

Ciszteamintartalmú szemcsepp alkalmazása cystinosisban

Csorba Anita dr.¹ ■ Maka Erika dr.¹ ■ Szabó Attila dr.^{2,3}
Kelen Kata dr.² ■ Reusz György dr.² ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.¹

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

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³ELKH-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

A cystinosis ritka, aminosav-anyagcserét érintő, lizoszomális tárolási megbetegedés, melyben jellegzetes eltérés a cisztin felszaporodása és kikristályosodása a különböző szövetekben, szövetekben, elsősorban a szemben és a vesében. Szemészeti vonatkozásban kiemelkedő jelentőségű a cisztinnel a corneában való lerakódása, ami nagyfokú fényérzékenység kialakulásához vezet. A kifejezett fényérzékenység jelentősen rontja az érintett páciensek életminőségét, így a kristályok mennyiségének csökkentését célzó hatékony szemészeti kezelés kiemelt szereppel bír. Esettanulmányunk kapcsán a szakirodalom áttekintésével mutatjuk be a cystinosis jellegzetes szemészeti klinikai megjelenését és kezelési lehetőségeit. A lokális kezelésben korábban széles körben alkalmazták a kristályok feloldását elősegítő ciszteamin egyszerű vizes oldatát, e készítmény terápiás hatékonysága azonban vitatott. Újabban a ciszteamin új, viszkózus oldatának alkalmazására nyílt lehetőség. A 29 éves férfi betegünkönél a cornealis cisztinkristályok kezelésére viszkózus formátumú, ciszteamin tartalmú készítményt vezetünk be, és ezt alkalmaztuk 1 éven át. Páciensünkönél az új lokális szemcsepp használata mellett a kezelés megkezdését követő egy évben a fényérzékenység jelentős, fokozatos csökkenését figyeltük meg. Elülső szegmens optikaikohärenca-tomográfiás és *in vivo* konfokális mikroszkópos vizsgálatainkkal kimutatható volt a cornealis kristályok mennyiségének folyamatos csökkenése már az 1. hónaptól kezdve. Jelen közleményünk célja, hogy felhívja a figyelmet a cystinosis szemészeti tüneteire, illetve a Magyarországon elsőként alkalmazott, viszkózus formátumú ciszteaminkezelés hatékonyságára.

Orv Hetil. 2022; 163(21): 846–852.

Kulcsszavak: cystinosis, ciszteamin, Cystadrops szemcsepp, cornea, *in vivo* konfokális mikroszkóp, optikaikohärenca-tomográfia

Ocular treatment of cystinosis with eye drop containing cysteamine

Cystinosis is a rare lysosomal storage disease affecting amino acid metabolism, characterized by the accumulation and crystallization of cystine in various tissues, primarily in the eye and kidney. The major ophthalmic symptom is photophobia, which is related to the corneal deposition of cystine crystals. The light sensitivity significantly impairs the quality of life of the affected patients, thus, effective ophthalmic treatment to reduce the crystal density is very important. In the current case report, we present the characteristic ocular clinical appearance and treatment options of cystinosis by reviewing the literature. A simple aqueous solution of cysteamine, which aids in the dissolution of crystals, has been widely used in topical treatment in the past, however, its therapeutic efficacy is debatable. Recently, a new viscous formulation of cysteamine has been proposed for ophthalmic treatment. For the treatment of corneal cystine crystals in our patient, the new viscous format of cysteamine has been applied, and therapeutic effects were recorded for a year. Applying the viscous cysteamine formulation, a marked and gradual decrease in photophobia was observed in our patient in the first year of the treatment. Anterior-segment optical coherence tomography and *in vivo* confocal microscopy represented a continuous decrease in the density of corneal crystals even from the first month of the treatment period. The aim of our case report is to present the ophthalmic symptoms of cystinosis and the results of the first clinical application of viscous formulation of cysteamine eye drops in Hungary in a cystinosis patient.

Keywords: cystinosis, cysteamine, Cystadrops eye drop, cornea, *in vivo* confocal microscopy, optical coherence tomography

Csorba A, Maka E, Szabó A, Kelen K, Reusz Gy, Nagy ZZs. [Ocular treatment of cystinosis with eye drop containing cysteamine]. Orv Hetil. 2022; 163(21): 846–852.

(Beérkezett: 2022. január 17.; elfogadva: 2022. január 23.)

Rövidítések

AS-OCT = (anterior-segment optical coherence tomography) elülső szegmens optikaikoherenca-tomográfia; BCDVA = (best corrected distance visual acuity) legjobb korrigált látóélesség; CTNS gene = cystinosin lysosomal cystine transporter gén; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVCN = (*in vivo* confocal microscopy) *in vivo* konfokális mikroszkópia

A cystinosis igen ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő, lizoszomális tárolási megbetegedés. Lényege a CTNS- (cystinosin lysosomal cystine transporter) gén mutációja, mely a cisztinoin transzporter fehérjét kódolja a lizoszóma membránjában. A cisztinoin hibás működése esetén a cisztin felhalmozódik a lizoszómán belül, kristályos formában kiválik és testszerte lerakódik, a szervek és szövetek funkcionális károsodását okozva [1]. A betegség leggyakoribb formája – mely az esetek 95%-át érinti – az infantilis nephropatiás forma, mely egyben a legsúlyosabb lefolyású [2]. Az első tünetek már csecsemőkorban jelentkeznek, általában renalis Fanconi-szindróma képében (renalis tubularis acidosis, elektrolitvesztés, növekedési elmaradás), mely kezelés nélkül az első évtizedben végstádiumú veseelégtelenséghez vezet [3]. A vese mellett számos egyéb szerv is érintett, de a leghamarabb és a legsúlyosabb formában a szemészeti eltérések dominálnak [4]. A szemészeti tüneteket nagyrészt a szaruhártyában lerakódott kristályok okozzák, melyek már csecsemőkorban megjelennek, az életkor előrehaladtával fokozatosan felhalmozódnak, és kifejezett fényérzékenységhöz, blepharospasmushoz, szemszárazsághoz vezetnek [5]. A látóélességet a kristályok felszaporodása általában nem befolyásolja [6].

A szemészeti kezelés a ciszteamin-hidroklorid hatóanyagot tartalmazó lokális szemcsepp alkalmazása, mely csökkenti a cornealis cisztinkristályok felszaporodását azáltal, hogy a kristályos cisztint ciszteinné alakítja, mely ebben a formában kiürül a szövetekből [7]. A szemcsepp hagyományos formája a ciszteamin-hidroklorid vizes oldata [8]. Mindennapi használata a betegek számára igen nehézkes, hiszen a hatóanyag instabilitása miatt folyamatos hűtést igényel, a szemfelszínről való gyors kiürülés miatt a cseppet óránként kell cseppenteni, és becseppentéskor kellemetlen, csípő érzést okoz [9]. Mindez a betegek részéről – különös tekintettel arra, hogy gyermekekről van szó – a terápiás együttműködés gyengüléséhez vezethet. További hátrány, hogy az Európai Unióban nincs forgalomban ennek megfelelő, engedélyezett készítmény, így a cseppet általában magisztrális formában szükséges elkészíttetni [10].

A közelmúltban új összetételű, ciszteamin-hidrokloridot tartalmazó lokális készítmény alkalmazására nyílt lehetőség az érintett páciensek körében. Az új oldat a sűrű, viszkózus állaga miatt elhúzódóan a szemfelszínen marad, így a hatóanyag szaruhártyába való bejutása is folyamatos, és elegendő 4 alkalommal cseppenteni naponta.

A készítményt nem kell hűteni, és kevésbé okoz égő, csípő érzést becseppentéskor, így biztosítva a kényelmesebb alkalmazást [11]. Esettanulmányunkban egy 29 éves, infantilis nephropatiás cystinosisban szenvedő férfi beteg kórtörténetén keresztül mutatjuk be az új szemcseppel történt kezelés eredményeit 1 éves alkalmazást követően.

Esetismertetés

Betegünk esetében 7 hónapos korban diagnosztizálták a cystinosiszt az ekkor jelentkező Fanconi-szindróma hátterében. Ennek talaján végstádiumú veseelégtelenség alakult ki, majd az évekig tartó dialízist követően 11 éves korban kadáverese-transzplantáció történt. A krónikus veseelégtelenség és az alapbetegség manifesztációjaként hypertonia, hypothyreosis, a kézfejet érintő kétoldali izomatropia, dysphagia jelentkezett. A páciens szisztémás kezelése ciszteamin hatóanyagot tartalmazó orális készítmény adásával történik a betegség diagnosztizálása óta. Szemészeti gondozása 15 éves kora óta zajlik Klinikánkon, az ezt megelőző szemészeti vizsgálatokról, kezeléssel nincs információnk. Első megjelenése óta a magisztrálisan készített, hagyományos, 0,1%-os ciszteamin hatóanyagot tartalmazó szemcseppet alkalmaztuk lokálisan. Betegünk a cseppet azonban a kényelmetlen használat miatt csupán naponta maximum 3–4 alkalommal cseppentette, és a szaruhártyában lerakódott kristálymennyiségben a terápia mellett érdemi javulás nem történt. Emellett betegünkönél szemszárazság, folyamatos fényérzékenység, illetve az utóbbi miatt állandó blepharospasmus állt fenn.

2020 őszén a korábbi lokális terápiát felfüggesztettük, és 0,55%-os ciszteamin-tartalmazó szemcseppre (Cystadrops®, 3,8 mg/ml ciszteamin-hidroklorid, Recordati Rare Diseases, Puteaux, Franciaország) módosítottuk. A készítményt az alkalmazási előiratnak megfelelően naponta 4 alkalommal javasoltuk cseppenteni mindkét szembe. Az új szemcsepp bevezetése előtt és után a következő vizsgálatokat végeztük.

Elsőként ETDRS- (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tábla segítségével meghatároztuk a legjobb korrigált látóélességet (best corrected distance visual acuity, BCDVA), majd réslámpás vizsgálat történt, különös tekintettel a szaruhártya állapotának felmérésére. Ezt követően meghatároztuk a szubjektív, beteg által értékelt, illetve az objektív, vizsgáló orvos által réslámpás vizsgálat során értékelt fényérzékenységet egy nemzetközileg is használt skála alapján [6] (1. táblázat).

Ezután elülsőszegmens-optikaikoherenciatomográfiás (anterior-segment optical coherence tomography, AS-OCT) vizsgálatot végeztünk. A szaruhártya keresztmetszeti képén a centrumban (0,00 mm) mértük az állományában az epithelium felől számítva a legfelszínesebben látható kristályok elhelyezkedésének mélységét.

Végül elvégeztük a szaruhártya *in vivo* konfokális mikroszkópos vizsgálatát (*in vivo* confocal microscopy,

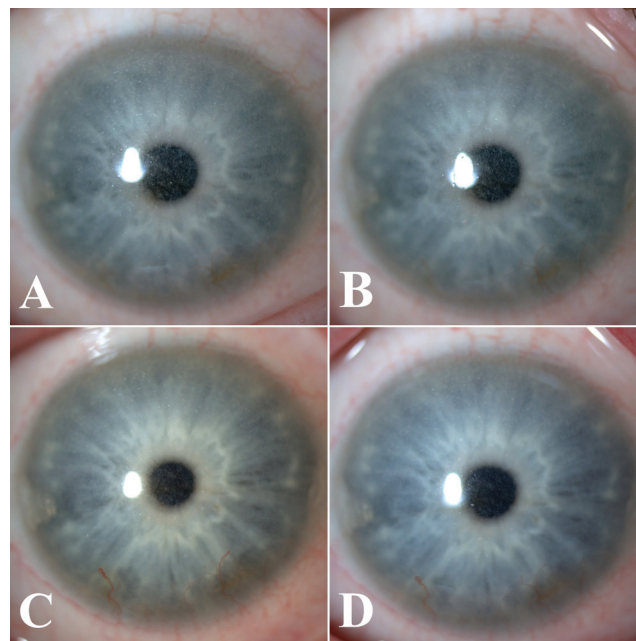
1. táblázat | Szubjektív és objektív fényérzékenység-becslő skála

Pontszám	Szubjektív fényérzékenység-becslő skála	Objektív fényérzékenység-becslő skála
0	Nem zavar a fény	Nincs fényérzékenység, még a legerősebb résfénynél sem
1	Kicsit zavar a fény, ami miatt néha pislognom kell	Fényérzékenység közepes résfénynél
2	Kicsit zavar a fény, ami miatt gyakran kell pislognom	Fényérzékenység a legkisebb erősségű résfénynél
3	Zavar a fény, emiatt napszemüveget kell hordanom	Fényérzékenység még kobaltkék szűrő mellett is hordanom
4	Nagyon zavar a fény, és emiatt szinte folyamatosan napszemüveget kell hordanom	Napszemüveg hordása szükséges, a nélkül képtelen kinyitni a szemét a vizsgálóhelyiségben
5	Rendkívül zavar a fény, emiatt nem tudok kimenni a szabadba, a természetes fényt még napszemüvegben sem bírom elviselni	Sötétített helyiségben is képtelen kinyitni a szemét

IVCM), mely az egyes rétegek nagy nagyítású, *en face* ellenőrzését teszi lehetővé egy $400 \times 400 \mu\text{m}$ -es területen, illetve biztosítja a lerakódott kristályok direkt vizualizációját. Az IVCM-képeken elemeztük a kristálydenzitást a korábban publikált, nemzetközileg elfogadott, standard képgyűjtemény alapján egy 1-től 4-ig terjedő skálán (0: nincs kristály; 1: a vizsgált terület kevesebb mint 25%-a érintett; 2: a vizsgált terület 25–50%-a érintett; 3: a vizsgált terület 50–75%-a érintett; 4: a vizsgált terület több mint 75%-a érintett) [5]. A különböző szaruhártyarétegekben (epithelium, Bowman-membrán, elülső, középső és hátsó stroma, Descemet-membrán, endothelium) 5 különböző, egymással nem átfedő képen történt a kristálydenzitás meghatározása és rétegenként az értékek átlagolása. A kapott átlagokat összeadva kaptuk meg az ún. IVCM-pontszámot, mely a szaruhártya egészére vonatkozó, a kristálylerakódás mértékét jellemző szám.

A fenti vizsgálatokat közvetlenül a Cystadrops® bevezetése előtt, és azt követően 1, 6, illetve 12 hónappal végeztük el.

A Cystadrops® szemcsepp használata mellett betegünk már 1 hónappal a terápia bevezetését követően a szem-szárazságérzés és nagyfokú csökkenéséről számolt be. A látóélesség mind a jobb, mind a bal szemben a kiindulási értékkel megegyező, 1,0 feletti volt 1 évvel az új szemcsepp bevezetését követően. A fényérzékenység a szubjektív fényérzékenység-becslő skála alapján a kezdeti 5-ös pontszámról 2-esre, az objektív becslés alapján mért 2-es pontszámról 1-esre csökkent, így a sötétített lencsés szemüveg állandó használatát a beteg mellőzni tudta. A fényérzékenység csökkenése miatt állandó blepharos-



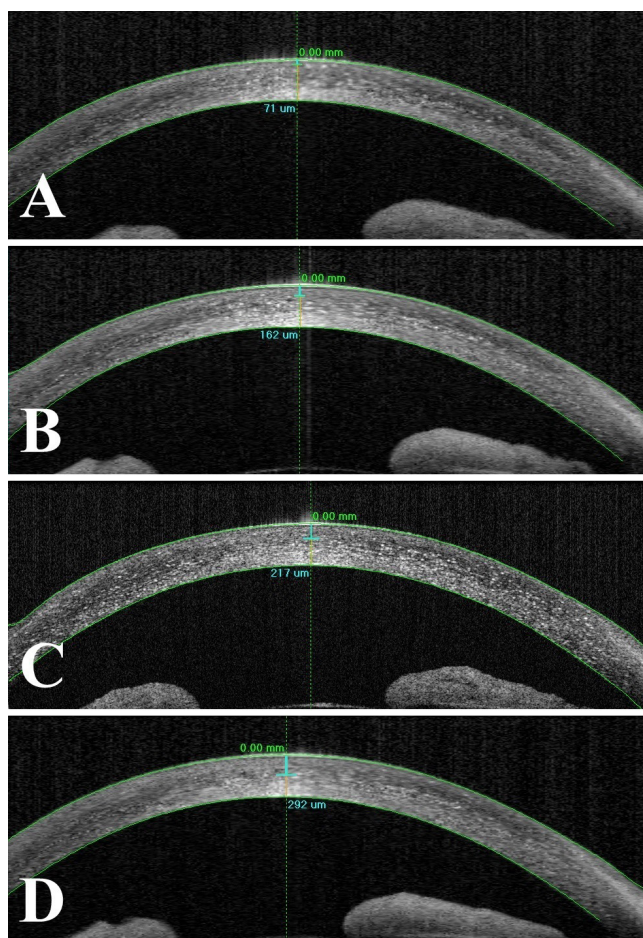
1. ábra | Diffúz kristálylerakódás a jobb oldali szaruhártyában. A centrális területeken, a pupilla vetületében megfigyelhető a kristályok mennyiségének csökkenése a kiindulási állapothoz képest (A) az 1 (B), a 6 (C) és a 12 hónapos (D) kontrollvizsgálat alkalmával

pasmus is oldódott. A réslámpás vizsgálat során az 1. hónapnál csak minimális különbség látszódott a kiindulási állapothoz képest, a 6. hónaptól azonban markáns csökkenést tapasztaltunk a lerakódott kristály mennyiségében (1. ábra).

A képalkotó vizsgálatok alapján már az 1. hónapban kimutatható volt a csökkenés a cisztinkristályok mennyiségében. Az AS-OCT-felvételeken a centrumban mérve a kristálymentes réteg mélysége jelentősen megnövekedett, mindkét szem esetén. A jobb szemben a kiindulási állapotban mért $71 \mu\text{m}$ -ról 1 hónap után $162 \mu\text{m}$ -re, 6 hónap után $217 \mu\text{m}$ -re, majd 12 hónap után $292 \mu\text{m}$ -re növekedett. A bal szemben hasonló tendencia volt megfigyelhető: a kezdeti $93 \mu\text{m}$ 1 hónap után $165 \mu\text{m}$ -re, 6 hónap után $213 \mu\text{m}$ -re, majd 12 hónap után $284 \mu\text{m}$ -re növekedett (2. ábra).

Az IVCM-felvételek ezt alátámasztva szintén a kristálymennyiség csökkenését mutatták. A kristálylerakódás csökkenése főként a szaruhártya elülső rétegeiben volt megfigyelhető, az epitheliumtól az elülső stromáig. A kezdeti felvételeken látható összecsapódott kristályok kisebbé, tú alakúvá váltak (3. ábra).

A kristálydenzitás kisebb csökkenése a mélyebb rétegekben is kimutatható volt. A kezdeti felvételeken látható, a szaruhártyában igen ritkán megfigyelhető hatszögletű kristályok az új terápia mellett eltűntek (4. ábra). A cornea egészére vonatkozó átlagos kristálydenzitás-értéket jellemző IVCM-pontszám a 12 hónapos kezelési időtartam alatt fokozatos csökkenést mutatott mindkét szem esetében, és a 6. hónaptól csökkent a legkifejezettebben. A kiindulási 20,6-os és 23,3-as érték az 1. hónapnál 20,2 és 20,6; a 6. hónapnál 15,05 és 15,2; 1 év-



2. ábra AS-OCT- (elülszögmeny-optikaikoherenciatomográfias) felvételek a jobb szem szaruhártyájáról. A szaruhártya elülső rétegeiben az epitheliumtól mérve fokozatosan megnövekedett a kristálymentes terület mélysége a kiindulási (A), az 1 (B), a 6 (C) és a 12 (D) hónapos kontrollvizsgálaton

nél pedig 15,03 és 15,07 volt a jobb és a bal szem esetén. Az IVCN-pontszám alapján a jobb szemén összesen 27%-os, a bal szemén 35%-os csökkenést értünk el a kristálysűrűségben.

A szemcsepp alkalmazása mellett betegünk mellékhatásként a cseppentéskor ritkán érzett enyhe csípő érzésről, valamint a szempillák tövére rászáradó szemcsepp által okozott szúró érzésről számolt be. Egyéb mellékhatást a terápia alkalmazása mellett vizsgálataink során nem észleltünk.

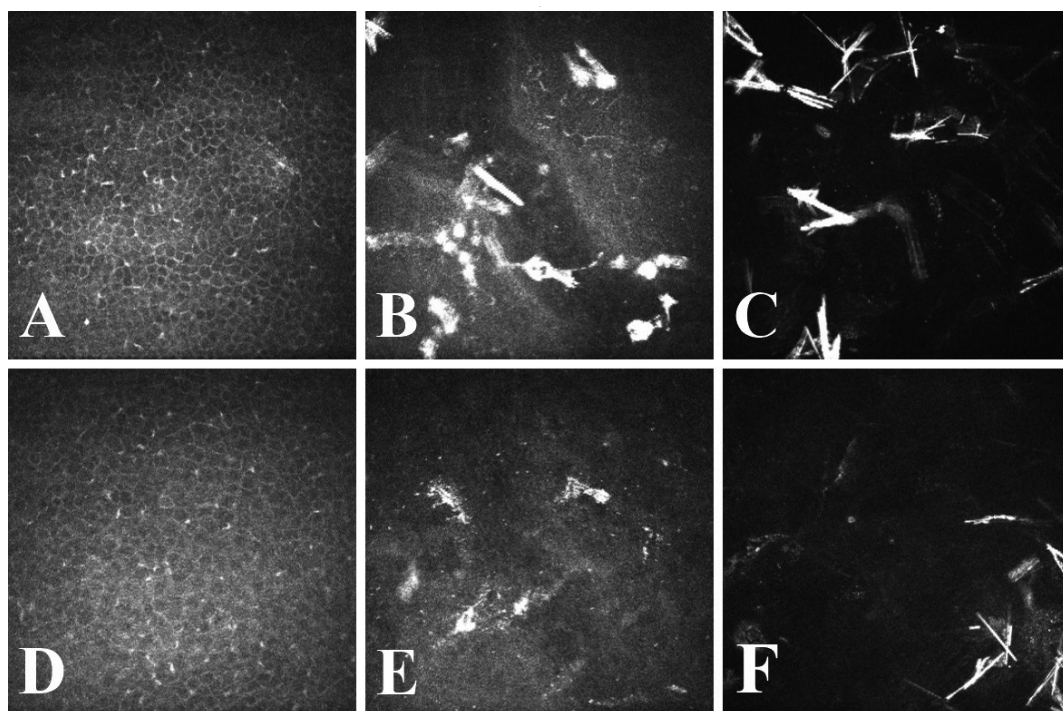
Megbeszélés

A cornealis kristálylerakódás a cystinosis pathognomicus jele [4]. Az infantilis formában a kristályok legkésőbb 16 hónapos életkortól válnak láthatóvá a szaruhártyában, majd a folyamat progressziójával a mennyiségük hozzávetőlegesen a 8. életév körül éri el a maximális sűrűséget [4, 8]. A szaruhártyában átlátszó, reflektív képlettekként látszódnak, melyek fokozott fényszóródást okoznak. Ennek következtében a pácienseknél kifejezett fényérzékenység alakul ki, mely esetenként olyan súlyossá is vál-

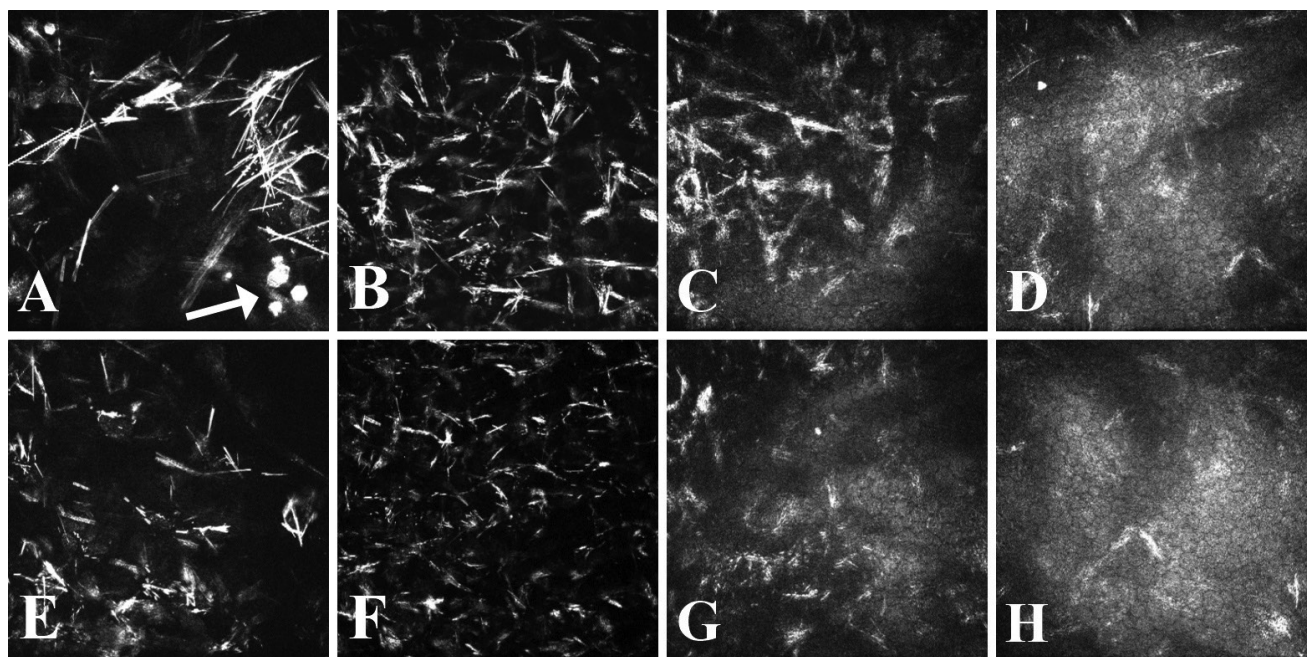
hat, hogy állandó napszemüveghordást tesz szükségessé, jelentősen befolyásolva a páciensek mindennapi életvitelét [6]. Hosszú távú szövődményként keratitis punctata superficialis, filamentaris és „band” keratopathia, illetve perifériás érújdoképződés jelenhet meg, melyek a látásromlás potenciális kockázati tényezői, s a folyamat egyes esetekben látásvesztéshez is vezethet [2]. A hatékony kezelés így nem csupán a mindennapi életminőség javítása céljából, hanem a hosszú távú szövődmények megelőzése szempontjából is kiemelt jelentőségű.

A betegség kezelésének része az orálisan alkalmazott ciszteamin, a szaruhártya avascularis jellege miatt azonban a szisztémásan adagolt ciszteamin a szaruhártya szövetében nem vagy csak igen alacsony koncentrációban jelenik meg, így a kezelés lokális ciszteamintartalmú szemcseppkezeléssel egészítendő ki. A ciszteamintartalmú hagyományos szemcsepp legnagyobb hátránya, hogy hűtés nélkül, szobahőmérsékleten a hatóanyag ciszteaminná oxidálódik, mely a kristályok feloldásában nem hatékony [12]. A szemcsepp erős csípő érzést okoz becseppentéskor, így az irritáció miatti könnyezésnek, valamint a vizes oldatformátumnak köszönhetően a szemfelszínről való gyors kiürülés jellemzi. A hagyományos készítmény hatékonyságáról ellentmondásos szakirodalmi eredmények találhatók. Egy hosszú távú követési eredményeket bemutató tanulmányban a 0,55%-os ciszteamin-hidrokloridot tartalmazó magisztrális szemcsepp alkalmazása mellett a cornealis cisztinkristályok mennyisége a páciensek 66%-ában nem változott, 34%-ában pedig fokozódott a vizsgált időszak alatt, kétóránkénti cseppentés mellett [13]. *MacDonald és mtsai* tanulmányukban szintén hatástalannak ítélték a 0,3%-os ciszteamin-hidrokloridot tartalmazó magisztrális szemcseppet a cornealis kristálylerakódás kezelésében [14]. Néhány vizsgálatban, amelyeknél a szemcseppet nagyon sűrűn – napi 10–12 alkalommal – javasolták a pácienseknek, szignifikáns csökkenést mutattak ki a kristályok mennyiségében. Az óránkénti cseppentést azonban hosszú távon kifejezetten nehéz alkalmazni, főként gyermekek esetén. A magisztrális formában előállított szemcsepp tehát számos hátránnyal bír, így a legtöbb esetben a páciensek nem az előírásnak megfelelően alkalmazzák a készítményt.

A 0,55%-os, viszkózus ciszteamintartalmú szemcsepp alkalmazását 2017-ben engedélyezte az Európai Gyógyszerügynökség a 2 évnél idősebb gyermekek körében [8]. Viszkózus formájának köszönhetően napi 4 alkalommal való cseppentés mellett is hosszú ideig megtapad a szemfelszínen, elősegítve a hatóanyag jobb cornealis felszívódását. Az új formula hozzájárul a hatóanyag fokozott stabilitásához, így szobahőn 1 hétig tárolható. Mind felnőttek, mind gyermekek esetén kimutatták, hogy hatékony a cisztinkristályok feloldásában és a fényérzékenység csökkentésében [11, 15]. Az „OCT-1” vizsgálatban hosszú távon, 5 éven keresztül értékelték az új készítmény biztonságosságát és hatékonyságát. Napi 4 becseppentés mellett már 30 nap után 30%-os csökke-



3. ábra | Az IVCM- (*in vivo* konfokális mikroszkópos) felvételeken megfigyelhető a lerakódott kristályok mennyiségének csökkenése az epithelium, a Bowman-membrán és az elülső stroma területében a kiindulási (A, B, C) és az 12 hónapos vizit (D, E, F) alkalmával



4. ábra | A kristálydenzitás csökkenését ábrázoló IVCM- (*in vivo* konfokális mikroszkópos) felvételek a középső és hátsó stroma, a Descemet-membrán és az endothelium rétegeiben a kiindulási (A, B, C, D) és az 1 éves vizsgálat (E, F, G, H) alkalmával. A kezdeti állapotban látható hatszögletű kristályok (A, nyíl) az új készítmény alkalmazása mellett eltűntek

nést mutattak ki a kristálylerakódás sűrűségében az IVCM-pontszám meghatározása alapján, és javulást mutatott a fényérzékenység is minden páciens esetén. Az első 1 évben megfigyelt fokozatos csökkenést követően stagnáló állapot állt be a kristálmennyiségben és a fényérzékenységben is, mely mellett csökkenteni lehetett a

cseppentés gyakoriságát [15]. A 0,1%-os, vizes alapú ciszteamin-cseppel összehasonlítva a 0,55%-os, viszkózus oldatformátumú ciszteamin-csepp mellett szignifikáns csökkenés volt kimutatható a kristálylerakódás mértékében [15]. Egy randomizált, multicentrikus tanulmány szintén csökkenést mutatott ki az IVCM-összpontszám-

ban a 30. napon, valamint igazolták a viszkózus állagú készítmény fokozott hatékonyságát a hagyományos, 0,1%-os ciszteaminoldathoz képest mind a kristálymennyiség, mind a fényérzékenység csökkentésében, 90 napos kezelési időszak után [16]. A viszkózus állagú ciszteamincepp benzalkónium-klorid-tartalma miatt hosszú távon toxikus hatást fejthet ki a szaruhártya epithelsejtjeire, így a csepp használata mellett rendszeres szemészeti ellenőrzés szükséges [17].

Páciensünk az új terápia bevezetését megelőzően éveken keresztül alkalmazta a vizesoldat-formátumú ciszteamintartalmú szemcseppet, a cseppet azonban csupán 3–4 alkalommal cseppentette naponta. A cornealis cisztkristályok mennyiségében, a szaruhártya állapotában, illetve a fényérzékenységben a korábbi szemcsepp mellett javulást nem tapasztaltunk. Páciensünk az új, viszkózus oldatformátumú szemcsepp használata mellett már az 1. hónapban beszámolt a szemszárazság és a fényérzékenység csökkenéséről, mely az 1 éves alkalmazás alatt további javuló tendenciát mutatott, jelentős életminőség-javulást eredményezve. Mind az AS-OCT-, mind az IVCM-felvételek kimutatták, hogy a cornealis kristályok mennyisége a terápia mellett főként a szaruhártya elülső rétegeiben csökkent. Feltételezhető, hogy a viszkózus formának köszönhetően hosszabb ideig a szemfelszínen maradó hatóanyag a cornea rétegeibe felszívódva nagyobb koncentrációt ér el a szaruhártya elülső rétegeiben a hátsó rétegekhez viszonyítva, így ezen a területen fokozottabb a cisztkristályok feloldódása. Cystinosisban a kristálylerakódás a szaruhártya elülső rétegeiben indul, majd később a hátsóbb rétegek is érintetté válnak [18, 19]. Így a viszkózus állagú készítmény minél korábbi életkorban való alkalmazása és ezáltal a szaruhártya elülső rétegeiben lerakódott kristálymennyiség hatékony csökkentése feltehetően hozzájárul a cornealis érintettség mértékének enyhítéséhez. Emiatt is célszerű lenne a viszkózus készítmény mihamarabbi bevezetése a cystinosisban szenvedő páciensek szemészeti terápiájában, ami a társszakmák (gyermekgyógyász, gyermeknefrológus, szemész) szoros együttműködését igényli.

Következtetés

Tudomásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztuk a 0,55%-os, új, viszkózus oldatformátumú ciszteamintartalmú szemcseppkészítményt infantilis nephropathiás cystinosisban szenvedő páciensünkénél. A készítmény lokális alkalmazása mellett már 1 hónappal a terápia bevezetését követően csökkenést figyeltünk meg a fényérzékenységben, illetve a cisztkristályok mennyiségében az AS-OCT- és IVCM-felvételek alapján. Az új terápia mellett páciensünk szemészeti panaszában nagymértékű javulás mutatkozott. Jelentős mellékhatást a készítmény alkalmazása mellett nem tapasztaltunk. Esetbemutatónk prezentálja a cystinosis szemészeti tüneteinek kezelésében alkalmazható új, viszkózus formátumú ciszteamintartalmú szemcsepp biztonságos és hatékony terá-

piás hatásait 1 éves időtartamban. Az új terápia teljes körű megismeréséhez hosszú távú követéses adatokra is szükség lesz.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Cs. A.: A vizsgálatok kivitelezése, a szakirodalom áttekintése, a kézirat megírása, szerkesztése. M. E.: A beteg szemészeti gondozása, a vizsgálatok irányítása. Sz. A., K. K., R. Gy.: A beteg nefrológiai gondozása, a terápia bevezetése, a kézirat áttekintése, javítása. N. Z. Zs.: A kézirat áttekintése, javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Világos E, Szabó A. Cystinosis. [Cystinosis.] *Gyermekgyógyászat* 2018; 69: 138–143. [Hungarian]
- [2] Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(Suppl 4): 87–94.
- [3] Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, et al. Nephropathic cystinosis in children: an overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 436–442.
- [4] Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, et al. Clinical practice: a proposed standardized ophthalmological assessment for patients with cystinosis. *Ophthalmol Ther.* 2017; 6: 93–104.
- [5] Labbé A, Niaudet P, Loirat C, et al. *In vivo* confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology* 2009; 116: 870–876.
- [6] Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, et al. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an *in vivo* confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 3218–3225.
- [7] Makuloluwa AK, Shams F. Cysteamine hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine crystal deposits in patients with cystinosis: an evidence-based review. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 227–236.
- [8] Biswas S, Sornalingam K. The ocular status of cystinosis patients receiving a hospital pharmacy-made preparation of cysteamine eye drops: a case series. *Ophthalmol Ther.* 2019; 8: 125–136.
- [9] Martín-Sabroso C, Alonso-González M, Fernández-Carballido A, et al. Limitations and challenges in the stability of cysteamine eye drop compounded formulations. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 2.
- [10] Liang H, Labbé A, Baudouin C, et al. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105: 608–613.
- [11] Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, et al. A new viscous cysteamine eye drops treatment for ophthalmic cystinosis: an open-label randomized comparative phase III pivotal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 2275–2283.
- [12] Reda A, Van Schepdael A, Adams E, et al. Effect of storage conditions on stability of ophthalmological compounded cysteamine eye drops. *JIMD Rep.* 2018; 42: 47–51.
- [13] Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, et al. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101: 1234–1237.

- [14] MacDonald IM, Noel LP, Mintsoulis G, et al. The effect of topical cysteamine drops on reducing crystal formation within the cornea of patients affected by nephropathic cystinosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990; 27: 272–274.
- [15] Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014; 111: 314–320.
- [16] CADTH Common Drug Review. Cysteamine 3.8 mg/mL ophthalmic solution (Cystadrops): (Recordati Rare Diseases Canada Inc.): Indication: treatment of corneal cystine crystal deposits in adults and children from two years of age with cystinosis. In: Clinical Review Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, 2019.
- [17] Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadianantz S, et al. Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses in vitro. *Toxicol Lett*. 2020; 319: 74–84.
- [18] Csorba A, Maka E, Maneschg OA, et al. Examination of corneal deposits in nephropathic cystinosis using *in vivo* confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography: an age-dependent cross sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2020; 20: 73.
- [19] Keidel L, Elhardt C, Hohenfellner K, et al. Establishing an objective biomarker for corneal cystinosis using a threshold-based spectral domain optical coherence tomography imaging algorithm. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99: e189–e195.

(Csorba Anita dr.,
Budapest, Mária u. 39.; 1085
e-mail: csorba.anita@semmelweis-univ.hu)

„*Amici vitia si feras, facias tua.*”
(Ha tőröd, magadévá teszed barátod hibáit.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)