

KERATOKONUS

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



Doc. MUDr. Pavel Studený, Ph.D.
a kolektiv

KERATOKONUS

maxdorf jessenius

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Edice MEDICA

Šéfredaktorka: Mgr. Šárka Mašková

© Pavel Studený a kol., 2020

© Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **Hana Reslová Dušková**

Ilustrace: **Jiří Hlaváček**

Sazba: **Jan Štěpánek**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-665-8

HLAVNÍ AUTOR

- **Doc. MUDr. Pavel Studený, Ph.D.**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **PharmDr. Aneta Giacintov**, Oční ordinace, Brno
- **MUDr. Pavel Giacintov**, Oční ordinace, Brno
- **Mgr. Lucie Holubová**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- **MUDr. Yun Min Klimešová**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- **MUDr. Deli Křížová**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- **Doc. MUDr. Petra Lišková, M.D., Ph.D.**, Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Magdalena Netuková, Ph.D.**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- **MUDr. Pavol Veselý, VESELY**, oční klinika, Bratislava

RECENZENT

- **Prof. MUDr. Pavel Kuchynka, CSc.**, Oční klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

OBSAH

1	Úvod <i>Pavel Studený</i>	9
2	Epidemiologie <i>Pavel Studený</i>	12
3	Genetické aspekty etiologie keratokonu <i>Petra Lišková</i>	15
4	Patologie, patofyziologie <i>Pavel Studený</i>	17
4.1	Úvod	17
4.2	Etiologie	17
4.3	Biochemický nález	18
4.4	Biomechanika	18
4.5	Histopatologický nález	19
5	Diagnostika <i>Deli Křížová, Pavol Veselý, Pavel Studený</i>	22
5.1	Úvod	22
5.2	Klasické klinické příznaky	22
5.3	Keratometrie (oftalmometrie)	22
5.4	Topografie	24
5.5	Tomografie	25
5.6	Předně segmentová optická koherentní tomografie (AS-OCT)	39
5.7	Vyšetření biomechaniky rohovky	40
6	Klinický nález <i>Pavel Studený, Yun Min Klimešová</i>	44
6.1	Úvod	44
6.2	Klinické projevy KC	44
6.3	Základní klinické příznaky	44
6.4	Průběh onemocnění	48
6.5	Klasifikace KC	48
6.6	Oboustrannost onemocnění	58
6.7	Asymptomatické formy, suspektní KC, frustrní KC	58
6.8	Progrese KC	59
6.9	Diferenciální diagnóza KC	60
7	Léčba	66
7.1	Úvod <i>Pavel Studený</i>	66
7.2	Břýlová korekce <i>Lucie Holubová</i>	69
7.3	Kontaktní čočky <i>Aneta Giacintov, Pavel Giacintov</i>	72
7.4	Corneal cross linking <i>Pavel Studený</i>	76
7.5	Rohovkové prstence <i>Pavol Veselý</i>	82
7.6	Nitrooční čočky <i>Pavel Studený</i>	103
7.7	Transplantace rohovky <i>Magdalena Netuková, Pavel Studený</i>	109

7.8	Inovativní chirurgické postupy <i>Pavel Studený</i>	120
7.9	Závěr <i>Pavel Studený</i>	123
8	Keratokonus a jiná oční onemocnění <i>Pavel Studený</i>	126
9	Keratokonus a celková onemocnění <i>Pavel Studený</i>	129
10	Další ektatická onemocnění rohovky <i>Pavel Studený</i>	131
10.1	Pelucidní marginální degenerace (PMD)	131
10.2	Keratoglobus.	133
10.3	Zadní KC (KC posticus)	135
10.4	Pooperační rohovková ektazie	136
	Summary	139
	Přehled použitých zkratk	140
	Rejstřík	142

1 ÚVOD

Pavel Studený

Keratokonus je klinický název užívaný k popisu stavu rohovky, při kterém dochází k jejímu postupnému ztenčování a vyklenování, takže postupně nabývá kónický tvar. Řadíme jej mezi degenerativní onemocnění rohovky. Často vede k závažnému snížení zrakové ostrosti pacienta z důvodu zvýšené nepravidelnosti rohovky a zhoršení jejích optických vlastností. V centrální nebo častěji v paracentrální části rohovky (apex konu je typicky lokalizován lehce temporálně pod zrakovou osou) dochází k progresivnímu ztenčování a vyklenování.

Slovo keratokonus (keratoconus, KC) vychází z řeckých slov kerato – rohovka a conus – kužel. V roce 1748 německý oftalmolog a profesor anatomie a chirurgie B. D. Mauchart dokumentoval případ onemocnění, kdy došlo k vyboulení rohovky, a nazval jej *staphyloma diaphanum*. V roce 1854 pak britský lékař J. Nottingham stav detailněji popsal jako kónickou rohovku spojenou s jejím oslabením, polyopii a zhoršeným viděním. V roce 1859 britský chirurg W. Bowman publikoval způsob, jak onemocnění zjistit pomocí oftalmoskopu. Také navrhl první chirurgický postup, kterým zlepšil u své pacientky vidění. Háčkem vytáhl zorničku do podoby vertikální štěrbin, čímž vlastně navodil stenopeický efekt. Název keratokonus poprvé použil švýcarský oftalmolog J. Horner v roce 1868 ve svém článku O léčení keratokonu. Snažil se navodit více fyziologický tvar rohovky pomocí chemické kauterizace. Francouzský oftalmolog E. Kalt v roce 1888 použil tvrdou skleněnou kontaktní čočku ke korekci tvaru rohovky. První transplantaci rohovky u pacienta s pokročilým KC provedl v roce 1936 španělský (americký) oftalmochirurg R. Castroviejo. Později byly popsány i další chirurgické postupy – nářezy rohovky (T. Sato, V. Fjodorov). Jejich cílem bylo navodit zajizvení, a tím oploštění rohovky, nicméně tyto postupy se šířeji v praxi neujaly.

V roce 1938 M. Amsler definoval termín frustní KC jako mírnou ektázií a asymetrický astigmatismus na „zdravém oku“ pacientů s jednostranným KC nebo u rodinných příslušníků pacienta. K diagnostice používal ruční keratoskop na principu Placidova disku a onemocnění rozdělil dle závažnosti do čtyř stadií. V roce 1969 navrhl R. B. Mandell využít k časně detekci KC měření tloušťky rohovky. Zásadní změnu v léčbě KC znamenal výzkum německých vědců Spoerla a Seilera, kteří objevili možnost zesíťování rohovkového kolagenu rohovky, a tím jejího zpevnění po nasycení rohovky riboflavinem a následném ozáření UVA světlem (*corneal cross linking – CXL*). V roce 2000 publikoval J. Colin první výsledky použití intrastromálních segmentů, původně navržených pro chirurgickou korekci myopie, u pacientů s keratokonem. Tyto metody umožňují v současné době u velké části pacientů udržet relativně dobré zrakové funkce.

Onemocnění se nejčastěji klinicky projeví ve 2. a 3. dekádě života, kdy také zaznamenáváme největší progresi. S postupujícím věkem se onemocnění zpravidla stabilizuje, po čtyřicátém roce věku pozorujeme zhoršování již jen vzácně.

Proces je popisován jako nezánětlivý, vzhledem k tomu, že není přítomna zánětlivá buněčná infiltrace nebo vaskularizace rohovky. Nicméně v posledních letech se zvažuje i možná spoluúčast zánětlivých procesů v patogenezi onemocnění, pro což svědčí například zvýšené množství zánětlivých proteinů v slzách pacientů s KC. Nicméně není jasné, zda tyto nálezy jsou primární, či sekundární.

Dědičnost je nejasná, ale pozitivní rodinná anamnéza je popisována v 8–28 % případů. Klinicky nepostížení příbuzní prvního stupně mají vyšší riziko subklinických abnormalit rohovkové topografie, než je typické v běžné populaci.

V současné době je onemocnění považováno za multifaktoriální a začátek onemocnění, případně jeho progresi, je výsledkem kombinace genetických rizik a vlivů zevního prostředí, jako je efekt mnutí očí, záněty, atopie, nošení tvrdých kontaktních čoček, oxidativní stres atd. Pro genetický vliv svědčí výskyt keratokonu v některých rodinách, vyšší diskordance mezi dvojvaječnými dvojčaty a asociace onemocnění s některými známými genetickými chorobami. Bylo zmapováno vícero lokusů odpovědných za familiární formu KC, avšak nebyla doposud identifikována mutace v konkrétním genu.

Výrazný pokrok zaznamenáváme v posledních letech v diagnostice tohoto onemocnění, především díky počítačem zpracovanému topografickému vyšetření rohovky (rohovkové mapy). Takto jsme schopni onemocnění odhalit i ve velmi časných fázích. Na základě těchto nových skutečností byla také navržena nová klasifikace onemocnění. V současné době se tak v praxi můžeme setkat jak se starším dělením dle Amslera-Krumeicha, tak novějšími dle Belina-Ambrosia nebo systémem ABCD.

Jak již bylo zmíněno výše v historickém přehledu, také v léčbě onemocnění jsme zaznamenali v posledních letech výrazný pokrok. Z nechirurgických metod je to především možnost využití celého spektra různých typů kontaktních čoček, které mohou do značné míry zlepšit pacientovu korigovanou zrakovou ostrost. Z chirurgických metod je v současnosti nejvíce využívána implantace rohovkových segmentů, případně hluboká přední lamelární keratoplastika. Obě metody umožňují chirurgicky zlepšit zrakovou ostrost a ve srovnání s klasickou perforující keratoplastikou snižují frekvenci možných závažných komplikací. To umožňuje provedení zákroku i u pacientů v časnějších fázích onemocnění. Nicméně zcela revoluční změnu v přístupu v léčbě ektatických onemocnění znamenalo zavedení metody zesíťování rohovkového kolagenu. Ve velké většině případů vede tento postup ke stabilizaci onemocnění, a to umožňuje i rozvoj dalších alternativních terapeutických postupů.

Literatura:

1. Abdelaziz L, Barbara R. History of the development of the treatment of keratoconus. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2013;2(1):31–3.
2. Amsler M. Keratocone classique et keratocone fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica.* 1946;111:96–101.
3. Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation. In: Hulke JW (Ed). *The collected papers of Sir William Bowman: Volume II miscellaneous, surgical and ophthalmological papers.* London: Harrison and Sons; 1892;271–81.

4. Colin J, Cochener B, Savary G et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1117–22.
5. Galvis V, Sherwin TG, Tello A et al. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye(Lond).* 2015;29: 843–59.
6. Horner JF. Zur behandlung des Keratoconus. *Klinische monatsblätter fur Augenheilkunde.* 1869;5: 24–6.
7. Mandell RB, Polse KA. Keratoconus spatial variation of corneal thickness as a diagnostic test. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:182–8.
8. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* 2017;30:110–24.
9. Nottingham J. Practical observations on conical cornea, and on the short sight, and other defects of vision connected with it. London: John Churchill; 1854.
10. Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(1):2–6.
11. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg* 1999. 15(6):711–3.

2 EPIDEMIOLOGIE

Pavel Studený

Celosvětová prevalence keratokonu (KC) je obecně udávána asi 1 : 2 000 (0,05 % populace). Nicméně v odborné literatuře udávaná prevalence onemocnění velmi široce kolísá v závislosti na geografické lokalitě, sledované kohortě pacientů a dalších parametrech. Dalšími příčinami značných rozdílů mezi publikovanými daty jsou také diagnostická kritéria (jak autoři definují pojem KC) a také použité vyšetřovací metody, které se logicky stále postupně zlepšují. Podstatné je také, zda autoři do svých statistik zahrnují pouze pacienty s klinicky signifikantním nálezem KC, nebo i pacienty s frustní, klinicky nevýznamnou formou.

Například práce indických autorů (Jonas et. al) udává jednu z nejvyšších publikovaných prevalencí na světě (2,3 %), autoři vyšetřili vzorek populace v centrální části Indie. Jako diagnostické kritérium zvolili dioptrickou mohutnost rohovky 48 D a vyšší, přičemž populační vzorek tvořily osoby nad 30 let. Při zvýšení kritéria na 49 D byl výskyt již pouze 0,6 %, nad 50 D pak 0,1 %. Podobně vysoký výskyt KC popisuje práce iránských autorů, kteří u vzorku 2667 osob venkovské populace zjistili výskyt ve 4 %. Další práci, která udává podobně vysokou prevalenci (2,34 %), je práce britských autorů (Millodot et al.) popisující výskyt KC u vysokoškolských studentů v Jeruzalémě, podobná práce zjistila výskyt keratokonu u 3,3 % dobrovolníků – studentů medicíny v Libanonu (Waked et al.).

Ostatní práce uvádějí prevalenci KC řádově nižší. Krachmer et al. uvádí ve své hojně citované práci z roku 1984 výskyt 50–230 případů na 100 000 obyvatel (0,05–0,23 %). Pokud vezmeme pouze práce publikované v posledních 20 letech (od roku 2000), jsou nejnižší hodnoty prevalence udávány především v evropských zemích, naopak nejvyšší hodnoty prevalence jsou uváděny v asijských státech – Indie, Írán, Saudská Arábie. Přehled publikovaných prací za posledních 20 let, tedy od roku 2000, je přehledně uveden v tabulce 2.1.

Na rozdílném výskytu onemocnění v různých oblastech světa mají pravděpodobně vliv jak prostředí, tak genetické faktory. Obecně se zdá, že v oblastech s větším slunečním zářením a horkým podnebím je onemocnění častější (Indie, Blízký a Střední Východ) ve srovnání s oblastmi s chladným klimatem a menší intenzitou slunečního záření (Rusko, Skandinávie, Japonsko, sever USA). Předpokládá se možný efekt ultrafialového záření, které indukuje oxidativní stres rohovky. Na druhou stranu při sledování výskytu KC u různých etnik, žijících geograficky na stejném místě (Velká Británie), byl zjištěn 4,4–7,5× vyšší výskyt onemocnění u Asiatů ve srovnání s kavkazskou rasou, přičemž u Asiatů byl zjištěn rovněž časnější nástup onemocnění a dřívější nutnost provedení keratoplastiky. Naopak kohortová studie amerických autorů (Woodward) zjistila, že černošská rasa má o 57 % vyšší riziko diagnózy KC,

■ **Tabulka 2.1** Publikovaná data prevalence KC v různých částech světa

Autor	Rok publikace	Lokalita	Zkoumaná populace	Diagnostická metoda	Prevalence (%)
Ljubic	2009	Makedonie	nositelé KČ	—	0,0068
Reeves et al.	2009	US	vzorek klientů Medicare nad 65 let	zdravotní péče v souvislosti s KC	0,018
Nielsen et al.	2007	Dánsko	národní registr	číselná diagnóza	0,086
Godefrooij et al.	2017	Nizozemí	databáze zdravotních pojištění	číselná diagnóza	0,27
Xu et al.	2012	severní Čína	vzorek (3166) populace	optická mohutnost rohovky 48 D a více	0,85
Shehadeh et al.	2015	Palestina	vzorek (620) univerzitních studentů	topografie, dotazník	1,5
Jonas et al.	2009	centrální Indie	vzorek (4667) populace	optická mohutnost rohovky 48 D a více	2,3
Millodot et al.	2011	Jeruzalém	vzorek (987) univerzitních studentů	videokeratografie, dotazník	2,34
Waked	2012	Libanon	vzorek (92) studentů medicíny	topografie, dotazník	3,3
Hashemi	2018	Irán	vzorek (2667) venkovské populace	Pentacam, klinický nález	4,0

Vysvětlivky: KČ – kontaktní čočky; KC – keratoconus.

hispanická rasa o 43 %, naopak u asijské rasy je riziko nižší o 39 % ve srovnání s bílou populací v US.

Udává se, že KC je zpravidla oboustranné onemocnění. Ačkoliv některé starší práce udávají jednostranný výskyt ve více než 10 % případů, při zlepšených diagnostických možnostech v současné době se toto číslo pohybuje mezi 2–4 %.

Prevalence je rozdílná v různých věkových skupinách. Onemocnění začíná zpravidla ve věku puberty. Rohovka se počíná ztenčovat a vyklenovat, což vede ke vzniku nepravidelného astigmatismu. Onemocnění zpravidla trvá 10–20 let, pak progresi zpravidla postupně ustává. Nicméně závažnost onemocnění po skončení progresi může být velmi různá, od velmi mírného nepravidelného astigmatismu po závažné ztenčení, vyklenutí a zjizvení postižené rohovky. Časnější začátek onemocnění je často spojen s rychlejší progresí a brzdí potřebou transplantace rohovky.

Co se týče pohlaví, některé práce popisují častější výskyt u žen, naopak jiné referují o hojnějším výskytu u mužů. Každopádně maximální rozdíly mezi oběma pohlavími v jednotlivých studiích byly maximálně 16 %.

Vysokou prevalenci má KC také v některých specifických skupinách pacientů, u nichž především dochází ke zvýšenému mnutí očí, jako jsou pacienti s atopií, očními alergiemi, tapetoretinální degenerací. Dalšími onemocněními, která jsou statisticky spojena s vyšším výskytem KC, jsou Downův syndrom, spánková apnoe, astma. U pacientů s Downovým syndromem se udává prevalence KC přes 10 %. Naopak nižší výskyt KC byl zjištěn u pacientů s cukrovkou (více viz kap. 9 Keratokonus a celková onemocnění).

Obecně můžeme na základě řady publikovaných epidemiologických studií shrnout, že KC představuje jedno z nejčastějších tzv. „vzácných onemocnění“ (do kategorie vzácných onemocnění řadíme jasně definované klinické jednoty, jejichž prevalence je maximálně 50 na 100 000, tj. 0,05 %)

Jak již bylo řečeno, celosvětová prevalence keratokonu je nejčastěji udávána právě 0,05 %. Nicméně dá se předpokládat, že prevalence je spíše podhodnocovaná a bude se zvyšovat s moderními detekčními možnostmi (topografie, softwarové koeficienty), a to především ve smyslu záchytu frustních forem KC.

Epidemiologické studie prokazují, že se jedná o multifaktoriální onemocnění s genetickými podkladem a značným vlivem zevního prostředí.

Literatura:

1. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):382–3.
2. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263–70.
3. Hashemi H, MirafTAB M, Amanzadeh K et al. Keratoconus detection by novel indices in patients with Down syndrome: a cohort population-based study. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; doi: 10.1007/s10384-020-00725-4.
4. Jonas JB, Nangia V, Matin A et al. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):760–5.
5. Krachmer JH, Feder RS, Belin MV. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293–322.
6. Ljubic A. Keratoconus and its prevalence in Macedonia. *Macedonian J Medical Sciences* 2009;2(1):58–62.
7. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E et al. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(8):890–2.
8. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N et al. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond).* 2000;14:625–8.
9. Woodward MA, Blachley TS, Stein JS. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: An analysis of Nationwide healthcare claims database. *Ophthalmology.* 2016;123(3):457–65.e2.

3 GENETICKÉ ASPEKTY ETIOLOGIE KERATOKONU

Petra Lišková

Přestože je keratokonus relativně časté onemocnění, mechanismus jeho vzniku není dosud přesně znám. Studie z různých oborů, jako jsou genetika, genomika, analýza malých biomolekul a analýza exprese genů, podporují hypotézu, že etiologicky se jedná o multifaktoriální onemocnění s významným podílem genetických faktorů. Vznik keratokonu je pak výsledkem přítomnosti environmentálních spouštěčů u geneticky predisponovaných jedinců. Ztenčování stromatu rohovky je pak připisováno kombinaci zvýšené aktivity enzymů proteináz a snížení aktivity jejich inhibitorů, což následně vede k poruše biomechanické stability.

Jako nejčastější faktory prostředí ovlivňující vznik keratokonu se v literatuře udává mnutí očí, opakovaná traumata z kontaktních čoček a alergie s projevy na oku. V závislosti na studované populaci až 27,9 % pacientů s keratokonem udává rodinnou anamnézu pro toto onemocnění. V České republice nebyly v tomto ohledu provedené žádné studie, nicméně dle publikované literatury se lze domnívat, že příbuzného trpícího stejným onemocněním by mohlo mít přibližně 10–12 % pacientů. Kromě relativně vysokého procenta výskytu onemocnění u rodinných příslušníků se jako důkaz pro významný podíl genetických faktorů v etiologii keratokonu považuje oboustrannost onemocnění, častá přítomnost subklinických známek tohoto onemocnění u dalších členů rodiny a větší shoda v klinických projevech keratokonu u jednovaječných dvojčat v porovnání s dvojvaječnými dvojčaty.

Studiem rodin, ve kterých byla provedena tzv. vazebná analýza, bylo dosud nalezeno minimálně 19 oblastí na různých chromozomech, které jsou se vznikem keratokonu spojovány. Vysoký počet identifikovaných lokusů tak názorně demonstruje heterogenitu genetických faktorů, které se uplatňují při vzniku keratokonu. Detekce kauzálních variant v nalezených chromozomálních lokusech se však ukázala jako velmi obtížná, což dokládá komplexní povahu onemocnění. Dosud se podařilo najít potenciálně patogenní varianty v genech *DOCK9*, *MIR184*, *SLC4A11* a *UL1RN*. K potvrzení a zjištění, do jaké míry tyto geny přispívají k predispozici ke vzniku keratokonu, je však nutný další výzkum. Pilotní studie naznačují, že kromě genu *MIR184*, jehož mutace byly zjištěny u více nepříbuzných případů, vedou výše uvedené geny ke vzniku keratokonu pouze v rodinách, ve kterých byly nalezeny.

Další možností, jak studovat genetické faktory predisponující ke vzniku keratokonu, jsou asociační studie. Jejich cílem je identifikovat varianty v lidském genomu, které jsou přítomny častěji u případů s konkrétním onemocněním v porovnání s kontrolní skupinou jedinců. Díky novým technologiím, pomocí kterých lze studovat současně tisíce jednonukleotidových polymorfismů (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), lze

provádět tzv. celogenomové asociční studie (*genome-wide association study*, GWAS) detekující souvislost mezi SNPs a komplexními onemocnění u stovek až tisíců vzájemně nepříbuzných případů a kontrol. Polymorfismy označují chromozomální lokusy spojené s rizikem vzniku konkrétního onemocnění. V těchto oblastech se pak dále pátrá po genech a jejich variantách, které by mohly zapadat do kontextu patofyziologických mechanismů vzniku dané choroby.

Zatím byly pomocí GWAS identifikovány dva významné lokusy asociované s keratokonem, konkrétně oblast 7q21.11 (před genem *HGF*) a oblasti 2q12.3 (v intronu genu *MAP3K19* před genem *RAB3GAP1*). *HGF* kóduje protein hepatocytární růstový faktor, který reguluje růst buněk, jejich motilitu a morfogenezi. Oblast *HGF* byla v několika populacích také asociována s refrakčními vadami. Souvislost *HGF* s keratokonem naznačuje potenciální zapojení do zánětlivých mechanismů. *RAB3GAP1* kóduje enzym zapojený do celé řady buněčných funkcí, např. autofagie či vezikulárního transportu v buňkách. Bialelické mutace v genu *RAB3GAP1* vedou ke vzniku Warburgova micro syndromu, vzácnému autozomálně recesivnímu syndromu s očními a neurologickými vývojovými vadami. *MAP3K19* patří do skupiny kináz, které regulují neuronální diferenciaci.

Dále bylo prokázáno, že dva lokusy spojované s centrální tloušťkou rohovky (*central corneal thickness*, CCT) souvisejí také s keratokonem, konkrétně oblast 13q14.11 (za genem *FOXO1*) a 3q26.31 (v intronové oblasti genu *FNDC3B*). V rámci stejné studie byly nalezeny ještě další čtyři lokusy potenciálně asociované s keratokonem: 9q34.3 (mezi *RXRA* a *COL5A1* a v intronu *COL5A1I*), 9p23 (mezi *MPDZ* a *NF1B*) a rs9938149 na 16q24.2 (mezi *BANP* a *ZNF469*). Lokus *MPDZ-NF1B* později dosáhl po replikační studii a metaanalýze celogenomové statistické významnosti.

Celkem tedy byly pomocí asocičních studií identifikovány čtyři lokusy predisponující ke vzniku keratokonu a dále čtyři další lokusy pravděpodobně související s tímto onemocněním. Tyto genetické nálezy ukazují na roli kolagenu a extracelulární matrix v regulaci CCT a potenciálně i u keratokonu.

V literatuře najdeme i mnoho funkčních studií, které podporují vztah mezi řadou genů a vznikem keratokonu, nicméně jejich patogenní role se stále nedaří jednoznačně prokázat. V této souvislosti jsou nejčastěji studovány geny *VSX1*, *ZNF469*, *LOX* a *SOD1*.

Je třeba zdůraznit, že i když je pravděpodobnost vzniku keratokonu u příbuzných pacienta v porovnání s běžnou populací vyšší a byla již identifikována řada SNPs asociovaných s tímto onemocněním, neexistuje v současné době žádný spolehlivý genetický test, kterým by bylo možno vznik této nemoci předpovědět.

Literatura:

1. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye* (Lond). 2014;28(2):189–95.
2. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E et al. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738.
3. Tuft SJ, Hassan H, George S et al. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(6):482–6.

4 PATOLOGIE, PATOFYZIOLOGIE

Pavel Studený

4.1 ÚVOD

Etiologie, průběh a progrese onemocnění zůstávají stále nejasné. V současné době existuje více teorií a možných vysvětlení, autoři vycházejí z biochemických, histopatologických a molekulárně genetických studií, které přinášejí na toto onemocnění nový pohled.

Nicméně za typické histopatologické změny vyskytující se u většiny pacientů je považováno ztenčení stromatu rohovky a přiléhající vrstvy epitelu, fragmentace Bowmanovy vrstvy (BV), záhyby nebo případně trhliny Descemetovy membrány (DM) a různá úroveň jizvení stromatu. Ačkoli bylo zjištěno mnoho histopatologických a biochemických rozdílů, které odlišují rohovku KC od normální rohovky, nepodařilo se zatím jednoznačně vystopovat primární příčinu těchto změn nebo identifikovat spouštěče, které urychlují kaskádu událostí, jež vedou ke klinickému obrazu KC. Fakt, že řada prací přináší různé, někdy i protichůdné poznatky, je také komplikován tím, že většina výzkumných prací je prováděna na těžce poškozených rohovkách ve stadiu keratokonu 3 a 4, zpravidla jsou využívány tkáně získané při transplantaci. Odlišit proto primární změny při keratokonu od sekundárních změn například zánětlivého nebo degenerativního charakteru je obtížné, a relativně málo tak víme o patologických změnách v časných fázích onemocnění.

4.2 ETIOLOGIE

Jak již bylo řečeno, etiologie onemocnění není zcela jasná. Souvislost s některými celkovými onemocněními například nabízí výklad, že se jedná o ektodermální onemocnění, což by vysvětlovalo souvislost s tapetoretinálními chorobami a také atopií. Nicméně podobně logicky se může jevit názor, že se jedná o primární postižení mezodermy, vzhledem k prokazatelné spojitosti s onemocněními pojivové tkáně (Ehlersův-Danlosův syndrom, *osteogenesis imperfecta* atd.).

Řada prací prokazuje, že KC má souvislost s mnutím očí a vznikem mikrotraumat rohovky. Udává se, že tento rizikový faktor můžeme zjistit u 66–73 % pacientů. Mnutí může být vysvětlením spojitosti některých onemocnění s keratokonem. Svědění a dráždění očí je typické pro pacienty s vernální keratokonjunktivitidou a atopickými chorobami. Masivní neovladatelné mnutí také můžeme často sledovat u pacientů

s Downovým syndromem. Může to také vysvětlovat vysoký výskyt hydropsu rohovky u této skupiny pacientů. Rovněž u slepých a slabozrakých pacientů s Leberovou kongenitální amaurozou nebo retinopatií nedonošených, u kterých se keratokonus vyskytuje ve zvýšené míře, je často popisováno mnutí očí. Další možnou příčinou mikrotraumat rohovky může být používání kontaktních čoček, které rovněž bývá spojováno s vyšším výskytem KC.

Ačkoliv etiologie onemocnění zůstává nejasná, na základě řady prací jsme schopni určit rizikové faktory, které jsou s KC spojeny: mnutí očí, svědění očí, pozitivní rodinná anamnéza, nízká úroveň vzdělání, atopie, Downův syndrom, Ehlersův-Danlosův syndrom, onemocnění pojivové tkáně, Leberova kongenitální amauroza, spánková apnoe, *floppy eyelid* syndrom.

Zůstává také nejasné, zda celkové ztenčení rohovky bez známek ektazie a pravidelný astigmatismus jsou rizikovými faktory pro rozvoj KC, případně částečným vyjádřením KC, nebo nemají ke KC žádný vztah.

4.3 BIOCHEMICKÝ NÁLEZ

Biochemicky bylo v rohovkách pacientů, získaných při provedení perforující keratoplastiky, zjištěno celkově snížené množství proteinů. To může být teoreticky vysvětleno buď zvýšenou aktivitou degradabilních enzymů, nebo sníženou aktivitou inhibitorů proteináz, což může vést ke zvýšené degradaci extracelulární matrix stromatu a z toho vyplývajícího protenčení rohovkové tkáně. Hladiny některých degradačních lysozomálních enzymů, jako například kyselá esterázy, kyselá fosfatázy, katepsinu B a G a některých matrix metaloproteináz, jsou při KC v rohovkách zvýšeny, a naopak hladina tkáňového inhibitoru metaloproteinázy-1 (TIMP-1) je snížena.

U keratocytů rohovky s KC byla zjištěna 4× vyšší četnost vazebních míst pro interleukin-1 ve srovnání s keratocyty zdravých rohovky. To může způsobovat jejich zvýšenou senzitivitu vůči tomuto cytokinu, přičemž v laboratorních podmínkách interleukin-1 indukuje apoptózu stromálních keratocytů.

4.4 BIOMECHANIKA

Rohovkové stroma je tvořeno především vodou a kolagenem typu I. Kolagenní fibrily jsou uspořádány paralelně a vytvářejí lamely, které jsou skládány paralelně s povrchem rohovky. Tkáň u KC je méně rigidní ve srovnání s normální tkání. Některé práce uvádějí, že stromální protenčení, které je klíčovou známkou KC, vzniká spíše než snížením počtu lamel v postižené oblasti zhuštěním kolagenových fibril v jednotlivých lamelách. Novější práce naopak uvádějí, že zatímco samotná kolagenní vlákna jsou normální velikosti, množství lamel v oblasti konu je abnormálně nízké (méně než poloviční) ve srovnání se zdravými částmi rohovky. Předpokládá se, že spoje mezi jednotlivými lamelami navzájem a také jejich připojení k BV jsou slabší. To může vést ke „klouzání“ lamel a způsobovat ztenčování rohovky i bez rozpadu kolagenu. Je

patrně také poškození normálního ortogonálního uspořádání kolagenních fibril (v pravých úhlech), což rovněž může mít souvislost s biomechanickou nestabilitou stromální tkáně. V hlubokých vrstvách zdravé rohovky jsou lamely uspořádány především ve směru nahoru–dolů a temporálně–nazálně, v apexu konu u rohovek s pokročilým KC je toto uspořádání silně narušeno. Předpokládá se, že ztráta strukturální integrity v KC rohovkách je způsobena abnormálními keratocyty a změnou bílkovinné matrix, kdy zvýšená proteolýza je spouštěčem rozvolnění lamel a jejich úponů v oblastech limbu. Tuto teorii podporuje také efekt léčby KC metodou cross-linkování kolagenu rohovky (viz kap. 7 Léčba), kdy zvýšení počtu vazeb v tkáni vede ke zvýšení odolnosti stromatu vůči enzymatickému rozpadu tkáně a zvýšení kohezivitu mezi kolagenními fibrilami a nekolagenní matrix.

4.5 HISTOPATOLOGICKÝ NÁLEZ

Histopatologické změny můžeme najít v průběhu onemocnění prakticky v každé vrstvě rohovky. Nejčastějšími histologickými nálezy je ztenčení epitelu a trhliny BV, které nalézáme u 94 %, respektive 83 % rohovek, tyto defekty jsou často vyplněny kolagenní tkání (31 %). V různých vrstvách BV byla nalezena jádra připomínající preapoptické nebo apoptické buňky. Z dalších nálezů, které u KC nacházíme, jsou záhyby (43 %) nebo trhliny DM (26 %), zhutnění stromálních fibril (40 %), usazeniny železa v povrchních vrstvách (34 %), jizvy epitelu (29 %), jizvy stromatu (23 %) a poškození endotelu (20 %). Epiteliální a stromální jizvy a trhliny DM jsou signifikantně častější u pacientů s atopií. Níže jsou popsány histopatologické změny v jednotlivých vrstvách rohovky.

4.5.1 Epitel

Centrální ztenčení vrstvy epitelu je nalézáno u pacientů velmi často. Pomocí spekulárního mikroskopu je možno zjistit zvětšení povrchových buněk. Časná degenerace bazálních buněk může být následována disrupcí bazální membrány epitelu. Trhliny epitelu mohou být spojeny s růstem epitelu dozadu, do oblastí BV, a pronikáním kolagenu směrem do epitelu, čímž vznikají zlomy tvaru Z (viz níže). Jednou z patogenetických teorií bylo, že narušení epitelu je významným spouštěčem progresu onemocnění, které vede k uvolnění proteolytických enzymů, následné degradaci stromálního kolagenu, což způsobuje ztenčení a oslabení rohovky. Význam poškození epitelu v patogenezi onemocnění podporuje také nález strukturálních nepravidlostí v epitelu (degenerace, puchýřky), zhoršujících se progresí onemocnění. Tyto změny byly porovnány s epitelem pacientů – dlouhodobých nositelů kontaktních čoček, u nichž podobné změny nebyly zaznamenány.

Typickým nálezem jsou také usazeniny železa, lokalizované při bázi konu, které vytvářejí hnědavý prstenec – Fleischerův. Jedná se o feritinové částice akumulované uvnitř a mezi epiteliálními buňkami především v buňkách bazálního epitelu.

4.5.2 Bowmanova vrstva

Typicky se vyskytují zlomy tvaru Z a fragmentace Bowmanovy vrstvy (BV), což je nález specifický pro KC a jedná se o časný nález. Později se tyto trhliny mohou vyplnit jizevnatou tkání a vést ke vzniku síťovitě se větvících opacit. Nicméně jejich role v rozvoji celého onemocnění není dosud zcela objasněna. Byly popsány i histologické nálezy u typických kónických rohovek, kde trhliny BV přítomny nebyly.

Někteří autoři se domnívají, že trhliny BV vznikají až druhotně a nemají v samotné patogenezí žádný význam. Podobné krátké trhliny byly nalezeny i u některých zdravých rohovek.

4.5.3 Stroma

Ztenčení stromatu v oblasti apexu konu, tedy typicky v centrální části rohovky, případně lehce pod centrem, bylo popsáno již výše. Dále se ve stromatu často nachází jemný granulární materiál a extracelulární mikrofibrilární materiál, který je pravděpodobně syntetizován stromálními keratocyty. Depozita amyloidu mohou reprezentovat degeneraci nebo sekundární amyloidózu rohovky. Stromální jizvy jsou nalézány asi v jedné čtvrtině případů rohovek pacientů, kteří podstoupili keratoplastiku. Zpravidla nalézáme stlačení stromálních vláken a předpokládá se, že stromální jizva je konečným stadiem přestavby stromálních struktur.

4.5.4 Descemetova membrána

Ruptury Descemetovy membrány (DM) jsou pozorovány relativně vzácněji, asi u jedné pětiny případů pacientů podstupujících transplantaci. Nicméně typické jsou u pacientů s akutním hydropsem rohovky. Častěji nacházíme záhyby DM (42–63 %). Předpokládá se, že mnutí očí může vést k častějšímu poškození DM.

4.5.5 Endotel

Endotel bývá u pacientů s KC nejméně často postiženou vrstvou. V některých případech můžeme pozorovat pleomorfismus a polymegatismus, někdy až obnažení DM. Nejvíce endotelových změn je patrné v oblasti báze keratokonu. Nicméně k nálezu může přispívat také dlouhodobé nošení kontaktních čoček a chronická hypoxie rohovky.

Literatura:

1. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC et al. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e303–9.
2. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28(2):189–95.
3. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(1):121–9.
4. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1988;66(2):134–40.
5. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263–70.

6. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F et al. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(3):199–205.
7. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J et al. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(10):1507–10.
8. Tsubota K, Mashima Y, Murata H et al. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea*. 1995;14(1):77–83.