcsoportokkal (pl. mentális retardáció, neurogenetikai betegségek). A patogén mutációk és a betegségek patomechanizmusának ismerete fontos a jövőbeli terápiás lehetőségek szempontjából. A genetikai vizsgálatok előtt minden esetben preteszt, a vizsgálat után a leletátadáskor pedig posztteszt genetikai tanácsadást kell végezni, mely során a beteg megfelelő tájékoztatást kap.

Irodalomjegyzék

1. Nash BM, Wright DC, Grigg RJ, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl Pediatrics*. 2015; 4 (2): 139-163.
2. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(5):335-75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.004.
3. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:157-186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.03.004.
4. Birch DG. Retinitis Pigmentosa in: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principals and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 2nd ed. Cambridge: The MIT Press; 2006:781-794. (Chapter 69)
5. Donders FC: Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges: 2.) Pigmentbildung in der Netzhaut. *Graefes Arch Ophthalmol* 1857; 3: 139-150.
6. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis Pigmentosa. *The Lancet*. 2006; 368: 795-1809.
7. Hamel Ch. Retinitis pigmentosa. *Orphan Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 40 Doi:10.1186/1750-1172-1-40
8. Dryja TP. Molecular Genetics of Oguchi Disease, Fundus Albipunctatus, and Other Forms of Stationary Night Blindness: LVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130 (5): 547-563.
9. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *Br J Ophthalmol*. 2019 doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313278
10. Tsang SH, Sharma T.: Progressive Cone Dystrophy and Cone-Rod Dystrophy (XL, AD, and AR). *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:53-60. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_12.
11. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, Allikmets R.: Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Apr 9:100861. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100861.
12. Varsányi B: Genetika a szemészetben, Szemészet 2014, 151; (4.) 151–166.
13. Leber T. Ueber Retinitis pigmentosa und angeborene Amaurose. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1869; 15:1-25.
14. Traboulsi EI: The Marshall M. Parks memorial lecture: making sense of early onset childhood retinal dystrophies – the clinical phenotype of Leber congenital amaurosis. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 1281-7.
15. Vámos R, Külm M, Szabó V, Ahman A, Lesch B, Schneider M, Varsányi B, Nagy Z.Zs, Németh J, Farkas Á: Leber congenital amaurosis: first genotyped Hungarian patients and report of 2 novel mutations in the CRB1 and CEP290 genes, *Eur J Ophthalmol* 2016; 26(1):78-84, DOI:10.5301/ejo.5000643
16. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye*, 2015 (1):1-14. doi: 10.1038/eye.2014.70.
17. Xiao H, Tong Y, Zhu Y, Peng M.: Familial Exudative Vitreoretinopathy-Related Disease-Causing Genes and Norrin/ β -Catenin Signal Pathway: Structure, Function, and Mutation Spectrums. *J Ophthalmol*. 2019;5782536. doi: 10.1155/2019/5782536.

DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI ÉRDEKESSÉGEK, AVAGY NEM MINDEN JUVENILIS MAKULA DISZTRÓFIA STARGARDT BETEGSÉG

Vámos Rita¹, Varsányi Balázs^{1,2}, Nagy Zoltán Zsolt¹, Szabó Viktória¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest
Igazgató: Prof Nagy Zoltán Zsolt

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Csutak Adrienne

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CHALLENGES OR NOT ALL FORMS OF JUVENILE MACULAR DYSTROPHIES ARE STARGARDT DISEASE

Rita Vámos¹, Balázs Varsányi^{1,2}, Zoltán Zsolt Nagy¹, Viktória Szabó¹

¹Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Zoltán Zsolt Nagy

²University of Pécs Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Adrienne Csutak

Bevezetés

A fiatalkori makula disztrófiák (MD) heterogén betegségcsoport, melyekre kétoldali, szimmetrikus, optikailag nem korrigálható centrális látóélesség csökkenés jellemző. A szemfenéken idővel atrófiás makula elváltozás alakul ki, mely a fotoreceptorokat és a retinális pigmentepithelt (RPE) is érinti.^{1,2}

A legtöbb MD-ban a betegség a makuláris régióra korlátozódik, de bizonyos esetekben a pszichofizikai és elektrofiziológiai elváltozások a retina kiterjedtebb érintettségét mutatják.^{1,2}

A leggyakoribb forma jellegzetes klinikai tüneteit Stargardt német szemorvos írta le 1909-ben (Stargardt féle juvenilis maculopathia).^{1,3}

Annak ellenére, hogy ezen ritka kórképek diagnosztikájában szubjektív és objektív módszerek is szerepelnek, egyes betegeknél a pontos diagnózis nem, vagy csak évek múlva születik meg, az első diagnózist az idő gyakran nem igazolja. A betegség sajnálatos közös jellemzője, hogy jelenleg hatásos terápia nem létezik, azonban nemzetközi kutatócsoportok ezirányban intenzív kutatást végeznek.⁴

Öröklődésmenetük AR, AD, X kromoszóma-hoz kötött is lehet, az ezidáig azonosított főbb kóroki gének a következők: *ABCA4* (korábban *ABCR*), *ELOVL4*, *PROM1*, *VMD2*, *PRPH2* (korábban *periferin/RDS*), *TIMP3*, *RS1*.⁴

A klinikai tünetek fellépésének ideje különböző, leggyakrabban a korai gyermekkor, illetve a 20-as évek eleje.^{1,4,5} A tünetek progressziójának üteme és a retina érintettsége is széles skálán mozog, egészen a diffúz csap-pálcika érintettségig (cone-rod dystrophy, CORD).²

Autoszomális recesszív (AR) öröklődésű (ABCA4 gén asszociált) makula és retina disztrófiák

Az *ABCA4* gén mutációit nemcsak Stargardt (STGD1) típusú MD-kban és fundus flavimaculatusban (FFM), hanem retinitis pigmentosában (RP) és CORD-ban is kimutatták.^{1,3,6} Az öröklődésmenet minden esetben AR.

Az AR Stargardt-betegség (klasszikus forma, STGD1) hátterében az *ABCA4* gén mutációját 1997-ben igazolta először Allikmets és munkacsoportja.⁷ Jelen tudásunk szerint az AR-STGD fenotípusért döntően az *ABCA4* gén mutációi felelősek.^{1,7} Az *ABCA4* fehérje az ún. ATP binding cassette transporter szupercsalád tagja. A klinikai tünetek kezdete összefügg az *ABCA4* mutáns variánsok súlyosságával: a gyerekkori kezdet inkább súlyosabb, nonsense variánsokkal, míg a felnőttkori kezdetű kórképek inkább missense mutációk esetében figyelhetők meg.^{1,8}

1. AR Stargardt makula disztrófia (STGD1)

A STGD1 típus relatív gyakori a monogén ritka betegségek között. Előfordulása 1: 10000 körüli.^{1,3,5}

Az első tünet általában a nem korrigálható látóélesség, mely legtöbbször az első-második életévtizedben jelentkezik. A centrális látás minősége a fovea érintettségétől, illetve megkíméltségétől függően változó, felnőtt korban általában $V=0,05-0,1$ közötti.^{1,3}

Klasszikus esetben a szemfenéken jellemző a sárgás foltok (lipofuscin depozitumok) megjelenése az RPE szintjében, mely annak károsodását okozza. A kezdeti atrófia általában juxtafoveálisan látható, elkerüli a foveát, azonban később centrális makula atrófia is kialakul.^{2,9} A lipofuscin RPE-ban való felhalmozódása következményes fotoreceptor degenerációval jár.

A betegség klinikailag heterogén, a spektrum egyik végén a látóélesség csökkenése már korai életkorban kezdődik, később súlyos makuláris atrófia alakul ki, generalizált retina diszfunkcióval, ezesetben már az AR-CORD diagnózis is felmerül. Más esetekben a tünetek enyhébbek, a látáscsökkenés kisebb fokú és később kezdődik. Ezen fenotípusos heterogenitás összefügg az *ABCA4* génmutációk súlyosságával.^{1,5,9}

Egy adott beteg klinikai értékelését tovább nehezíti, hogy hasonló fenotípus más gén mutációja esetén is gyakori, ezért a klinikai értékelés nem mindig ad egyértelmű diagnosztikus evidenciát.⁹

2. *Fundus flavimaculatus (FFM)*

Szintén AR módon öröklődő *ABCA4* génhez asszociált kórkép. Prevalenciája (1:10000) és kezdetének ideje (8–14 év) megegyezik az STGD1 betegségével. A funduson a közepperiférián nem teljesen élesszélű sárgás foltok láthatóak, előfordulhat makuláris érintettséggel vagy anélkül. A látóélesség általában előrehaladott életkorig jó.³

Vizsgáló módszerek

Szemfenéki színes fotó

Dokumentálható, hogy fokális hátsó pólus vagy diffúz érintettség áll-e fenn. Meghatározható vele a chorioretinális atrófia és a pigmentegyenetlenség mértéke.

Színlátás vizsgálata

Egyes AR-STGD betegekben kimutatható diszkromatopszia, másokban nem. Kifejezett színlátászavar esetében felmerül a CORD diagnózisa.⁴

Ganzfeld elektroretinográfia (Gf-ERG)

STGD fenotípusú betegekben a hasonló funduskép mellett segít eldönteni, milyen fokú retina érintettség áll fenn. Eszerint 3 csoport különböztethető meg.^{1,9}

1. *csoport*: Az enyhébb fenotípusú STGD1 esetekben a Gf-ERG-val **normális fotópikus és szkotópikus** válaszok vezethetők el, a fotoreceptor funkció diffúz módon nem érintett.
2. *csoport*: különböző fokban **abnormális fotópikus** válasz (csap diszfunkció), a szkotópikus válaszok normálisak.
3. *csoport*: a **fotópikus és szkotópikus válaszok** is abnormálisak, mely diffúz csap és pálcika funkciózavart igazol. A legsúlyosabb forma, melyben diffúz retinaérintettség is fennáll.

Optikai koherencia tomográfia (OCT)

A nagy felbontású OCT képek alapján a fovea megkíméltsége vagy érintettsége (az ellipszoid zóna és a RPE megléte vagy hiánya) már az enyhe klinikai tünetek megjelenésekor kimutatható akár korai gyermekkorban.⁹ A későbbi stádiumokban az atrófia mértéke pontosan követhető.²

Fluorescein angiográfia (FLAG)

Az AR-Stargardt betegségben gyakori az ún. „dark chorioidea” jelenség, melynek oka a lipofuscin diffúz felhalmozódása a RPE-ban.

Fundus autofluorescencia (FAF)

A RPE funkcionális károsodása és annak progressziója jól követhető ezzel a noninvazív képalkotó módszerrel, mely az esetleges terápiás eljárások hatékonyságának vizsgálatokor is jól használható.

Autoszomális Domináns (AD) makula disztrófiák

1. AD Stargardtszerű makula disztrófiák

A szemfenéki kép nagyon hasonló, mint a STGD1-ben (klasszikus AR Stargardt disztrófia), ez alapján a két kórkép (AR és AD) egymástól nem különíthető el.

A klinikai lefolyás azonban enyhébb és a látóélesség is jobb, általában 0,1–1,0 közötti. ERG eltérés vagy EOG eltérés nincs. A „dark choroidea” nem jellemző, ellentétben az AR formával.^{1,10} Az AD Stargardtszerű MD-k háttérében 2 gén, az *ELOVL4* (STGD3) és a *PRPH2* (STGD4) mutációit találták.⁴ Fontos a családfaelemzés az öröklődésmenet meghatározásához.

2. BEST-féle vitelliform betegség

Korai gyermekkorban vagy a késői teenager korban kezdődik, a jellegzetes funduskép alapján (kétoldali, solid vitelliform lézió a foveában) a diagnózis általában nem nehéz.^{1,2,10} Atrófia csak az 5. életévétizedben jellemző, a látóélesség sokáig jó.⁴ A betegség háttérében leggyakrabban a *BEST1* gén (korábbi elnevezése *VMD2*) mutációi állnak.

3. Pattern disztrófiák

Heterogén betegségcsoport, melyre jellemző a RPE szintjében a granuláris vagy retikuláris mintázatú, különböző mennyiségű, esetenként sárgás-narancsszínű vagy pigmentdepozitum.^{1,2,4,11}

A klinikai tünetek gyakran csak a 4 vagy 5. életévétizedben kezdődnek, enyhe centrális látásromlással. Leggyakrabban a *PRPH2* gén mutációját találták a háttérben.^{1,4} A tünetek késői kezdete miatt néha inkább az AMD-től való elkülönítése okoz problémát.¹²

4. Sorsby-féle disztrófia

Jellemzően kétoldali centrális látásomlással az 5. életévétizedben kezdődik. A szemfenéken szürkéssárga drusenszerű depozitumok láthatók. Mutációkat a *TIMP3* (tissue inhibitor of metalloprotease 3) génben találtak.²

X-kromoszómához kötött makula disztrófia

X-kromoszómához kötött retinoschisis

Fiúkban fordul elő, a fellépés ideje szintén az 1–2. életévtized, azonban az öröklődésmenet, a szemfenéki kép és a jellegzetes OCT kép alapján a diagnózis felállítása általában nem okoz nehézséget: a külső és belső retina rétegek szétválása jól látható. A látóélesség $V=0.3-0.8$ körüli, általában csak a felnőttkorban romlik, ennek oka szintén a makula atrófiája.² A jellegzetes negatív hullámformájú Gf-ERG jól mutatja a külső és belső retina funkcionális szétválását.

Diagnózis és differenciál diagnózis

A nagyobb diagnosztikus kihívás az AR módon öröklődő, illetve sporadikus esetekben áll fenn. Míg az OCT a retina aktuális morfológiájáról ad információt, addig az elektrofiziológiai vizsgálat segítségével elkülöníthető a diffúz csap-érintettségű CORD a STGD1 betegségtől, valamint a Gf-ERG prognosztikai jelentőséggel is bír: STGD1 beteg gyermekben talált ép Gf-ERG esetén 80% annak a valószínűsége, hogy 10 éven belül nem alakul ki jelentős látóélesség csökkenés.^{3,13}

Az **AR öröklődésmenetű CORD** szintén az *ABCA4* génhez köthető. Progreszív, diffúz retina degenerációval jár, predomináló korai tünet a centrális látás csökkenése, azonban kifejezett a fotoaverzió és a diszkromatopszia is.^{14,15,17} A látásprognózis hosszútávon sokkal rosszabb, mint a STGD1-ben: esetenként legális vakság is kialakulhat.^{3,14} A CORD prevalenciája azonban sokkal ritkább (1:40000).¹⁴

A *szemfenéki képen* retinális pigmentdepozitumok láthatók, melyek leginkább a makulára lokalizálódnak, ezért elsősre, illetve korai stádiumban makuláris kórkép gyanúját veti fel. Később a makuláris dominanciájú diffúz retinális érintettség, a kiterjedt atrófia egyre nyilvánvalóbb.¹⁴

A korai stádiumú CORD és a MD egymástól való eldifferenciálása nem mindig egyértelmű, néha az idő, vagyis a progresszió megléte vagy hiánya ad végleges választ.^{14,15}

A *Gf-ERGN* a diffúz retinális érintettségnek megfelelően a fotopikus válaszok korábban, majd a szkotopikus válaszok is csökkennek, végül kioltottá válnak.¹⁵

Genetika

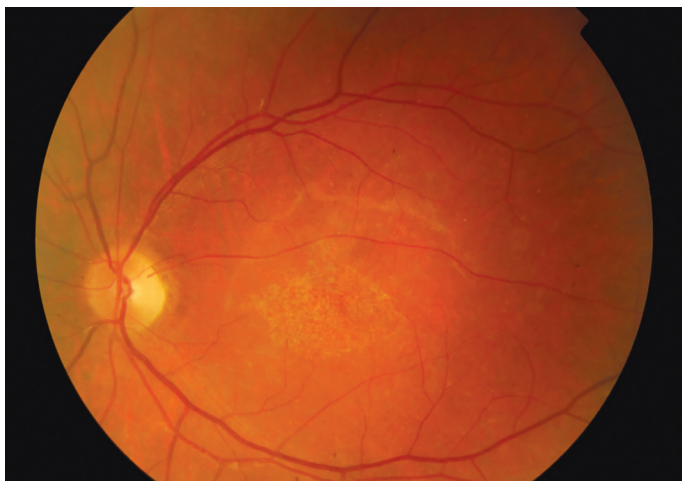
Az *ABCA4* gén az 1 kromoszómán található, az általa kódolt fehérje egy transzmembrán protein, mely mindkét típusú fotoreceptor külső szegmentjében, illetve részben a RPE sejtekben helyezkedik el. Mutációi nem csak STGD1 makula disztrófiát, hanem csap disztrófiát (COD), csap-pálcika disztrófiát (CORD) és pálcika-csap disztrófiát (RP) is okozhatnak. Az *ABCA4* gén az AR-CORD-ok 30-60 %-áért felelős.¹⁴

Az öröklődésmenet minden esetben AR. A STGD1 fenotípus esetén kb. 15%-ban nem ismert a genetikai háttér.⁹ Az ABCA4 mutációk típusa és kombinációja bizonyos fokú korrelációt mutat a fenotípus súlyosságával, vagyis a fellépés kezdete és a fotoreceptor diszfunkció mértékével.¹⁶ Michaelides és munkatársai homozigóta null mutációk esetében súlyos fenotípusú AR-RP-t, moderált missense mutáció + null mutáció kombinációjakor AR-CORD-ot és két missense mutáció esetében STGD/FFM fenotípust találtak.^{1,17}

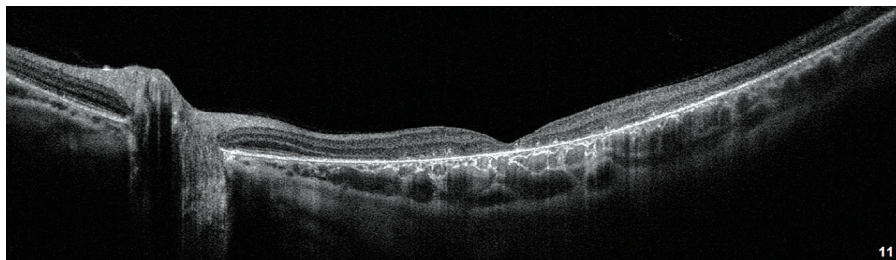
Az AR-CORD diagnózisa a klinikai tüneteken, a szemfenéki képen és a Gf-ERG vizsgálatok eredményén alapul. A molekuláris genetikai vizsgálat jelenleg még nem számít rutin vizsgálómódszernek.¹⁴

Esetbemutatások

1. beteg: 20 éves férfi, látása 9 éves korától romlik mindkét szemén, látóélessége korrigálva 0.2–0.3 mindkét oldalon. Színlátászavara, fotoaverziója nincs. 17 éves korában közeli látása Cs. X./Cs.X., olvasni digitális nagyítóval (Zoomax Capture) ki-elégítően tud. A szemfenéken ép papilla és érviszonyok mellett a makulától temporálisan és az érárkádon kívül is diffúz, csoportos apró, sárgás depozitumok (FFM), a hátsó póluson relatív élesszélű, egy papillányi területen diszkrét sárgás mintázat, szélénél 1-1 apró pigmentrög látható. A makuláris elváltozás az évek során progresszív, a hátsó póluson kb. másfél papillányi területen belül világos színű szemcsézettség jelent meg. **(1. ábra)** A nagy felbontású OCT felvételen (OptoVue Raster) ennek megfelelően a külső retina rétegek nem ábrázolódnak **(2. ábra)**.



1. ábra: 1. beteg, 20 éves férfi. Stargardt macula disztrófia. A hátsó póluson kb. másfél papillányi élesszélű, sárgás szemcsézettség látható.



2. ábra: 1. beteg nagy felbontású OCT képe. A fovealis behúzottság megtartott, asszimmetrikus, temporálisan a foveális és perifoveális macula vastagsága csökkent. A külső retinaszerkezete felbomlott, ellipsoid réteg nem ábrázolódik.

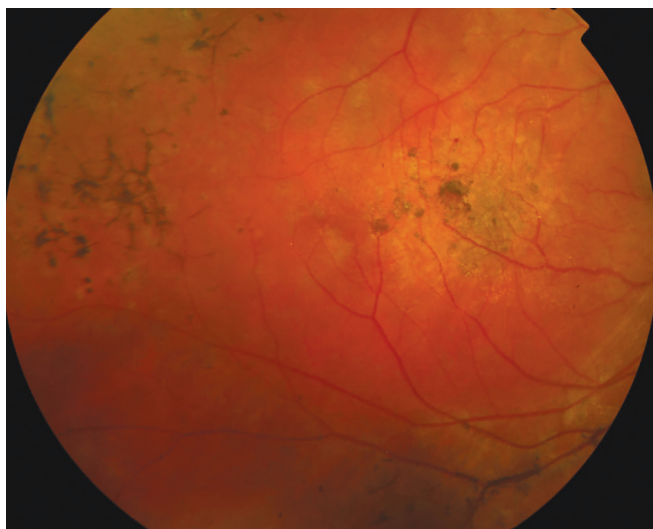
A Gf-ERG vizsgálat során a fotopikus válasz kismértékű csökkenését találtuk. A diagnózis a szemfenéki kép, a relatív stabil látóélesség, valamint a fotoaverzió hiánya és ép színlátás mellett: Stargardt makula disztrófia.

2. beteg: 27 éves férfi, családjában nem ismert szemészeti betegség. 6 éves korától állt rendszeres szemészeti gondozás alatt, látása kisiskolás korától romlik. Diagnózisa konzekvensen „Stargardt macula disztrófia” volt. 5 éves korában ismert volt fényérzékenysége, 15 éves korában látóélessége mindkét szemén 4 mou, 20 éves korában mindkét szemén 1 mou, üveg nem javít. 11 éves korában a szemfenékén ép papilla és érviszonyok mellett a makulában kb. papillányi, kerek, világosabb atrófiás terület, melyben 1-1 pigmentrög van, a papilla alatt az alsó temporális érághoz közel már 1-1 csontsejtjellegű pigmentkicsapódás látható. **(3. ábra)** A szemfenéki kép 27 éves korára nagyfokban változott, a makuláris pigmentrögök és az atrófia is fokozódott, a papilla halványabb lett, a középperiférián már kiterjedtebb csontsejtjellegű pigmentkicsapódás is van, mely mutatja, hogy diffúz retinaérintettség áll fenn. **(4. ábra)** Gf-ERG vizsgálata már 11 évesen kioltott fotopikus és nagyfokban csökkent szkotopikus válaszokat mutatott. Diagnózis: csap-pálcika disztrófia (CORD). A pontos diagnózis a korai funduskép alapján korábban nem volt felállítható.

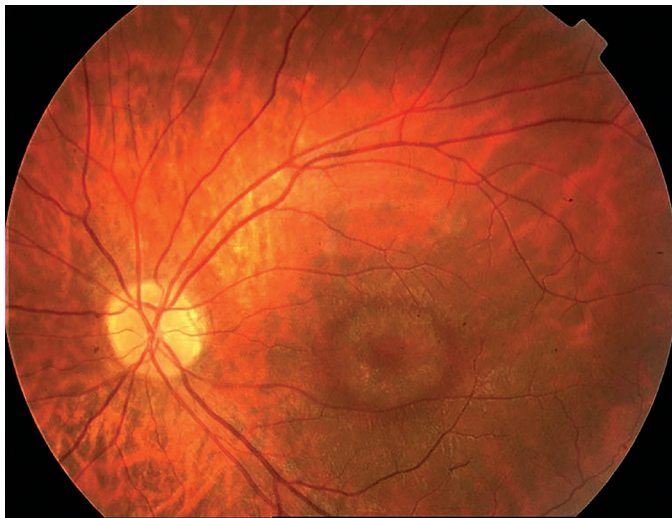
3. beteg: 31 éves férfi, családjában hasonló szembetegség nem ismert. Óvodás korától rossz a látóélessége, 10 évesen korrigálva 0,5 / 0,6, majd 31 éves korában excentrikusan 0,1 / 0,15. Színlátászavarát szubjektíven megéli. A szemfenékén ép papillák és erek láthatók. A hátsó póluson a papillánál csak kismértékben nagyobb kerek területen gyűrű alakban finom atrófia látható, (ún. ökörszem makulopátia). **(5. ábra)** A periférián diffúz érintettségre utaló elváltozás nincs. A Gf-ERG csökkent pálcika és csaknem kioltott fotopikus válaszokat regisztrált. A nagy felbontású OCT képeken, az egész makuláris régióban, de peri- és parafoveálisan kifejezettebben a teljes retina elvékonyodása és a külső retina rétegek eltűnése figyelhető meg **(6. ábra, OCT kép)**. A diagnózis: csap-pálcika disztrófia (CORD).



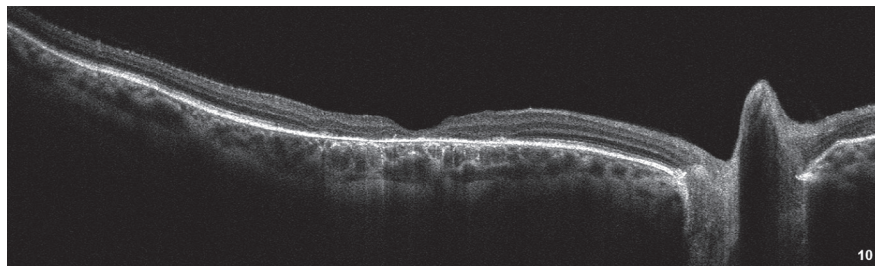
3. ábra: 2.beteg, jobb szem, 15 éves korában. Csap-pálcika disztrofia. A hátsó póluson kb. két papillányi relatív élesszélű atrófiás terület, melyben fokális hiperpigmentáció látható. A papilla alatt, az alsó temporalis vénaághoz közel szintén kisebb pigmentfoltok helyezkednek el.



4.ábra: 2. beteg jobb szeme 27 éves korában. Csap-pálcika disztrofia. A hátsó pólus atrófiás elváltozása kiterjedtebb, a pigmentrögök száma fokozódott. Az alsó temporális vénán pigmentáció jelent meg. A középperiférián összefüggő intraretinális hiperpigmentáció látható mérsékelt atrófiás környezetben



5. ábra: 3. beteg (31 éves). A szemfenéki képén ökörszem makulopátia: a makulában világos atrófiás gyűrű, a periféria nem mutat elváltozást. Csap-pálcika disztrófia, amely diagnózis kizárólag a szemfenéki kép alapján nem állítható fel.



6. ábra: 3. beteg, nagy felbontású OCT kép. Kiszélesedett foveális behúződás, a centrális makula területén a külső retina 3 hiperdenz rétege nem ábrázolódik, atrófia jelei.

4. beteg: 30 éves férfi. 4 éves korától romlik a látása mindkét szemén, családjában hasonló szembetegség nem ismert. 30 éves koráig diagnózisa nem született, „lezajlott gyulladás” is felmerült. Látóélessége jobb szemén 5 mou, bal szemén 2 mou, üveg nem javít. A szemfenéken mérsékeltén halványabb papillákat, a hátsó póluson kiterjedt, a periféria elé nem élesen határolt choriocapilláris és RPE atrófia, valamint csoportosan elhelyezkedő, de nem csak a hátsó pólusra terjedő pigmentkicsapódások láthatóak. Az elváltozások az árkádon kívül is megjelentek. **(7. ábra)** A Gf-ERG csaknem kioltott fotopikus és nagyfokban csökkent szkotopikus válaszokat mutatott. Diagnózis: csap-pálcika disztrófia (CORD)



7. ábra: 4. beteg, jobb szem (30 éves). Csap-pálcika disztrófia. Mérsékelten halványabb látóidegfő, a hátsó póluson kiterjedt, a periféria felé nem határolt choriocapilláris és PE atrófia, számos szabálytalan alakú hiperpigmentált folt. Az atrófiás léziók az érárkádok kívül is láthatóak.



8. ábra: 5. beteg, jobb szem (31 éves). Stargardt makula disztrófia fundus flavimaculatussal. A makulában fokozott szemcsézettség, egyértelmű sárgás depozitum nincs. Fundusszerte életlen szélű, részben összefolyó sárgás depozitumok.

5. beteg: 31 éves nő, látóélessége 15 éves korában kezdett el romlani, 17 évesen legjobb látása korrekcióval 0,1 mindkét szemén, mely 27 éves korában 0,08, kiskorban tovább romlott. Családi anamnézise szemészeti szempontból negatív. Szemfenéki képen ép papillákat, normális lefutású és tágasságú érrendszert találtunk. A makulában kb. papillányi, élesszélű, a középperiférián elszórtan sárgás depozitumok. a periférián pigmentzavar nem látható. **(8. ábra)** Gf-ERG mind a szkotopikus, mind a fotopikus válaszokat épnek találta. Diagnózis: a típusos szemfenéki kép, a látóélesség és a diffúz retina funkció épsége alapján Stargardt macula disztrófia fundus flavimaculatussal.

Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának beteganyagából a fenti, éveken át követett, sporadikusan előforduló fiatalkori makuláris disztrófiás betegek bemutatásával a klinikai kép sokféleségére és a differenciáldiagnosztika nehézségeire szeretnénk rávilágítani. A bemutatott öt beteg klasszikus Stargardt makula disztrófiában, illetve AR-CORD-ban szenved, adataikból kitűnik, hogy a klasszikus Stargardt disztrófia esetén a kezdeti látóélesség jobb és hosszútávon nem, vagy csak alig romlik, míg a CORD betegek kezdeti látóélessége is csökkent és gyorsabb a progresszió. Figyelemre méltó, hogy a CORD betegek mindegyikénél volt diszkromatopsiás panasz és/vagy fotoaverzió, míg a STGD1 betegek panasza lényegében a látóélesség csökkenése. A szemfenéki kép a kezdődő CORD esetében, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, nagyon hasonló lehet a STGD1-hez, ez esetben a diagnózist csak a Gf-ERG alapján lehetett felállítani. (3. beteg) A 2. beteg esetében, ha a korai szemfenéki kép nem is, de az intenzív fénykerülés már jelezte a diffúz csapdiszfunkciót. Ezen időszakban Gf-ERG nem történt, csak a gyorsan romló látóélesség és az előrehaladott állapotban kiterjedt szemfenéki atrófia mutatott rá, hogy a kórkép nem Stargardt disztrófia. Jelen betegek eredményei rámutatnak a korai szubjektív tünetek és a Gf-ERG fontosságára pontos klinikai diagnózis felállításában.

Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben a makula disztrófiákról való ismeretek, elsősorban a genetikai vizsgálat módszerek és a nagy felbontású OCT készülékek fejlődésének köszönhetően nagyfokban bővültek. Lehetővé vált a pontosabb, illetve korai stádiumban történő diagnózis és a pontos stádiumkövetés. A szemfenéki kép vizsgálata mellett alapvető a Gf-ERG elvégzése is, mely fontos eszköz a jelentősen rosszabb prognózisú diffúz CORD-tól való elkülönítésben. A fenotípus pontos leírása, főleg sporadikus előfordulás esetén nagyon fontos. Egyes betegekben definitív diagnózis felállítása csak évek múltán, a progresszió megfigyelésével lehetséges.

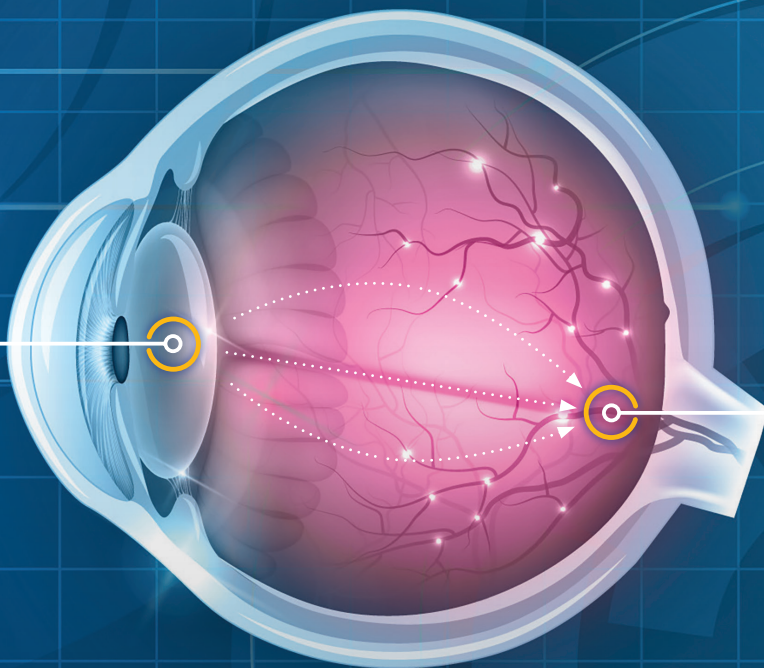
Irodalom

1. Michaelides M., Hunt DM, Moore AT. The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet*, 2003, 40, 641-650.
2. Rahman N, Georgiou M, Khan K.N, Michelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options *Br J Ophthalmol* 2019, O, 1-10. / doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315086
3. Birch D. Stargardt Disease in: Heckenlively JR, Arden GB, Nussenwitz S Editors. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd Ed. MIT Press: Cambridge. MA: 2006. 727-733.
4. Liutkevicienė R, Lesauskaitė V, Asmonienė V et al: Inherited macular dystrophies and differential diagnostics *Medicina (Kaunas)* 2012, 48 (9): 485-495
5. Weleber RG: Stargardt's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1994, 112 (6), 752-49.
6. Cremers FP, van de Pol DJ, von Drijel M et al: Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice-site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 1998, 7, 355-62.
7. Allikmets R, Singh N, Sun H et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15: 236-246.
8. Burke TL, Tsang SH: Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations. *Ophthalmic Genet*. 2011; 32: 165-174.
9. Nassisi M, Mohand-Said S, Andrieu C, Antonio A, Condroyer Ch, Mejacase C. et al. Prevalence of ABCA4 Deep-Intronic Variants and Related Phenotype in A Unsolved „One-Hit” Cohort with Stargardt Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5053
10. Donoso L.A, Edwards AO, Forst EA et al.: Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 149—63.
11. Marmor MF. *Pattern Dystrophies* in: Heckenlively JR, Arden GB, Nussenwitz S Editors. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. 2nd Ed. MIT Press: Cambridge. MA: 2006. 757-61.
12. Naash MI. The role of RDS in outer segment morphogenesis and human retinal disease. *Ophthalmic Genet* 2006; 27: 117-22.
13. Fujinami K, Lois N, Davidson AE et al: A longitudinal study of Stargardt disease: clinical, and electrophysiologic assessment, progression and genotype correlations. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 1075-88.
14. Hamel Ch. P: Cone rod dystrophies, *Orphan J of Rare Diseases* 2007; 2: 7.
15. Rozet JM, Gerber S, Souied E, Ducroq D, Perrault I, Ghazi I, Soubrane G, Coscas G et al. The ABCR gene: a major disease gene in macular and peripheral retinal degenerations with onset from early childhood to the elderly. *Mol Genet Metab* 1999; 68 (2): 310-315.
16. Gerth C, Andrassi-Darida M, Bock M et al. Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy / fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2002; 240: 628-38.
17. Briggs CE, Rucinski D, Rosenfeld PJ, Hirose T, Berson EL, Dryja TP: Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2001; 42 (10): 2229-2236.

Nevanac®

1 mg/ml szuszpenziós
szemcsepp

SZÜRKEHÁLYOG MŰTÉTEL
ÖSSZEFÜGGŐ **POSZTOPERATÍV**
FÁJDALOM ÉS GYULLADÁS
MEGELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE¹



POSZTOPERATÍV
MAKULA ÖDÉMA MEGELŐZÉSÉRE
DIABÉTESZES BETEGEKNÉL
SZÜRKEHÁLYOG MŰTÉT UTÁN¹

Irodalom:
1. Nevanac alkalmazási előírás 2018. augusztus 23.

Amennyiben termékünkkel kapcsolatban mellékhatás lépne fel, kérjük, hogy azt késedelem nélkül az alábbi e-mail címre jelentse be: safety.phhubu@novartis.com

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon.

OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal:
www.ogyei.gov.hu; ADATBAZISOK, NYILVANTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; Nevanac; a „KERESÉS INDÍTÁSA”.  ikon vagy Kísérőiratok hiperlinkre történő kattintás.



GÉNTERÁPIÁS KLINIKAI TANULMÁNYOK AZ ÖRÖKLŐDŐ SZEMÉSZETI KÓRKÉPEKBEN

Varsányi Balázs¹, Vámos Rita², Lesch Balázs², Nagy Zoltán Zsolt², Szabó Viktória²

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Csutak Adrienne

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

Igazgató: Prof Nagy Zoltán Zsolt

CLINICAL TRIALS WITH GENETIC THERAPY FOR INHERITED RETINAL DISEASES

Balázs Varsányi¹, Rita Vámos, Balázs Lesch², Zoltán Zsolt Nagy², Viktória Szabó²

¹University of Pécs Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Adrienne Csutak

²Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Budapest

Director: Zoltán Zsolt Nagy

Bevezetés

A 2000-es évek elején, a Human Genom Project (Hugo) eredményeképp ismertté vált a teljes emberi genom.¹ Ez hatalmas lökést adott a molekuláris genetikai vizsgálatoknak, így számos öröklődő betegség genetikai háttere vált ismertté: exponenciálisan nőtt a betegségeket okozó beazonosított gének száma, gén-gén interakciókra derült fény, megismertünk sok génexpressziót szabályozó folyamatot és jelátviteli útvonalat. Az öröklődő betegségek jórészt klasszikusan gyógyíthatatlan betegségként tartjuk számon, a genetikai háttér alapos ismerete azonban máigval hozta a sikeres génterápia – korábbiaknál jóval megalapozottabb – reményét.

A szemészeti örökletes betegségek génterápiás kezelése számos előnnyel bír más szervek betegségeivel szemben: a szem immunprivilegizált, viszonylag kis szerv, jól hozzáférhető és természetes barrierekkel rendelkezik.² A módosított DNS-t tartalmazó vektorokat könnyen a célsejtekhez közel tudjuk juttatni, nincs szükség szisztemás alkalmazásra, így kevesebb vektorra van szükség és kisebb az általános mellékhatások kockázata is. A szemészeti mikroszkópokkal, képalkotó berendezésekkel

ráadásul „saját szemünkkel” tudjuk ellenőrizni a sikeres célbajuttatást vagy akár a bejuttatott gén expresszióját is.³ Az immunrendszertől részben elzárt intraoculáris térben történő alkalmazás csökkenti a természetes immunreakciók kockázatát és súlyosságát is.² Az új terápiás lehetőségek törzskönyvezéséhez szükséges klinikai tanulmányoknál pedig az általában kétoldali betegség kezelése során az egyik szem lehet a kezelt, míg a másik akár természetes kontrollként szolgálhat.³

Az örökletes (szem)betegségek génszintű kezelésének több módja is lehetséges. Jelen közlemény a jelenleg futó, tervezett, vagy a közelmúltban befejezett génterápiás klinikai tanulmányokkal foglalkozik. Ezek száma havonta változik, újabb és újabb vizsgálatok indulnak a világban, és az indikációk köre is változik. Ezért is (lenne) fontos az öröklődő szemészeti kórképekben szenvedők genetikai vizsgálata, azaz genotipizálása, mert ismert genetikai háttérrel könnyebben bekerülhetnek a betegek egy-egy klinikai vizsgálatba.

A génterápiás kezeléseknél fontos tényező, hogy a betegség mely gént érinti: lényeges, hogy a gén mely sejtekben expresszálódik (mely sejtípus „érintett”) illetve, hogy az adott gén mekkora. A jelenlegi szemészeti génterápiás kutatások közép-pontjában az öröklődő retinadisztrofiák (inherited retinal diseases/dystrophies, IRD) állnak. Ebben a klinikailag és genetikailag is heterogén betegségcsoportban általában a retina külső sejtjei – retinális pigmenthám (RPE), fotoreceptorok (PR) – érintettek. A génterápiás eszköz (módosított DNS szakasz, vírusvektorok,...) bejuttatása általában vitrektomia során subretinális injekció formájában történik.⁴ Ez, bár nem rutinszerűen alkalmazott eljárás, de egy gyakorlott vitreoretinális sebész számára viszonylag „egyszerű” beavatkozás. Azonban az injekcióval bejuttatott anyag annyira specifikus, molekuláris genetikai háttérrel igénylő, hogy viszonylag kevés centrumban folynak ilyen klinikai vizsgálatok. Fontos az is, hogy a kezelni kívánt sejtek még életben legyenek a kezelés időpontjában.⁵

A gén mérete alapvetően befolyásolja az alkalmazható vírusvektorokat: a legtöbb kutatásban alkalmazott adeno-asszociált vírus (AAV) maximum 5 kb hosszúságú DNS-t szakaszt képes célba juttatni, lentivírus (LV) alkalmazásával 8 kb, míg adenovírus (Ad) segítségével 36 kb-nyi DNS szállítható. Az eddigi tapasztalatok alapján az AAV alkalmazása bizonyult a leghatékonyabbnak, azonban csak viszonylag kis gének esetében működik. Nagyobb gének esetében szóba jön a dual-AAV alkalmazása, amikor a bejuttatni kívánt gén több darabban jut el a sejtekhez, és a sejtmagban kapcsolódik össze, vagy más (LV, Ad) vírus-vektor, esetleg nem-virális módszer használata szükséges.^{6,7,8} Ilyen lehet az úgynevezett antisense oligonukleotidok (AON), vagy polietilén-glikol nanorészecskébe csomagolt DNS alkalmazása.^{9,10}

Az öröklődő szembetegségek jellemzően ritka kórképek. Ezeket gyakran nevezik „árva” betegségeknek (orphan disease), a kezelésükre kifejlesztett gyógyszereket pedig orphan drug-nak. Az ilyen gyógyszerek drágák, hiszen a kifejlesztés költségét jóval kevesebb beteg kezelése során kell kigazdálkodni. Ezen szereket engedélyeztetési folyamata is speciális, érthető módon kevesebb beteg bevonásával járó klinikai

vizsgálatok is elegendőek. Ezáltal csökkenthetők a költségek, így végső soron a gyógyszer ára is. A génterápiás kezelések azonban így is több százezer dollárba, vagyis több százmillió forintba kerülnek.

Az első humán génterápiás klinikai vizsgálat szemészeti kórképben az autoszomális recesszív módon öröklődő Leber congenitalis amaurosis (LCA) RPE65 gén mutációi okozta formájában (LCA2) történt 2004-ben.¹¹ Ezt több II, III. fázisú vizsgálat követte, a kezelések biztonságosságának, majd hatékonyságának ellenőrzésére.^{12,13} Ezek eredménye, hogy 2017. decemberében az amerikai (FDA), majd 2018. szeptemberében az európai gyógyszerügynökség (EMA) engedélyezte a Luxturna (R) (voretigene neparvovec-rzyl) nevű készítményt. Ez az AAV2 vektorba ültetett RPE65 gén DNS-ét tartalmazó szer az első, örökletes retinadisztrófia kezelésére alkalmas törzskönyvezett gyógyszer.¹⁴ A meglehetősen drága kezelés feltétele, hogy a beteg DNS-ében molekuláris genetikai vizsgálat igazolja az RPE65 gén biállélikus mutációját.

Az orvosok, kutatók, a gyógyszeripar és főleg a betegek reményei szerint az „első fecskét” több is követi, remélhetőleg minél hamarabb. A fentebb leírtak alapján azok a betegségek vannak előnyben (vagyis azok esetében várható mielőbbi humán alkalmazás), melyeket viszonylag kis gének mutációi okoznak, nem jár az érintett sejtek strukturális károsodásával és jól elérhetőek a külső DNS számára. Ilyen az RPE65 okozta LCA2 mellett az achromatopsia, a choroideremia, bizonyos retinitis pigmentosa (RP) formák, a juvenilis X kromoszómához kötött retinoschisis (XLRs), az Usher-szindróma egyes típusai. Az örökletes betegségek mellett génterápiás kezelésekkal próbálkoznak egyéb kórképekben is: például nedves AMD-ben a külső, intravitreális injekcióban bejuttatott antitestek helyett a retina génmódosított sejtjeivel „termeltetik” az anti-VEGF molekulát.

Klinikai tanulmányok tervezésének egyik sarkalatos pontja a végpontok, vagyis az eredményességet bizonyító paraméterek meghatározása. Szemészetben gyakran a látólességet (BCVA), vagy az OCT-vel mért retinavastagságot alkalmazzuk elsődleges végpontként. Öröklődő retinadisztrófiákban azonban a beteg gyakran olyan rossz látóélességgel bír, hogy a klasszikus vizsgálómódszerek (ETDRS tábla) nem megfelelőek. Az ilyen klinikai vizsgálatokban speciális látóélesség teszteket (low-luminance visual acuity, LLVA), objektív funkcionális módszereket (ERG, VEP), vagy komplex mozgási feladatsort (multi-luminance Mobility Test, MLMT) szoktak végpontként választani.¹⁵

A klinikai vizsgálatokat nyilvántartó clinicaltrials.gov weboldalon számos paraméter szerint kereshetünk a jelenleg folyó vagy korábbi vizsgálatokra. 2019. áprilisában Trapani és Auricchio közleménye alapján 9 indikációban (achromatopsia, choroideremia, LCA, LHON, időskori makuladegeneráció, retinitis pigmentosa, Stargardt-betegség, Usher szindróma, XLRs) összesen 63, jellemzően I-II. fázisú vizsgálat folyt örökletes retinadisztrófiák kezelése kapcsán. Jelen közlemény írásakor ugyanazon keresőszavakra az oldal 70 találatot jelezett.⁶ Az indikációk lényegében nem változtak.

Betegség	Gén (öröklődés- menet)	Terápia típusa	Fázis	Vizsgálat helyszíne	Szponzor	NCT azonosító clinicaltrials. gov
Leber Congenitalis Amaurosis (LCA)	RPE65 (AR)	AAV	III	USA	Spark	NCT00999609, NCT00516477
	RPE65 (AR)	AAV	I/II	UK	MeiraGTx	NCT02946879
	CEP290 (AR)	AON	II/III	USA, Kanada, Belgium, Hollandia, Németország, Franciaország	ProQR	NCT03913143
Retinitis pigmentosa (RP)	RPGR (XL)	AAV	I/II/III	USA	AGTC	NCT03316560
		AAV	II/III	USA, UK	NightstaRx	NCT03116113
		AAV	II/III	UK	MeiraGTx	NCT04312672
	RLBP1 (AR)	AAV	I/II	Svédország	Novartis	NCT03374657
	PDE6B (AR)	AAV	I/II	Franciaország	Horama S.A.	NCT03328130
	MERTK (AR)	AAV	I/II	Szaúd-Arábia		
	RHO (AD)	AON	I/II	USA	ProQR	NCT04123626
Usher szindróma	USH2A	AON	I/II	USA, Kanada, Belgium, Francia.		NCT03780257
Achromatopsia	CNGA3	AAV	I/II	USA, UK	MeiraGTx	NCT03758404
	CNGA3/ CNGB3	AAV	I/II	UK	MeiraGTx	NCT03278873
	CNGA3	AAV	I/II	USA, Izrael	AGTC	NCT02935517
	CNGB3	AAV	I/II	USA	AGTC	NCT02599922

Choroideremia	REP1	AAV	II	USA, Németország	NightstaRX	NCT03507686
	REP1	AAV	II	Németország	STZ eyetrial	NCT02671539
	REP1	AAV	II	UK	kutató helyek	NCT02407678
	REP1	AAV	III	USA, Kanada, Dánia, Finnország, Hollandia, Németország, Franciaország.	NightstaRX	NCT03496012
	CHM	AAV	I/II	USA	Spark	NCT02341807
XLRS	RS1	AAV	I/II	USA	NEI	NCT02317887
	RS1	AAV	I/II	USA	AGTC	NCT02416622
LHON	ND4	AAV	I	USA	NEI	NCT02161380
	ND4	AAV	I/II	USA	GenSight	NCT02064569
	ND4	AAV	III	USA, UK, Németország, Olaszország, Franciaország.	GenSight	NCT03406104
Nedves AMD		AAV	I/II	USA	Regenxbio	NCT03066258
		AAV	I/II	USA	Adverum	NCT03748784
		AAV	I/II	USA	Hemera	NCT03585556
		LV	I	USA	Oxford BioMedica	NCT01678872
Száraz AMD		AAV	II	USA	Hemera	NCT04358471

1.táblázat. A jelenleg futó legfontosabb klinikai vizsgálatok szemészeti kórképekben

(AAV: adeno-asszociált vírus vektor; AD: autoszomális domináns; AON: antisense oligonucleotid;

AR: autoszomális recesszív; LCA: Leber congenitalis amaurosis;

LHON: Leber-féle hereditær opticus neuropathia; LV: lentivírus; NEI: National Eye Institute;

XL: X-kromoszómához kötött; XLRS: X-kromoszómához kötött juvenilis retinoschisis)

A korábban már említett *Leber congenitalis amaurosis* (LCA) kezelésével 17 vizsgálat foglalkozik. Ezek közül 8 már befejezett, a többi aktív, 3 még beválogatási periódusban van. Többségük (12) a – már törzskönyvezett gyógyszerrel rendelkező – RPE65 gén (LCA2) AAV vektoros terápiájával, három a CEP290 gén (LCA10) p.Cys998X mutációjának antisense oligonucleotiddal (AON) történő kezelésével kapcsolatos.¹⁶

A *retinitis pigmentosa* (RP) genetikailag és klinikailag is rendkívül heterogén betegségcsoport, az egyik leggyakoribb „ritkabetegség”. Génterápia szempontjából jelenleg az X kromoszómához kötötten öröklődő forma a legérdekesebb, melynek háttérében két gén hibái állhatnak. Az *RPGR* gén (Retinitis pigmentosa GTPase regulator) mutációi okozta formában az Applied Genetic Technologies Corporation (AGTC, NCT03316560), a NightstaRx (NCT03116113) és a MeiraRX (NCT04312672) cég által kifejlesztett AAV vektorral dolgozó készítményekkel is folynak I/II. és II/III. fázis vizsgálatok az USA-ban és az Egyesült Királyságban.

Biztonságossági, tehát I/II. fázisú humán vizsgálatok számos más RP formában folynak. A GenSight Biologics cég nem-szindrómás RP-ben folytat I/II. fázis vizsgálatot pittsburghi (Pennsylvania, USA), londoni és párizsi centrumokban (NCT03326336). Szintén I/II. fázis vizsgálat folyik a Novartis cég génterápiás termékével Svédországban autoszomális recesszív módon öröklődő (Bothnia) RP *RLBP1* gén igazolt biallélikus mutációt hordozó betegekben (NCT03374657), *PDE6B* mutációk kezelésére Franciaországban a Horama S.A. cég AAV vektoros készítményével (NCT03328130), Szaúd-Arábiában a *MERTK* gén mutációi okozta formában. Autoszomális domináns RP-ban (AdRP) a rodopszint kódoló *RHO* gén intravitrealis injekcióban alkalmazott antisense oligonucleotid (AON) terápiáját vizsgálják (ProQR Theapeutics, NCT04123626).^{17,18}

Az *Usher-szindróma* veleszületett idegi hallásromlás és retinitis pigmentosa együttes előfordulása. A betegség több formája ismert, eltérő genetikai háttérrel. Génterápiás klinikai vizsgálatok az *USH2A* gén mutációi okozta formában vannak (NCT03780257).

A szintén autoszomális recesszív módon öröklő *achromatopsiával* kapcsolatban több befejezett és jelenleg futó génterápiás vizsgálat folyik. A csapok izolált funkciókárosodásával járó betegség ideális „jelölt” a génterápia számára, mivel a háttérében álló gének (*CNGA3*, *CNGB3*, ...) jól ismertek és az érintett retinák anatómiájával is számos közlemény foglalkozott, a strukturális másodlagos károsodások csak viszonylag későn alakulnak ki, így a kezelés sokáig jó eredménnyel kecsegtet.

Hasonló a helyzet a choroideremiát okozó *REP1* gén mutációival is. Több I/II. fázis vizsgálat után már fázis III. vizsgálat is zajlik a NightstaRX cég AAV vektoros terápiájával számos észak-amerikai és európai centrumban.¹⁹

Az *X-kromoszómához kötötten öröklődő retinoschisis* (XLRs) háttérében a bipolaris sejtekben (és a fotoreceptorokban) expresszáldó retinoschisin nevű fehérjét kódoló *RS1* gén mutációi állnak. Ez a gén/betegség szintén ideális jelölt génterápia szempontjából.²⁰

Az egyik leggyakoribb makuladisztrófia, a Stargardt-betegség genetikai háttere szintén jól ismert. Azonban a génterápiája problémás, mivel az állapotot csaknem kizárólagosan okozó *ABCA4* gén nagy méretű és nehéz vírusvektorba csomagolni.²¹

Az egyetlen komolyabb vizsgálatot a szponzor felfüggesztette. Számos tanulmány foglalkozik a betegség más kezelési módjával, legígéretesebbnek az összejtekből in vivo transzformált RPE-sejtek (hESC-RPE) beültetése tűnik.

A 19. századi német szemésről, Theodore Leberről elnevezett másik öröklődő szembetegséget, a Leber-féle hereditár optikus neuropathiát (LHON) a ganglionsejtek mitochondrialis DNS-ének mutációja okozza. Klinikai tünetei, öröklődésmenete és genetikai háttere is jelentősen különbözik a LCA-tól. A retina belső rétegében elhelyezkedő ganglionsejtek kiváló célpontjai az intravitreálisan beadott AAV vektoroknak, melyek ebben az esetben nem a sejtmagban, hanem a mitokondriumokban található gének javított változatát tartalmazzák.²²

Nem klasszikus öröklődő szembetegség az időskori makuladegeneráció (AMD), de több módon is kötődik a genetikához. Több, mint 10 éve ismertek azok a – leginkább a komplement rendszer fehérjéit érintő – protektív ill. rizikót jelentő génpolimorfizmusok, melyek kifejeződése genetikai predispozíciót eredményeznek a betegség kialakulásában. A nedves (érújdonképződéssel járó) forma kezelésére az utóbbi időben hatékony szerekek rendelkezünk, a havonta-kéthavonta adott intravitreális anti-VEGF injekciók azonban megterhelőek mind a betegek, mind az ellátók számára. A való világban az eredmények ráadásul elmaradnak a klinikai tanulmányok szoros alkalmazási protokolljai mellett tapasztalt eredményektől. A génterápiával módosított retinasejtekben termeltetett „endogen” anti-VEGF molekulák egyszeri alkalom után hosszú távon biztosíthatják a megfelelő kezelést a betegek számára, csökkentve ezzel az injekciókkal járó kockázatokat is.

A száraz AMD késői stádiumával kapcsolatban (geografikus atrófia, GA) is léteznek kísérleti szerek: a Hemera cég intravitreálisan alkalmazott AAV vektoros készítményétől egyrészt az atrófiás területének növekedési ütemének, másrészt a nedves formába történő átmenet gyakoriságának a csökkenését várják (NCT04358471).

Az eddigi befejezett humán génterápiás klinikai vizsgálatok eredményei elmaradnak az állatkísérletes modellek eredményei alapján elvárttól. Ennek pontos oka ismeretlen, de a génexpressziós különbségek, gén-gén interakciók állhatnak a háttérben. Ezek feltérképezéséhez és a tervezett terápia hatékonyságának növeléséhez jelenthet óriási segítséget a posztmortem humán retina in vitro tenyésztése, a retina organoid modellek létrehozása, adott betegségekre jellemző szövetkultúrák alkalmazása, mely módszerek kifejlesztése magyar kutatók nevéhez fűződik.

Összefoglalás

Összefoglalásként elmondható, hogy a szemészet – az orvostudományon belül úttörő módon – számos, korábban gyógyíthatatlannak gondolt öröklődő betegség klinikai és molekuláris genetikai kutatása során jutott el a humán génterápiák klinikai fázisába, egy betegségben (LCA) pedig már törzskönyvezett készítmény is elérhető. Az egyre bővülő számban folyó 2., 3. fázisú vizsgálatok pedig további sikerekkel kecsegtetnek.

Irodalom:

- McKusick VA. A 60-Year Tale of Spots, Maps, and Genes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. Published online 2006. doi:10.1146/annurev.genom.7.080505.115749
- Anand V, Duffy B, Yang Z, Dejneka NS, Maguire AM, Bennett J. A deviant immune response to viral proteins and transgene product is generated on subretinal administration of adenovirus and adeno-associated virus. *Mol Ther*. 2002;5(2):125-132. doi:10.1006/mthe.2002.0525
- Pichi F, Morara M, Veronese C, Nucci P, Ciardella AP. Multimodal imaging in hereditary retinal diseases. *J Ophthalmol*. 2013;2013:634351. doi:10.1155/2013/634351
- Liang FQ, Anand V, Maguire AM, Bennett J. Intracocular delivery of recombinant virus. *Methods Mol Med*. 2001;47:125-139. doi:10.1385/1-59259-085-3:125
- Planul A, Dalkara D. Vectors and Gene Delivery to the Retina. *Annu Rev Vis Sci*. 2017;3:121-140. doi:10.1146/annurev-vision-102016-061413
- Trapani I, Auricchio A. Has retinal gene therapy come of age? From bench to bedside and back to bench. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R108-R118. doi:10.1093/hmg/ddz130
- Boye SE, Alexander JJ, Witherspoon CD, et al. Highly Efficient Delivery of Adeno-Associated Viral Vectors to the Primate Retina. *Hum Gene Ther*. 2016;27(8):580-597. doi:10.1089/hum.2016.085
- Palfi A, Chadderton N, McKee AG, et al. Efficacy of codelivery of dual AAV2/5 vectors in the murine retina and hippocampus. *Hum Gene Ther*. 2012;23(8):847-858. doi:10.1089/hum.2011.142
- Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res*. 2014;43:108-128. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.08.001
- Han Z, Conley SM, Makkia R, Guo J, Cooper MJ, Naash MI. Comparative analysis of DNA nanoparticles and AAVs for ocular gene delivery. *PLoS One*. 2012;7(12):e52189. doi:10.1371/journal.pone.0052189
- Jacobson SG, Cideciyan A V, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2012;130(1):9-24. doi:10.1001/archophthalmol.2011.298
- Testa F, Maguire AM, Rossi S, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1283-1291. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.048
- Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10045):661-672. doi:10.1016/S0140-6736(16)30371-3
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
- Csaky K, Ferris3rd F, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. Report From the NEI/FDA Endpoints Workshop on Age-Related Macular Degeneration and Inherited Retinal Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3456-3463. doi:10.1167/iovs.17-22339
- Burnight ER, Wiley LA, Drack A V, et al. CEP290 gene transfer rescues Leber congenital amaurosis cellular phenotype. *Gene Ther*. 2014;21(7):662-672. doi:10.1038/gt.2014.39
- Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Genes and Mutations Causing Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(10). doi:10.1101/cshperspect.a017129
- Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:1-23. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.002
- Dimopoulos IS, Hoang SC, Radziwon A, et al. Two-Year Results After AAV2-Mediated Gene Therapy for Choroideremia: The Alberta Experience. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:130-142. doi:10.1016/j.ajo.2018.06.01120. Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, et al. Retinal AAV8-RS1 Gene Therapy for X-Linked Retinoschisis: Initial Findings from a Phase I/IIa Trial by Intravitreal Delivery. *Mol Ther*. 2018;26(9):2282-2294. doi:10.1016/j.jymthe.2018.05.025

-
21. Han Z, Conley SM, Makkia RS, Cooper MJ, Naash MI. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3221-3226. doi:10.1172/JCI64833
22. Doyle SR, Chan CK. Mitochondrial gene therapy: an evaluation of strategies for the treatment of mitochondrial DNA disorders. *Hum Gene Ther.* 2008;19(12):1335-1348. doi:10.1089/hum.2008.090

RPGR (RETINITIS PIGMENTOSA GTPÁZ REGULÁTOR) GÉN MUTÁCIÓK AZ X-KROMOSZÓMÁHOZ KÖTÖTT RETINITIS PIGMENTOSA HÁTTÉRÉBEN – 3 ESETÜNK BEMUTATÁSA

**Szentpéteri Anna¹, Vámos Rita², Csákány Béla², Varsányi Balázs^{2,3},
Lesch Balázs², Schneider Miklós², Resch Miklós², Janáky Márta⁴,
Nagy Zoltán Zsolt², Szabó Viktória²**

¹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Szemészeti Osztály, Győr, Osztályvezető: dr. Pesztenleher Norbert

²Semmelweis Egyetem, Ált. Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Bp, Igazgató: Prof. Nagy Zoltán Zsolt

³Pécsi Tudományegyetem, Ált. Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika Igazgató: Csutak Adrienne

⁴Szegedi Tudományegyetem, Ált. Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika Igazgató: Tóth-Molnár Edit

RPGR (RETINITIS PIGMENTOSA GTPASE REGULATOR) GENE MUTATIONS IN X-LINKED RETINITIS PIGMENTOSA – CASE SERIES

**Anna Szentpéteri¹, Rita Vámos², Béla Csákány², Balázs Varsányi^{2,3},
Balázs Lesch², Miklós Schneider², Miklós Resch², Márta Janáky⁴,
Zoltán Zsolt Nagy², Viktória Szabó²**

¹Petz Aladár County Teaching Hospital, Dept. of Ophthalmology, Győr, Head of Department: Norbert Pesztenleher

²Semmelweis University, Faculty of Medicine, Dept. of Ophthalmology Director: Zoltán Zsolt Nagy

³University of Pécs, Faculty of Medicine, Dept. of Ophthalmology Director: Adrienne Csutak

⁴University of Szeged, Faculty of Medicine, Dept. of Ophthalmology Director: Edit Tóth-Molnár

Bevezetés

A retinitis pigmentosa, másnéven pálcika-csap dystrophia, egy heterogén, öröklődő betegségcsoport, mely a fotoreceptorok progresszív károsodásával és jelentős látásromlással jár. Elsődlegesen a pálcikák érintettek, a csapok pusztulása a betegség előrehaladtával következik be.^{1,2} Prevalenciája világszerte 1:2000–4000, hátterében eddig kb. 270 gén mutációját azonosították, melyek a fotoreceptorokban illetve a retinális pigmenthámban expresszálódnak. Létezik szindrómás (pl. Usher, Bardet-Biedl szindróma, NARP) és nem szindróma-asszociált formája.^{1,3}

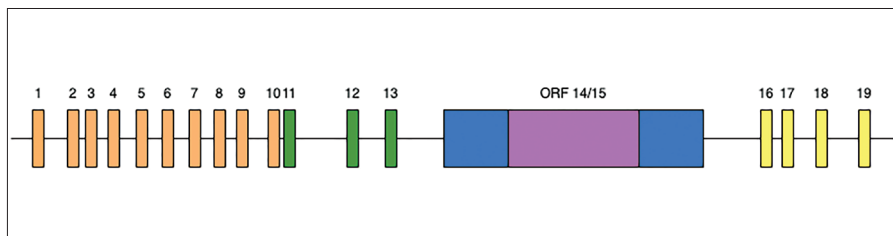
Az öröklődésmenet az esetek közel 20–30%-ában autoszómális domináns, 5–20%-ában autoszómális recesszív, az esetek 5–15%-ában X-kromoszómához kötött recesszív, illetve gyakran előfordulnak sporadikus esetek is (40–50%).^{1,2,3} A klinikai kép még ugyanazon mutáció esetében is változatos lehet. Jellemző a nyctalopia, a koncentrikus látótérszűküllet, a csökkent látóélesség. A leggyakrabban tapasztalt

szemfenéki eltérések a csontsejt alakú pigmentabnormalitások, a vékony, kihúzott érképletek, a halvány papilla. A betegség prognóza az X-kromoszómához kötött retinitis pigmentosa (XLRP) esetén a legrosszabb.¹

Az XLRP esetek 70–90%-áért az *RPGR* gén mutációja felel, 10–20%-áért az *RP2* gén.^{1,2} Az *RPGR* (retinitis pigmentosa GTPáz regulátor, NM_001034853.¹) gén tartalmaz egy puringazdag, ismétlődő szekvenciákkal teli szakaszt, az ORF15 (open reading frame) régiót, melyet mutációs forrópontként azonosítottak (**1. ábra**). A gén által kódolt fehérje a szervezet számos szövetében kifejeződik, a retinalis fotoreceptorokban is.^{4,5} A sejten belül a Golgi apparátusban helyezkedik el, ahol az RPGRIP1 (retinitis pigmentosa GTPáz regulátor interakciós protein1) fehérjével együttműködve a mikrotubulusok felépülésében, a ciliumok működésében játszik szerepet.^{4,5}

Az X-hez kötött recesszív öröklésment során egy család férfi tagjai lehetnek betegek, a női családtagok hordozzák a kórt. A hordozók lehetnek teljesen tünetmentesek, de előfordulhatnak finom szimptómák.⁷ Egy érintett férfi minden lányutódja obligát hordozó lesz a beteg X-kromoszóma továbbadása révén, fiúutódai nem lesznek érintettek. Egy hordozó nő fia illetve lánya 50% eséllyel lesz beteg illetve hordozó.

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2016 és 2019 között három XLRP miatt gondozott férfit és három hordozó nőrokonukat vizsgáltuk. Minden esetben rögzítettük a családfát, a legjobb korrigált látóélességet, készült 80 fokos automata perimetria vizsgálat (Octopus 101), SD-OCT felvétel (Heidelberg Spectralis OCT) és fundusfotó (Topcon TRC 50-IX, ill. Zeiss Clarus 500). Minden betegnél megtörtént az *RP2* (retinitis pigmentosa 2) és *RPGR* gének molekuláris genetikai vizsgálata, PCR alapú APEX (arrayed primer extension reaction) módszerrel az Asperbiotech (Tartu, Észtország) szolgáltatócégnél. Az eredményeket Sanger szekvenálással validálták.

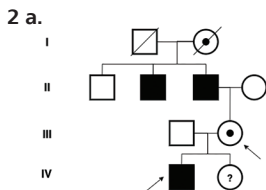


1. ábra Az *RPGR* gén szerkezete

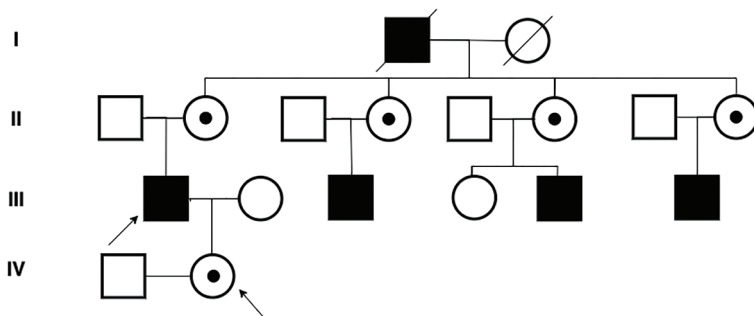
19 kódoló exont tartalmaz, mutációs hot spotja az ORF14/15 (open reading frame) régió, mely a 14-15.exont tartalmazó, ismétlődő szekvenciákból álló szakasz (Wright nyomán)⁶

Esetbemutatások

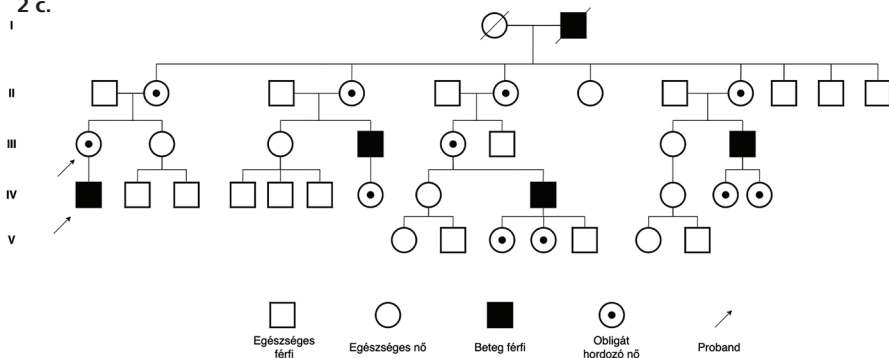
Az első esetben (**2 a. ábra**) egy 20 éves férfit vizsgáltunk. Első panaszai óvodás korában kezdődtek a szürkületben való látás nehezítettségével, látótere fokozatosan beszűkült, centrális látása azóta fokozatosan romlik, színlátása károsodott. Anyai nagyapja harminc éves korára veszítette el a látását, anyai nagyapja bátyja szintén érintett volt.



2 b.

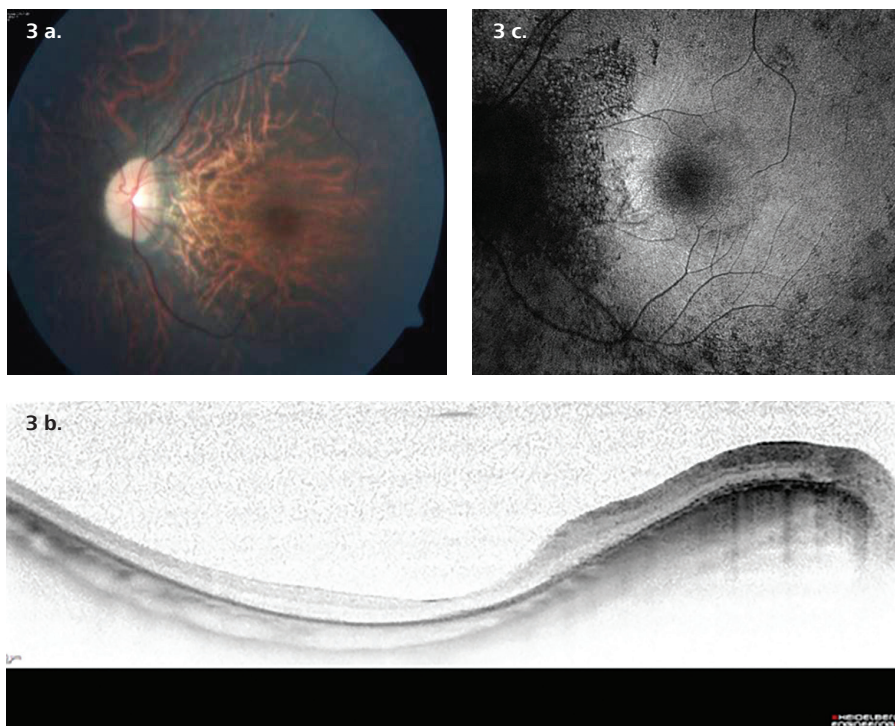


2 c.



2. a, b, c.) ábra A családfák bemutatása több érintett férfitbeteg és obligát hordozó nőron jelölésével

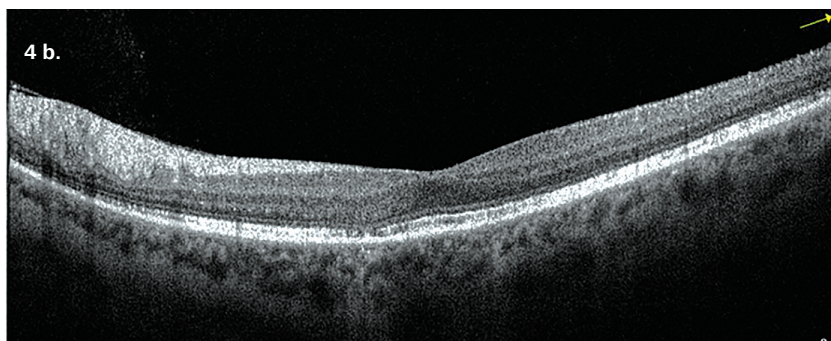
A klinikai vizsgálatok során a beteg legjobb korrigált látóélessége 0.4/0.3 volt nagyfokú myop astigmias korrekcióval (-9,75 dsph -1,25 dcyl 57°/-8,0 dsph -1,5 dcyl 112°), mindkét szemfenéken halvány papillát, a maculatájon pigmenttöbbséget, vékony ereket, elvékonyodott retinát és áttűnő choroidea ereket láttunk (**3.a ábra**). A macula OCT-n staphyloma, elvékonyodott retina ábrázolódott (**3.b ábra**). A fundus autofluoreszcencia felvétel hypoautofluoreszcenciát és éles szélű granuláris mintázatot mutatott a nagyerek mentén és a papilla körül (**3.c ábra**). A látótérvizsgálat nagyfokú koncentrikus scotomát, a centrumban reziduális látótérszígetet igazolt. A klinikai kép és a családfaanalízis alapján az X-hez kötött retinitis pigmentosa diagnózisa merült fel. A molekuláris genetikai analízis az RPGR gén ORF15 régiójában azonosított egy az irodalomban korábban nem ismert, két bázispárt érintő deléciót (c. 2330_2331delAG). A mutáció lizin-arginin aminosavcserével kereteltolódásos korai terminációt okozott a fehérjetranszláció során (p.Lys777Arg*fs57).



3. ábra Szemfenéki színes fotó **a)**, mOCT **b)** és BAF **c)** felvétel az RPGR gén ORF15 régiójában talált új mutációt hordozó betegünkénél
A BAF felvételen granuláris rajzolat és hypoautofluoreszcencia látható

A beteg hordozó édesanyjánál a klinikai vizsgálat során mindkét szemfenéken tapetális reflexet, kissé halványabb papillát, a maculában finom pigmenttöbbséget láttunk (**4.a ábra**), egyéb eltérést nem találtunk. Az OCT képen az ellipsoid zóna finom eltérései figyelhetők meg (**4.b ábra**).

A második esetben (**2.b ábra**) egy gyerekkora óta farkasvakágban szenvedő 55 éves férfit és gyermekvállalás előtt álló 28 éves lányát vizsgáltuk. A férfit beteg három unoka-bátyja és anyai nagyapja 40–45 éves korában veszítette el a látását. A férfit beteg visusa jobb szemén bizonytalan fényérzés, bal szemén fényérzés nélküli volt. Statusából a kétoldali halvány papillák, a kifejezetten szűk erek, a kifejezetten atrophias retina és a csontsejtszerű pigmenttrajzolat emelendők ki. Macula OCT készült, ezen az ellipsoid réteg hiánya, a neuroretina szerkezetének felbomlása, elvékonyodott retina ábrázolódott.



4. ábra a) Az első családban vizsgált hordozó anya szemfenéki képén tapetális reflex (vert bronzra emlékeztető fényreflex) látható.
4.b) Heidelberg Spectralis OCT felvételén az ellipsoid zóna finom eltérése figyelhető meg.

A lány legjobb korigált látóélessége 1.0/1.0-nek bizonyult, színlátása ép, mindkét szemén a funduson éles határú, kissé halványabb papillát, szűkebb artériákat, tágabb vénákat láttunk. Macula OCT képen egyenetlen ellipsoid zónát, fundus autofluoreszcencia képen a maculatáján finom rajzolatot találtunk. A lány molekuláris genetikai vizsgálata során egy ismert heterozigóta patogén nonsense mutációt (c.2006G>A p.(Trp669*)) igazoltunk az *RPGR* génben, melynek következtében a fehérje translációja idő előtt befejeződik, a hibás fehérje (nonsense mediated decay mechanizmussal) eliminálódik (**5. ábra**).

A harmadik esetben (2.c ábra) egy 20 éves férfi beteget és édesanyját vizsgáltuk. A beteg tünetei négy éves korában kezdődtek a szürkületi látáspanaszával. Azóta látását mindkét szemén egyre rosszabbnak érezte, színlátását elvesztette. A legjobb korigált visus 0,6/0,4 volt korrekcióval (-4,0dsph -1,0 dchl 150°/-4,0dsph). Mindkét szemén a szemfenéken halvány papillát, a maculában só-bors jellegű pigmentziláltságot, cérnavékony érrajzolatot, a periférián csontsejt alakú pigmenteltéréseket figyeltünk meg (**6.a ábra**). Az infravörös fotón áttűnő choroidea rajzolatot, a mOCT képen az ellipsoid zóna és a külső nukleáris réteg jelentős dezorganizációját láthatjuk (**6.b ábra**).

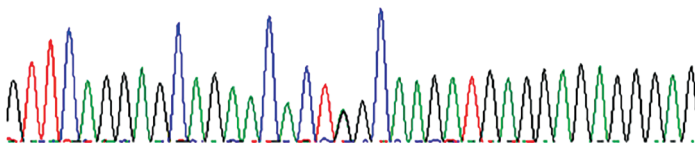
A látótérvizsgálat mindkét oldalon koncentrikusan 10 fokos beszűkült látóteret mutatott. A genetikai elemzés az *RPGR* génben mutatott ki egy hemizigóta, az irodalomból ismert, az ORF15 régiót érintő két bázispárnyi deléciót (c. 2505_2506del-GG, p.(Glu836Argfs*242), mely kereteltolódásos korai terminációt okozott.

A beteg édesanyjánál a fundusképen finom aranyszínű márványozott rajzolatot, tapetális reflexet találtunk, (**7.a ábra**), az OCT képen jelentős eltérés nem ábrázolódott (**7.b ábra**).

RPGR	Ex15b	c.2006G>A	p.(Trp669*)	HET	Pathogenic
------	-------	-----------	-------------	-----	------------

Forward strand:

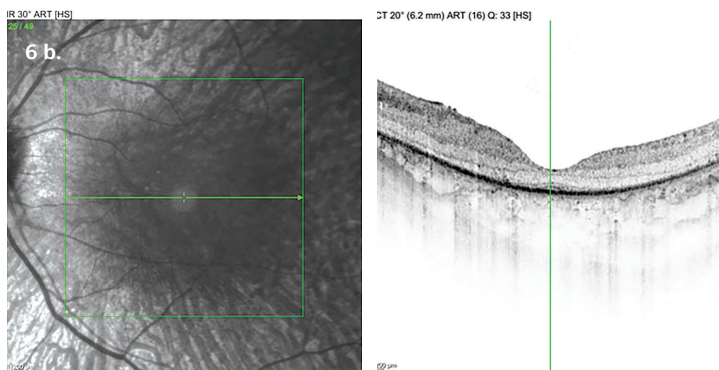
G T T C A G G A G C A G A A C A C T T G C A A G A T G A G G A G A G G G A G



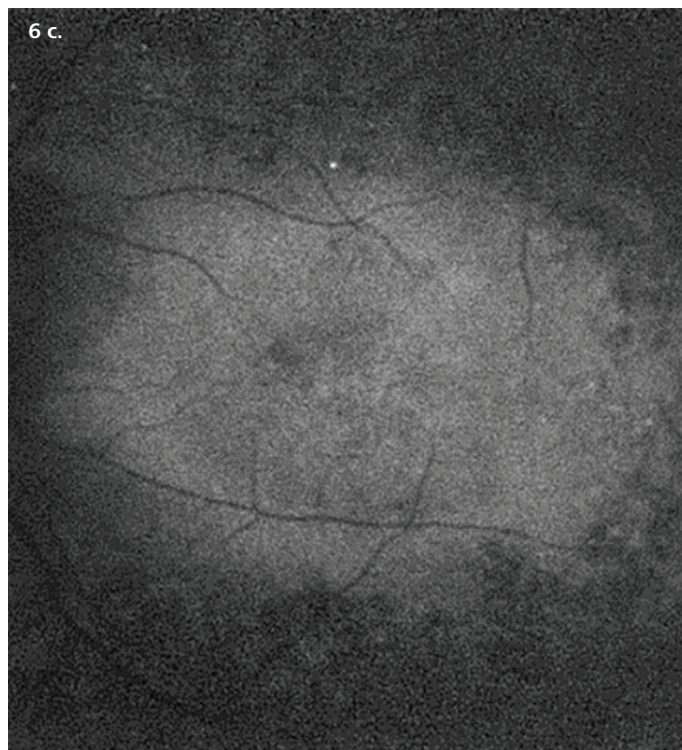
5. ábra A gyermekvállalás előtt álló obligát hordozó szekvenogramja.



6.ábra: a) Zeiss Clarus 500 funduskamerával készült szemfenéki kép a harmadik férfitbetegnél.



b) Az IR fotón áttűnő choroideát, a mOCT képen a neuroretina jelentős károsodását, a fotoreceptorok nagyfokú degenerációját láthatjuk.



c) a BAF felvétel granuláris jellegű hypoautofluoreszcenciát mutat



7.ábra a) Szemfenéki színes fotó (Zeiss Clarus 500), b, IR fotó és mOCT felvételek a harmadik érintett férfitbeteg édesanyjáról.

Diszkusszió

A retinitis pigmentosa egy mind genetikailag, mind klinikailag rendkívül diverz, a fotoreceptorok progresszív degenerációjával járó kórkép. A különböző öröklődés-menetű formákhoz különböző prognózis társul. Az X-hez kötött recesszív formánál következik be leghamarabb a látásromlás, mely a húszas évek közepén drámaian felgyorsul, rendkívül nehéz helyzetbe hozva a fiatal felnőtt férfibetegeket.^{1,2,3}

Fontos a betegség diagnosztizálása, az öröklődés-menet felismerése, a megfelelő genetikai vizsgálat elvégzése. Ez lehetőséget ad a még nem ismert patogén mutációk felfedezésére. A beteg számára a pontos klinikai diagnózis és a mutáció azonosítása a betegség lefolyására enged következtetni, a családtagok pedig az önmagukra és az utódokra vonatkozó rizikót ismerhetik meg. A betegség megfelelő célpontja lehet a génterápiának, mivel az esetek kb. 90%-ában könnyen meghatározható a kórképet okozó mutáció.^{8,9,10,11} A gén APEX módszerrel ill. Sanger szekvenálással jól vizsgálható, azonban a mutációs hot spot, az ismétlődő szakaszokkal teli ORF15 régió újgenerációs szekvenálása metodikailag nem lehetséges. Amennyiben ismert egy családban a patogén mutáció, prekoncepcionális genetikai tanácsadás válik lehetővé, melyet preimplantációs vagy prenatalis genetikai diagnosztika követhet.

Jelenleg világszerte több tanulmány zajlik az XLRP kezelést célozva: NCT03316560, NCT03116113, NCT04312672, NCT03252847, NCT04517149.¹² A génterápia célja, hogy ép szekvenciájú *RPGR* gént juttassanak a fotoreceptorokba AAV (adeno-asz-szociált vírus) vektorok révén és a bejuttatott gén kifejeződjön a sejtekben. A sikeres kezeléstől a progresszió megállítása várható, a már elpusztult fotoreceptorokat a módszer nem pótolja. Tehát a cél a fiatalabb korcsoportú betegek kezelése lenne a végső fotoreceptor pusztulás előtt.^{10,11,12} További részleteket jelen kiadvány dr. Varsányi Balázs által írt cikkében talál az olvasó.

A betegség megélése nemcsak a férfibeteg, hanem az egész család számára rendkívül nehéz, a betegek gyakran szuicid gondolatokkal küzdenek, nem találnak munkát, nehéz a foglalkozási átképzés. Mentális támogatásuk, az elemi látásrehabilitációs szakemberekhez való eljuttatás, illetve a folyamatos támogatás fontos feladatunk. A betegek folyamatos követése elengedhetetlen a jövőben esetlegesen elérhetővé váló terápia rendelkezésre bocsátásához.

Irodalomjegyzék:

1. Verbakel SK et al., Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*, 2018. 66: p. 157-186.
2. Lyraki R, Megaw R, Hurd T. Disease mechanisms of X-linked retinitis pigmentosa due to RP2 and RPGR mutations. *Biochem Soc Trans*. 2016;44:1235-44.
3. RetNet. Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. 1996-2020; <https://sph.uth.edu/retnet>
4. Vervoort R et al., Mutational hot spot within a new RPGR exon in X-linked retinitis pigmentosa. *Nat Genet*, 2000. 25(4): p. 462-6.
5. OMIM (Online Inheritance in Man). RETINITIS PIGMENTOSA GTPase REGULATOR; RPGR. 01/08/2019 <https://www.omim.org/entry/312610?search=rpgr&highlight=rpgr>
6. Wright RN, Hong DH, Perkins B: Misexpression of the constitutive Rpggr (ex1-19) variant leads to severe photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(8): p. 5189-201.
7. Comander J, Weigel-DiFranco C, Sandberg MA, Berson EL. Visual function in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2015;122:1899-906.
8. Beltran, WA et al., Optimization of Retinal Gene Therapy for X-Linked Retinitis Pigmentosa Due to RPGR Mutations. *Mol Ther*, 2017. 25(8): p. 1866-1880.
9. Bartlett JS, Wilcher R, Samulski RJ: Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors. *J Virol*, 2000. 74(6): p. 2777-85.
10. Deng WT, Dyka FM, Dinculescu A, Li J, Zhu P, Chiodo VA, et al. Stability and safety of an AAV vector for treating RPGR-ORF15 X-linked retinitis pigmentosa. *Hum Gene Ther*. 2015;26:593-602.
11. Kapetanovic CJ., McClements ME, Camara CMF, MacLaren RE: Molecular Strategies for RPGR Gene Therapy. *Genes (Basel)*, 2019. 10(9)674.
12. <https://www.clinicaltrials.gov>

SCHULEK VILMOS (1843-1905)

Salacz György

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

VILMOS SCHULEK (1843-1905)

György Salacz

Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Director: Zoltán Zsolt Nagy

A Schulek család a felvidéki Árva megyéből származik, s tagjai között evangélikus lelkészek, tanítók és mesteremberek egyaránt voltak. Vilmos édesapja Schulek Ágoston kereskedelmi pályán tevékenykedett, de emellett tíz nyelven beszélt folyékonyan, elmélyült mind a természet-, mind a bölcsész tudományokban. Sokoldalúsága miatt gyakran változtatta munkakörét és lakhelyét. Első házasságából született 1841-ben Frigyes, a hírneves építész, majd 1843. április 21-én Vilmos, mindketten Budapesten. Schulek Vilmos iskoláit több helyszínen, Budapesten, majd Debrecenben végezte, érettségi vizsgáját a Piarista Gimnáziumban tette le. A protestáns családi tradíciók mellett a katolikus iskola hazafias szellemisége nagy hatással volt rá. Iskolai tanulmányai alatt mi sem volt természetesebb, mint hogy megtanult újjörögül, németül, latinul, angolul és franciául. Anyanyelvének a magyart tekintette. Iskolai tanulmányai mellett lelkesen zenélt, zongorázott, harmóniumozott, később komponált is főként dalokat, első szerelmének, későbbi feleségének ajánlva a kompozíciókat.

Orvosi pályára készült, de apja, aki második feleségétől származó újabb nyolc gyermek gondviselésére kényszerült, nem tudta anyagilag támogatni. A család egy jómódú ismerőse karolta fel a két tehetséges ifjút, átvállalva Frigyes és Vilmos tanítatási költségeit. Vilmos a bécsi orvosi egyetemre került, ahol 1860-ban kezdte meg tanulmányait és fél év kivételével itt is fejezte be az egyetemet. Olyan híres professzorok keze alatt formálódott, mint Arlt, Hyrtl, Brücke, Redtenbacher, Skoda, Schuh, Oppolzer és Hebra. 1866-ban kapta meg orvosdoktori, sebészdoktori, szülésmesteri diplomáit.

Friss diplomával tarsolyában természetes volt, hogy elindult világot látni. Tanulmányútja során Berlinben Albrecht von Graefe-t hallgatta, s feltehetően az Ő hatására kezdett a szemészet iránt érdeklődni. Ezért további útja során a szemészeti klinikákat már tudatosan kereste fel Londonban, Párizsban, Svájcban, Németország jelentős városaiban. 1867-ben visszatért Bécsbe, ahol régi tanáránál, Arltnál helyezkedett el és töltött el 5 évet. Ennek eredményeként 1871-ben megkapta a szemésmesteri diplomát.

Ezekben az években a szabadságharc utáni feszült politikai légkör már a múlté, a kiegyezés után a szorosabb szakmai viszony osztrák szakemberekkel nem számított már főbenjáró bűnnek, miközben a magyarságtudat, a hazafiasság már ott motoszkált Schulek Vilmos lelkében.¹ Bécsi évei alatt is kapcsolatban volt magyarországi kollégákkal, Hirschler Ignác már korán felfigyelt a tehetséges ifjú szemész palántára, s nagy szerepe volt abban, hogy Schulek Vilmost hazahívja. Trefort, akkori kultuszminiszternek Markusovszky volt orvosi, illetve egyetemi ügyekben tanácsadója. Hirschler Markusovszky figyelmébe ajánlotta Schuleket, így esett, hogy Schulek Vilmos 1872-ben az újonnan szervezett kolozsvári Egyetemi Szemklinikára igazgatója lett.² Id. Imre József így emlékezik Schulek kolozsvári működéséről: „Schulek kinevezése a kolozsvári egyetemre és működésének megindítása egy új korszaknak, a szemészet magyarországi tanítása megújulásának kezdete volt.” Imre másutt megjegyzi, hogy „Kolozsvárott nekem magamnak, egyetlen beírt hallgatójának egy fél éven át minden előadását pontosan megtartotta, sőt külön órát tartott a szemtükrözésből.”³

Schulek kiváló manualitása és operáló készsége már a kolozsvári években is megnyilvánult, tehetsége, szorgalma hamarosan szélesebb körben ismertté vált. Ennek volt köszönhető, hogy Lippay nyugdíjazása után a budapesti egyetem egyhangú határozattal hívta meg a tanszékre, amely akkoriban még az újvilág utcai (ma Semmelweis utca) jezsuita kolostorban volt. 1874-ben kezdődött budapesti tanári működése. Keserves körülmények között, zsúfolt kórtermekben, rossz higiénés viszonyok mellett volt kénytelen dolgozni. Érthető, hogy energiáinak jelentős részét, valamint kapcsolatait arra igyekszik kihasználni, hogy a körülményeken változtatson. Erre az egyetem központi épületének felépülésekor, 1884-ben nyílt lehetősége.

A szokásos dinamizmusával, óriási energiával lát hozzá az új klinika beüzemeltetéséhez. Tevékenysége során a műtéti szám ugrásszerűen emelkedik, a betegforgalom megsokszorozódik, s hamarosan kiderül, hogy ezt a klinikát is kinőtte a szemészet. De újabb költözésre Schuleknek már nincsen lehetősége. Tudjuk, hogy a Mária utcai épület megépítésének kiharcolása már tanítványa, Grósz Emil érdeme.

Schulek kedvét azonban a körülmények nem szegik, a gyógyítás relatíve korszerű körülmények között folyik, s a nagy és változatos beteganyag az oktatás egyéb feltételeinek biztosítása mellett legfőbb gondjává válik.⁴ A 80-as években Budapesten a szemészetet hallgatók száma 200-ra emelkedett, emiatt Schulek heti háromszor volt kénytelen elméleti előadást tartani. Akik őt hallgatták, egyöntetűen állították, hogy előadásait az érthetőség és alaposág mellett a bámulatos ékesszólás jellemezte.⁴

Miután a gyógyítás és az oktatás problémái már sínen voltak, legközelebbi feladatul a magyar tudományos irodalom megalkotását tűzte ki. Ebben a vonatkozásban a magyar szónak különleges hangsúlya van. A tudományos irodalomhoz gazdag szakkönyvtárra volt szükség. Bár betegeitől nem fogadott el pénzt, az önként felajánlott díjakat a klinika számára elfogadhatónak tartotta. Erre az akkori kultusztárca vezetőjétől engedélyt is kapott. Ily módon nemcsak könyvek és folyóiratok vásárlására jutott pénz, hanem megteremtette a 10.000 forintos szemklinikai könyvtáralapot, s ez lett alapja az akkoriban a világon páratlanul álló tökéletes szak-

könyvtárnak.⁵ A Schulek-féle könyvek ma a Szemészeti Klinika könyvtárának féltve őrzött részét képezik, s amelyek között számos ősnymtatvány is található.

Schulek hatására hamarosan élénk irodalmi tevékenység indult a szemészek körében. 1881-től átvette Hirschlertől a SZEMÉSZET szerkesztését, amit több mint 20 évig végzett. Elsősorban a szemészet tudományának magyar nyelven való fejlesztésére törekedett. Maga ebben az időben nem publikált sokat, tanítványait viszont biztatta a publikálásra. A magyar nyelven megírt dolgozatokra viszont a külföld nem figyelt fel, ezért Arlt, Schulek mestere szemrehányást is tett neki, amire Schulek úgy reagált, hogy a németül megjelenő publikációkat „német tudománynak” tekintenék.² Ebbéli véleményét azonban 1888-ban már megváltoztatta, mely szerint „a munkálatokat magyarul és művelt más nyelven is kell közölni, az utóbbit mindig úgy, hogy mint az eredeti közlemény, a magyar világosan meg legyen jelölve”.⁴ Hosszas mérlegelés és megfontolás után végül megtalálta a megfelelő formát, s hatalmas energiával szerkeszteni kezdte az Ungarische Beiträge zur Augenheilkunde c. folyóiratot. Mindössze három kötet jelent meg, 1894-ben, 1899-ben és 1903-ban. Rengeteg munkát fektetett a cikkek németre fordításába, az ábrák, mellékletek elrendezésébe, s a kiadás anyagilag is nagy összegeket emésztett fel. Később ezt a munkát senki sem vállalta.^{2,4}



1. ábra: Milleniumi nagyérem oklevele

Schulek kvalitásait az is jól jellemzi, hogy már Kolozsvárott 1873-ban, majd a budapesti egyetemen 1890/91-ben rector magnificus-nak választották. Ez a tisztség az akkori időkben is súlyos megpróbáltatás volt. Schulek nem tért ki e kötelezettség elől. Vállalta, s feladatát a rá jellemző energiával, szorgalommal és odaadással végezte. Munkaerejét a végsőig megfeszítette, kora reggeltől késő estig dolgozott. Minden ügyet személyesen intézett vagy ellenőrzött, ugyanakkor előadásait, szigorlatait pontosan megtartotta, operált s e mellett fontos tudományos problémán dolgozott: a hályogoperálás technikájának fizikai alapjait igyekezett lerakni.⁶⁻⁷

A rektori év szakadatlan munkássága, izgalmai megviselték idegrendszerét, egészségi állapota egyre romlott. Az alvást altatószerekkel, az ébrenlétet kokainnal erősöskolta ki. Aggódó családja vetett véget túlsúfolt napjainak, egy magánszanatórium-ban történt gyógykezelés, majd egyéves pihentető utazás során visszanyerte erejét, s 1894-ben úgy tért vissza munkájához, mintha előző napon hagyta volna abba, mint tanítványa, távollétében helyettese, Grósz Emil írta visszaemlékezésében.⁴



2. ábra: Schulek Vilmos tiszteletére kiadott könyv címlapja

Tudományos munkássága elismeréseképpen 1889-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává, majd 1894-ben rendes tagjai közé választották.² 1903-ban a megfeszített munka egészségét ismét aláásta, betegeskedni kezdett, lassú szellemi hanyatlás indult, amely mindinkább akadályozta a munkában. Tanári állásáról kénytelen volt lemondani, eleinte Abbaziában, majd Budapesten kezelték szanatóriumban. 1905. március 13-án Budapesten hunyt el agyvérzés következtében.

Tudományos működését jól jellemzi 34 nagyobb dolgozata, amelyek részben a Szebmészetben, részben németre fordítva az általa alapított Ungarische Beiträge zur Augenheilkunde-ban jelentek meg. Foglalkozott a sphincerectomia pupillarisszal, a kúszóhártya etiológiájával, ennek műtétével, s új hályogkivonási módot dolgozott ki, az ún. extractio obtuso-lobularis (horpadtan csonkított) eljárás módszerének kidolgozásával.^{6,7} Mintegy 10 éves tapasztalatgyűjtés után volt ereje visszatérni a Graefe-Weber féle műtéthez, miután meggyőződött arról, hogy saját módszerével elérhető eredmények rosszabbak. E tény nem kis lelki nagyságra utal. Sokat foglalkozott operáló műszerek konstruálásával, expulsoráról Grósz Emil műtét közben csak mint „Schulek”-ről beszélt.² Hályogműszereivel a millenáris kiállításon a „milleneumi nagy érmet kiváló érdemekért” címet nyerte el.²



3. ábra: Az 1900-ban rendezett párizsi világkiállítás nagy aranyérem oklevele

Klinikánkon a hagyomány szerint Schulek metszésnek nevezik azt a relaxációs kötőhártya-metszést, amely főként a szaruhártyának kötőhártyával történő fedésekor jótékonyan segíti elő a kötőhártya nyújtását, ezáltal összevarrását, és tartós helyben maradását.

A „Védőpáaszem ultraibolyasugarakkal szemben” című dolgozata nagy visszhangot váltott ki. Ifj. Imre József „a magyar szemészeti irodalomban páratlanul álló” munkaként jellemezte.⁸ Az Orvosegyesület Balassa-jutalomdíjjal tüntette ki. 1900-ban a párizsi világkiállítás nagy aranyérmét nyerte el ezzel a munkával.⁴

Említésre méltó, hogy Schulek hatására 25 év alatt 90 szerzőtől 510 eredeti dolgozat jelent meg a Szemészetben.⁴ Kétségtől legnagyobbat érdeme iskolateremtő tevékenysége. Ehhez számos kiváló tulajdonsággal rendelkezett: széleskörű szakmai ismeretei, amelyek alapját képezték új gondolatainak, mindig újat kereső nyughatatlan elméjének. Kiváló operatőr, a betegek bálvány. Betegei között nem kisebb személyek fordultak elő, mint Erzsébet királyné, de Ő operálta Hirschler, valamint saját nevelőanyja hályogját is. Karakán egyénisége, kiváló szónoki képessége ragyogóan érvényesült a katedrán, ahol fiatalok sokaságát vonzotta és sok kollégát nyert meg a szemészetnek, hiszen személyiségének aurája volt.⁴ 30 éves tanári működése alatt 14 tanársegéde, 76 gyakornoka, 4398 hallgatója volt.²

Büszke volt arra, hogy két tanítványa, volt klinikai gyakornoka Popovics Pál Belgrádban, és Creniceanu György Jassyban, majd Bukarestben lett egyetemi tanár.²

Schulek alatt a következők voltak a nevesebb tanársegédek: id. Imre József, Juhász Lajos, Szabó György, Ottava Ignác, Csapodi István, Issekutz László, Neupauer Gusztáv, Kocsis Elemér, Grósz Emil, Lippay Sándor és Blaskovics László. Ezek közül ketten itthon egyetemi tanárok lettek.²

Bíró Imre 1975-ben írt tanulmányában így írt: „Régi igazság, hogy egy mesternek személyes varázsa addig tart, amíg tanítványainak a tanítványai élnek. Én Schulek egy tanítványának a tanítványa vagyok, s nemzedékem elmúlásával az ő személyes varázsa is meg fog szűnni. De alkotásai élni fognak, s nem fog megszűnni a magyar szemészet fejlődésének az a lendülete, amit száz évvel azelőtt 1874 októberében ő indított el”⁹. Kétségtelen tény, hogy Schulek neve egyet jelent a magyar szemészeti szakképzés és a magyar szemészeti iskola megalapításával.

Schulek megteremtette a modern magyar szemészetet, annak minden összetevőjével együtt, s hatására kiváló tanítványok indultak el az általa kijelölt úton, s emelték a magyar szemészetet európai rangra, illetve világhíressé.

Utóirat

Családi legendárium szerint a Salacz és Schulek család közelebbi kapcsolatba került: Nagyanyám három nevetlen fiával megözvegyült 1903-ben, a legidősebb fiú súlyos tüdőbajban szenvedett. Az akkori gyógy mód szerint időnként az Adriai tenger melletti Lussin Grande-i szanatóriumban gyógykezelték. Schulek János (Frigyes egyetlen fia) csellóművész felesége a második gyermek szülésekor halt meg (a magzat is elhunyt), a 4 éves első fiú ettől kezdve gyakran betegeskedett, s levegőváltózásként a kezelő orvos szintén Lussin Grande-t javasolta. Nagyon valószínű, hogy a két özvegy 1-1 beteg gyermeket gondozva ott egymásra talált, s 1911-ben házasságra lépett, de közös gyermek már nem született, a tüdőbajos fiú addigra meghalt. Így lett Édesapámnak Schulek János nevelő apja, akit 1949-ben bekövetkezett haláláig édesapaként szeretett, tisztelt. A mostohatestvérrel is életre szóló kapcsolat alakult ki, a leszármazott Schulek gyermekek (nyolcan voltak testvérek) a mai napig rokoni kapcsolatban élnek a Salacz leszármazottakkal.



4. ábra: A Magyar Szemorvostársaság által évente kiadott emlékérem

Irodalom

1. H. Slezak: Bécs és Budapest – az európai szemészet csírái. Szemészet 136. 53-56. 1999.
2. Bartók I.: A magyar szemészet története. Budapest 1954. Akadémiai Kiadó. 134-146. o.
3. id. Imre József: Emlékezés Schulek Vilmos kolozsvári működésére. Szemészet, 50. 1. 206. 1913.
4. Grósz E.: Schulek Vilmos emlékezete. Szemészet 42. 223-235. 1905.
5. Hőgyes Endre: „Emlékkönyv a Budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem Orvosi Karának múltjáról és jelenéről.” Budapest, 1896. Atheneum, 517-522, 681-682, 846 o.
6. Schulek V.: A szürke hályog eltávolításának egy új módjáról. Szemészet 17/2. 13-15. 1892.
7. Schulek V.: Hályog-kicsúsztatás horpadtan csonkított lebennyel és kerek szembogárral. Szemészet 9/1-2. 1-7. 1895.
8. Ifj. Imre József: Schulek Vilmos emlékelőadás. Orvosképzés 4. 1926.
9. Bíró I.: Schulek Vilmost száz évvel ezelőtt nevezték ki pesti professzorrá. Orvosi Hetilap. 116. 333-335. 1975.



Grafikai tervezés, nyomdai előkészítés:

La Garde Stúdió

www.lagarde.hu

MONO
TERÁPIA

PLUSZ
SIMBRINZA®
10 mg/ml + 2 mg/ml
szuszpenziós szemcsepp
(brinzolamid/brimonidin-tartarát)

A HOZZÁADOTT ERŐ


SIMBRINZA®
10 mg/ml + 2 mg/ml szuszpenziós szemcsepp
(brinzolamid/brimonidin-tartarát)

Nyílt zugú glaucomában vagy ocularis hypertensióban szenvedő olyan felnőtt betegek megnövekedett szembelnyomásának csökkentésére, akiknél a monoterápia elégtelennek bizonyult.¹

Brinzolamid 10 mg/ml¹

Brimonidin-tartarát 2 mg/ml¹

◆ **Az első és egyetlen béta blokkoló mentes fix kombináció nyílt zugú glaucoma és ocularis hypertensio kezelésére felnőtteknél²**

◆ **Akár 7-10 Hgmm (25-37%) szemnyomás csökkentő hatás a kiindulási értékhez képest¹**

Amennyiben termékünkkel kapcsolatban mellékhatás lépne fel, kérjük, hogy azt késedelem nélkül az alábbi e-mail címre jelentse be: safety.phhubu@novartis.com

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/ gyógyszeradatbázis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon. OGYEI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVÁNTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; SIMBRINZA, a „KERESÉS INDÍTÁSA”.  ikon vagy [Kisérőiratok](#) hiperlinkre történő kattintás.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; SZAKMÁNAK; GYÓGYSZER/ GYÓGYÁSZATI SEGÉD-ESZKÖZ/ GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÁSOK; Egészségügyi szakembereknek; PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS; VÉGLEGES TÖRZS



Érvényes ár, Ft. (www.neak.gov.hu) 2019. január	Kiszámlázási egység	Termelői ár	Bruttó fogy.ár	Támogatás	Térítési díj	Rendelhetőség
Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml szuszpenziós szemcsepp	1x5ml flakonban	3 280	4 314	2 604	1 710	EÜ, Térköt. (90, 22/a. pont)

Hivatkozások: 1. Simbrinza mindenkor hatályos alkalmazási előírás 2019. November 7. 2. www.ogyei.gov.hu megtekintés dátuma: 2020. 05. 25.