

SzOTE Szemészeti Klinika (Igazgató: Kahán Ágost egyetemi tanár) közleménye

Lencsefehérjéssel szembeni túlérzékenység phacogen uveitisben

HAMMER HELGA ÉS OLÁH MIKLÓS

A lencsefehérjéknek a lencséből trauma vagy műtét útján, ill. a túlérget szürkehályog tokján keresztül történő kiszabadulása egyrészt a lencsekéregt phagocytáló makrophagok csarnokzugot eltömeszelő hatása révén phacogen glaucomát, másrészt az uvea steril, generalizált gyulladásában megnyilvánuló phacogen uveitist hozhat létre. Ez utóbbinak a klinikai és a szövettani kép alapján két formáját szokták elkülöníteni (1, 2): az endophthalmitis phacoanaphylacticát (3) és a phacotoxikus uveitist (4). Az *endophthalmitis phacoanaphylactica* a lencsetok sérülése után 1—14 nappal kialakuló heveny uvea gyulladás, amely néha hypopyonnal jár és többnyire endophthalmitisig fokozódik. A szövettani vizsgálat során a tokból kikerült lencserostok körül neutrophil és eosinophil leukocyták, peripheriasabban övszerű elrendeződésben epitheloid sejtek, majd fibroblastok, végül legkívül lymphocyták és plasma-sejtek láthatók. E granulomatosus reactio mellett a szem más részein a klasszikus nongranulomatosus uveitis szöveti képe alakul ki. A *phacotoxikus uveitis* enyhe vagy közepesen súlyos postoperatív vagy posttraumás iridocyclitis formájában játszódik le, amelyhez nem csatlakozik hypopyon. Szövettanilag az iris és a corpus ciliare generalizált nongranulomatosus gyulladása figyelhető meg, amelyben a lymphocytás és plasma-sejtes infiltratio dominál. A két elnevezés a megbetegedések korábban feltételezett egymástól eltérő pathogenesisére utal.

Mások a phacogen uveitisek ilyen elkülönítését nem tartják indokoltnak, mert szerintük valószínűtlen, hogy ugyanaz az aetiologiai tényező (lencsefehérjék) ilyen hasonló és gyakran egymásba átalakuló klinikai képet ennyire eltérő pathogenesis útján hozzon létre (5, 6). A közös, lencsefehérjéssel szemben fennálló túlérzékenységen alapuló pathogenesis mellett szól, hogy az endophthalmitis phacoanaphylactica minden esetében, és igen gyakran phacotoxikus uveitisben is, a betegek serumában és csarnokvizében lencsefehérjékre fajlagos ellenanyagot lehet kimutatni (7—9). Közvetve az autoagressiók pathogenesisét támogatja az is, hogy a cataractás vagy a hypermatur lencse fehérjéinek toxicitását máig sem sikerült megnyugtatóan igazolni.

Jelen munkánkban azokról a vizsgálatainkról számolunk be, amelyek során phacogen uveitisben szenvedő betegek lencsefehérjével szembeni túlérzékenységét lymphocyta transformatiós test segítségével vizsgáltuk. Betegeinknél a gyulladásos reactio inkább idült jellegű és viszonylag enyhe lefolyású volt, és egyetlen esetben sem járt hypopyonnal vagy intraocularis nyomásfokozással. Így jogos a feltételezés, hogy eseteinkben phacotoxikus uvea gyulladásról volt szó. A transformatiós testhez stimuláló antigenként alfa cristallint használtunk, mert *Burky* és *mtsai* szerint ez a szerv-specifikus lencsefehérje [10]. A lymphocyta transformatiós testet mind autoimmun betegségekben, mind pedig más korai vagy késői típusú allergiás állapotokban kiterjedten alkalmazták valamely antigénnel szemben fennálló túlérzékenység igazolására (11, 12).

Módszerek

Vizsgálatainkat 12 *phacogen uveitis*-ben szenvedő beteg, és 7 szemészetiileg egészséges kontroll-egyen esetében végeztük el.

Specifikus *antigen*ként marhaszemből előállított alfa cristallint használtunk [13]. Aspecifikus mitogénként DIFCO gyártmányú phytohaemagglutinin M-et használtunk.

A *lymphocyta transformációs teszt* a Simon és mtsai által leírt módon végeztük [14]. A vizsgált személyekből nátrium citráttal 20 ml vénás vért vettünk, ebből ülepítéssel elválasztottuk a vörösvértesteket és a fehérvérsejteket tartalmazó plasmát, majd a leukocyta-dús plasmát lecentrifugáltuk (800 g; 10 perc) és Hanks oldattal mostuk. A vizsgálatok során nem választottuk el a lymphocytákat a többi fehérvérsejttől. A tenyésztést 2,5 ml, 10% AB Rh pozitív kevert human plasmát és 100 µg/ml penicillint és streptomycint tartalmazó, Parker 199-es tápoldatban végeztük, amelyhez 10⁶/ml lymphocytát adtunk. Minden esetben legalább három féle tenyészetet készítettünk: az elsőhöz nem adtunk antigént, a másodikhoz 40 µg/ml alfa cristallint, míg a harmadikhoz százszorosára hígított phytohaemagglutinin M-et (PHA) adtunk. A stimulatio mértékére a blastikus átalakulás során fokozódó DNS synthesis következtében növekvő ³H-thymidin incorporatióból következtettünk. Ezért 72 órás 37 °C-on történő tenyésztés után a kultúrákhoz 0,1 µCi/ml ³H-thymidint adtunk, és 24 órán keresztül ennek jelenlétében folytattuk a tenyésztést. A tenyésztés végén a kultúrákat lecentrifugáltuk, a sejteket tartalmazó üledékből 5%-os trichloreccsavval a makromolekulákat kicsaptuk, a csapadékból a vízdékonny thymidint ismételt mosással eltávolítottuk, majd az üledéket 5%-os trichloreccsavban 90 °C-on 20 percig hydrolyzáltuk. Végül a hydrolysatumot centrifugáltuk és a felülzúzó beütésszámát folyadék scintillációs módszerrel Tri-Carb (Packard) készülékkel mértük.

A stimulatio mértékét transformatiós indexszel fejeztük ki, amely az antigént tartalmazó és az azt nem tartalmazó kontroll-kultúrák beütésszámának hányadosa.

Eredmények

Vizsgálataink első lépéseként meghatároztuk az alfa cristallinnak azt az optimális koncentrációját, amellyel a legnagyobb mértékű ³H-thymidin incorporatio fokozódás érhető el. Ezért négy beteg esetében 2, 10, 40, 100 és 250 µg/ml alfa cristallinnal stimulált lymphocyta kultúrákat készítettünk. Közülük három betegnél a 40 µg/ml mennyiségben alkalmazott antigennek volt a legkifejezettebb stimuláló hatása, míg a negyedik beteg esetében a 10 és 40 µg/ml koncentrációban adott alfa cristallin, a kísérleti hiba határain belül, megegyező mértékű ³H-thymidin beépülést indukált (I. táblázat). Ezért a további vizsgálatainkat 40 µg/ml alfa cristallinnal végeztük.

I. táblázat
Az alfa cristallin optimális stimuláló koncentrációjának meghatározása

Sorszám	2	10	40	100	250
	µg/ml alfa cristallin				
1.	1,4*	2,6	3,4	3,0	2,1
2.	1,3	2,4	2,9	2,6	2,0
3.	2,1	3,9	4,6	3,8	3,5
4.	1,0	2,3	2,2	1,9	1,7

* Transformatiós index.

A 40 µg/ml alfa cristallin a 12 *phacogen uveitis*-ben szenvedő beteg közül 9-nél több mint 2,5-szeresre fokozta a blastikus átalakulást, míg a 7 egészséges egyen esetében 1,5-nél kisebb transformatiós indexet találtunk. (II. táblázat). A transformatiós index átlagos értéke a *phacogen uveitis*-ben szenvedő betegeknél átlagosan $3,06 \pm 1,35$, míg az egészségeknél $1,1 \pm 0,2$ volt, a különbség statisztikailag szignifikáns ($0,001 < p < 0,01$).

A phytohaemagglutinin stimuláló hatása mindkét csoportban hasonló volt, az észlelt különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p > 0,80$).

II. táblázat
Az alfa cristallin és a phytohaemagglutinin stimuláló hatása phacogen uveitises betegek és egészségesek lymphocyta kultúráiban

Sorszám	Diagnosis	Alfa cristallin 40 µg/ml	PHA
1.	Phacogen uveitis	3,4*	45,7*
2.	Phacogen uveitis	2,9	38,1
3.	Phacogen uveitis	1,4	62,6
4.	Phacogen uveitis	4,6	34,0
5.	Phacogen uveitis	2,2	39,7
6.	Phacogen uveitis	3,6	42,9
7.	Phacogen uveitis	3,9	28,6
8.	Phacogen uveitis	1,2	44,2
9.	Phacogen uveitis	5,3	38,5
10.	Phacogen uveitis	4,0	50,4
11.	Phacogen uveitis	1,1	46,3
12.	Phacogen uveitis	3,1	37,7
Átlag		3,06 ± 1,35	42,4 ± 6,9
1.	Egészséges	0,9	38,8
2.	Egészséges	1,3	49,9
3.	Egészséges	1,2	61,9
4.	Egészséges	1,0	41,1
5.	Egészséges	1,1	28,4
6.	Egészséges	0,8	37,6
7.	Egészséges	1,4	46,8
Átlag		1,1 ± 0,2	43,5 ± 11,8

Megbeszélés

Vizsgálataink során a 12 phacotoxikus uveitisisben szenvedő beteg közül az alfa cristallin 9-nél fokozta a $^3\text{H-thymidin}$ incorporációt, míg ugyanez az antigen a szemészetileg egészséges egyének lymphocyta kultúráinak blastikus átalakulását nem befolyásolta (II. táblázat). Ez a megfigyelés arra utal, hogy jogos az a korábbi feltételezés, mely szerint a phacotoxikus uveitis klinikai képében lejátszódó lencsefehérje által kiváltott uvea gyulladás is immunológiai folyamat eredménye, és ennek antigenje az alfa cristallin. A phytohaemagglutinin stimuláló hatása az uveitiseknél és a kontrolloknál megegyezett, ami a két csoportban a cellularis túlérzékenységi folyamatokért elsősorban felelős „T” lymphocyták normális immunológiai reaktivitására utal.

Roitt és mtsai az autoimmun betegségek két formáját különítették el (15). Az első csoportba a kötőszövet általános károsodásával járó autoagressziós folyamatok tartoznak, ilyen pl. a systemás lupus erythematosus, míg a második csoportot a szerv-specifikus autoantitest képzéssel járó megbetegedések (pl. Hashimoto thyreoiditis) alkotják. Korábban már a legkülönbözőbb specifikus szervkárosodással járó autoimmun megbetegedések esetében sikerült lymphocyta transformatiós test segítségével a sensibilizáció tényét igazolni és az autoantigen természetét meghatározni (11, 16). A phacogen uveitis is az utóbbi csoportba sorolható, mivel a gyulladáshoz vezető tünetek kizárólag a szemben jelentkeznek, a folyamat rendszerint csak a sérült oldalt érinti, és csak ritkán alakul ki hasonló, de többnyire enyhébb gyulladás az ellenkező oldalon. A gyulladáshoz

reactio centrumát a sérült lencse, pontosabban a lencsetok és a traumatizált lencserostok alkotják. Az uvealis tractus generalizált nongranulomatosis gyulladása is minden valószínűség szerint szintén a kiszabadult lencsefehérjék által indukált immun folyamat következménye, hiszen az uvea is tartalmaz a lencse antigenekkel immunológiai kereszt-reactiókat adó fehérjét (17, 18).

A többé-kevésbé hasonló klinikai kép, valamint a serumban már korábban kimutatott lencse ellenes antitestek és jelen vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy nem indokolt az endophthalmitis phacoanaphylacticát és a phacotoxikus uveitist egymástól mereven elkülöníteni. Valószínűleg mindkét megbetegedés a kiszabadult lencsefehérjék által kiváltott autoimmun folyamat következménye, és a klinikai kép eltéréseit az is magyarázhatja, hogy az „anaphylaxiás” reakcióért főleg korai, míg a „toxikus” reakcióért inkább késői típusú túlérzékenység a felelős. Jelenlegi vizsgálataink eredménye is a cellularis hypersensitivitas jelentőségére utal a phacotoxikus uvea gyulladásban, bár kétségtelen tény, hogy a lymphocytá transformációs test csupán korai típusú túlérzékenység fennállása esetén is pozitív lehet.

Összefoglalás

Szerzők 12 phacotoxikus uveitisben szenvedő beteg közül 9-nél a lencse szervspecifikus antigénjével, az alfa cristallinnal szembeni túlérzékenységet igazoltak lymphocytá transformációs test segítségével. Az irodalmi adatok, valamint jelen vizsgálataik alapján valószínűnek tartják, hogy a phacotoxikus uveitis is éppenúgy szerv-specifikus autoimmun megbetegedés, mint az endophthalmitis phacoanaphylactica, de ennek kialakulásáért elsősorban cellularis túlérzékenységi folyamatok a felelősek.

IRODALOM: 1. Duke—Elder, S., E. S. Parkins : System of Ophthalmology IX. p. 500. Henry Kimpton, London 1966. — 2. Woods, A. C. : Am. J. Ophth. 45, 251 (1958). — 3. Verhoeff, F. H., Lemoine, A. N. : Proc. Internat. Cong. Ophth. Washington, 1922. p. 177. — 4. Irvine, S. R., Irvine, A. R. : Am. J. Ophth. 35, 370 (1952). — 5. Wirostko, E., Spalter, H. F. : Arch. Ophth. 78, 1 (1967). — 6. Meller, H. : Trans. Ophth. Soc. U. K. 83, 689 (1963). — 7. Luntz, M. H., Wright, R. : Exp. Eye Res. 1, 317 (1962). — 8. Wítmer, R. : Int. Arch. Allerg. 24, 58 (1964). — 9. Kincses É. : Előadás a Magyar Szemorstársaság Vándorgyűlésén Sopron, 1973. — 10. Burky, E. L., Woods, A. C., Woodhall, M. B. : Arch. Ophth. 9, 446 (1933). — 11. Revillard, J. P. : Cell mediates immunity. Karger, Basel 1971. — 12. Bozsóky S. : Orvosképzés 44, 49 (1969). — 13. Manski, W., Behrens, M., Martinez, C. : Exp. Eye Res. 7, 164 (1968). — 14. Simon M., Dobozy A., Hunyadi J. : Orv. Hetil. 111, 2403 (1970). — 15. Roitt, I. M., Greaves, M. F., Torrigiani, G., Playfair, J. H. : Lancet ii, 367 (1969). — 16. Warnatz, H. : Proc. VII. Internat. Cong. Allerg. Excerpta Medica, 1971 p. 178. — 17. Clayton, R. M., Campbell, J. C., Trauman, D. E. : Exp. Eye Res. 7, 11 (1968). — 18. Bours, J. : Exp. Eye Res. — 15, 299 (1973).

Хаммер Х., Ола М.: Повышенная чувствительность к белкам хрусталика при факогенном увеите

С помощью теста трансформации лимфоцитов с органоспецифическим антигеном авторы доказали повышенную чувствительность хрусталика к альфа-кристаллину у 9 больных из 12, страдающих факотоксическим увеитом. На основании литературных данных и результатов своего исследования авторы считают вполне вероятным, что и факотоксический увеит является точно таким же органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, как и факоанафилактический эндофтальм, но в его возникновении повинны, в первую очередь, процессы клеточной гиперчувствительности.

Hammer, H. and Oláh, M.: *Hypersensitivity against lenticular proteins in phacogenic uveitis*

In 9 from 12 cases of phacotoxic uveitis hypersensitivity against the organ-specific antigen of lens, against α -crystalline was demonstrated by lymphocyte transformation test. Basing on references and the present investigations, organ-bound auto-immune nature of phacotoxic uveitis in common with phacoanaphylactic endophthalmitis is suggested, however the former is evoked mainly by cellular hypersensitivity.

H. Hammer und M. Oláh: *Überempfindlichkeit gegenüber Linsenproteinen in phacogener Uveitis*

Unter 12 an phacotoxischer Uveitis leidenden Kranken wurde bei 9 Kranken mit Hilfe des Lymphocytentransformationstestes eine Überempfindlichkeit gegenüber dem organspezifischen Antigen der Linse, dem alpha-Cristallin nachgewiesen. Aufgrund der Literaturangaben sowie der eigenen Untersuchungen scheint es wahrscheinlich, dass auch die phacotoxische Uveitis ebenso eine organspezifische autoimmunne Erkrankung ist wie die Endophthalmitis phacoanaphylactica, aber für ihre Entwicklung sind in erster Reihe zelluläre Überempfindlichkeitsvorgänge verantwortlich.