

Anna Nowińska

Definicja

Dystrofie rogówki to grupa pierwotnych, genetycznie uwarunkowanych chorób narządu wzroku niezwiązanych z wcześniejszym zapaleniem, uszkodzeniem lub chorobami układowymi. Schorzenie dotyczy obojga oczu i wiąże się ze stopniową, postępującą utratą przezroczystości rogówki skutkującą pogorszeniem ostrości wzroku.

Charakter dystrofii rogówki jest zróżnicowany i występują dość liczne odstępstwa od przytoczonej definicji. Przykładem może być dystrofia błony podstawnej nabłonka (dystrofia Cogana), która w większości przypadków nie jest uwarunkowana genetycznie. W etiopatogenezie dystrofii postulowany jest raczej wpływ czynników środowiskowych. W literaturze są tylko pojedyncze doniesienia dokumentujące rodzinne występowanie tej dystrofii. Przykładem jest publikacja z 2006 r., w której Boutboul i wsp. opisali związek dystrofii błony podstawnej nabłonka z dwoma heterozygo-

tycznymi mutacjami punktowymi genu indukowanego przez transformujący czynnik wzrostu beta (*TGFBI/BIGH3*). Jednak badanie było przeprowadzone tylko na 10 członkach dwóch niespokrewnionych rodzin – francuskiej i irlandzkiej z grupą kontrolną obejmującą 96 zdrowych osób oraz 200 pacjentów z innymi typami dystrofii rogówki. W przypadku dystrofii Cogana nie można więc w pełni udowodnić podłoża genetycznego.

Kolejnym przykładem odstępstwa od definicji dystrofii jest dystrofia plamkowata, w której oprócz zmian rogówkowych stwierdza się nieprawidłowości układowe manifestujące się obecnością antygeny siarczanu keratanu (AgKS) w surowicy krwi.

Zatem określenie „dystrofia rogówki” obejmuje również choroby niespełniające wszystkich założeń obowiązującej definicji, a przynależność do tej grupy chorób jest w części przypadków uwarunkowana historycznie.

Klasyfikacja IC3D

W 1890 r. Artur Groenouw przedstawił pierwszy opis kliniczny dystrofii rogówki. W artykule jego autorstwa opisanych było dwóch pacjentów z „guzkami rogówki” (*moduli corneae*): pierwszy z dystrofią ziarnistą, drugi z dystrofią plamkową. W nazewnictwie praktycznie po obecne czasy dystrofia ziarnista typu 1 jest określana jako Groenouw typ I, a dystrofia plamkowa jako Groenouw typ II.

Pierwszej próby sklasyfikowania dystrofii rogówki podjął się M. Bücklers pod koniec lat trzydziestych XX w.

Klasyfikacja dystrofii była oparta na morfologii występujących zmian rogówkowych oraz ich umiejscowieniu w obrębie rogówki na podstawie

badania klinicznego oraz histopatologicznego. Na tej podstawie wyróżniamy dystrofie przednie rogówki (ze zmianami zlokalizowanymi w obrębie nabłonka lub warstwy Bowmana), dystrofie istoty właściwej oraz dystrofie tylne rogówki (ze zmianami w błonie Descemeta lub w obrębie śródbłonka).

Badania w dziedzinie biologii molekularnej zapoczątkowały zmianę wiedzy medycznej i wymusiły potrzebę wprowadzenia nowych systemów klasyfikacyjnych.

W kwietniu 2005 r. Światowe Towarzystwo Rogówkowe (Cornea Society) powołało międzynarodowy komitet w sprawie klasyfikacji dystrofii rogówki (International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies, IC3D) pod przewodnictwem Jayne Weiss.

Celem komitetu była rewizja dotychczasowej wiedzy na temat dystrofii oraz uzupełnienie tej wiedzy o osiągnięcia biologii molekularnej. Praca komitetu trwała trzy lata i zaowocowała wprowadzeniem nowej klasyfikacji: *IC3D – Classification of the Corneal Dystrophies*.

We wstępie artykułu autorzy nowej klasyfikacji zwracają uwagę na nieścisłości literaturowe dotyczące dystrofii rogówki. Dystrofie są chorobami bardzo rzadko spotykanymi, dlatego też istnieją w literaturze opisy nowych dystrofii oparte na badaniach pojedynczej rodziny. Powstaje więc pytanie – czy rzeczywiście mamy do czynienia z nową dystrofią, czy tylko odmianą fenotypową dystrofii uprzednio opisanej. Przykładem może być dystrofia Waardenburga-Jonkera opisana w 1961 r., która przez ponad dwadzieścia lat była uważana za odrębną jednostkę, a w rzeczywistości jest odmianą fenotypową dystrofii Thiela-Behnkego. Kolejnym przykładem jest dystrofia Graysona-Wilbrandta, która została wyodrębniona i opisana w 1966 r. na podstawie badania członków jednej rodziny, bez weryfikacji rozpoznania na podstawie badania przy użyciu mikroskopu.

Następnym problemem autorów współczesnej klasyfikacji był fakt, że nie wszystkie choroby uznawane historycznie za dystrofie faktycznie spełniają kryteria definicji. I tutaj powstał dylemat, czy takie choroby pominąć, czy ująć w nowej klasyfikacji. Autorzy zdecydowali o ujęciu części tego typu dystrofii w systemie, jednak z adnotacją, że nie jest to dystrofia we współczesnym rozumieniu tego terminu. Jako przykład można przytoczyć uwzględnienie dystrofii siateczkowatej typu 2 (*Lattice Corneal Dystrophy type 2, LCD2*), która stanowi manifestację oczną układu amyloidoz, znanej również pod nazwą zespołu Meretoja.

Dystrofie zostały uszeregowane z zachowaniem historycznego podziału anatomicznego w odniesieniu do poszczególnych warstw rogówki. Dodatkowo każdy typ dystrofii został opatrzony numerem kategorii oznaczającej obecny stan wiedzy w odniesieniu do określonej dystrofii. Kategorie zostały określone w sposób następujący:

Kategoria C1: dystrofie rogówki szczegółowo zdefiniowane klinicznie o poznanym podłożu genetycznym – zidentyfikowany gen oraz opisane poszczególne mutacje. Do tej grupy można zaliczyć dystrofie istoty właściwej zależne od genu *TGFBI*.

Kategoria C2: dystrofie rogówki szczegółowo zdefiniowane klinicznie, które są związane z konkretnym regionem chromosomowym, ale gen odpowiedzialny za wywołanie dystrofii nie został zidentyfikowany. Do tej grupy można zaliczyć na przykład wrodzoną dziedziczną dystrofię śródbłonna rogówki.

Kategoria C3: dystrofie rogówki szczegółowo zdefiniowane klinicznie, których podłoża genetyczne pozostaje nieznanne. Do tej grupy można zaliczyć większość postaci dystrofii Fuchsa.

Kategoria C4: nowo opisywane lub słabo udokumentowane dystrofie rogówki, na przykład dystrofia Graysona-Wilbrandta.

Opis każdej z dystrofii uwzględnia:

- nazwę lub nazwy typu dystrofii oraz stosowane skróty nazw, na przykład: *macular corneal dystrophy (MCD) / Groenouw corneal dystrophy type II / Fehr spotted dystrophy*;
- numer kodu MIM (*Mendelian Inheritance in Man*);
- określenie typu dziedziczenia, nazwę genu i jego locus,
- wiek wystąpienia pierwszych objawów,
- objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby,
- przebieg choroby,
- cechy dystrofii w badaniu płatką rogówki przy użyciu mikroskopu świetlnego,
- cechy dystrofii w badaniu płatką rogówki przy użyciu transmisyjnego mikroskopu elektronowego,
- cechy dystrofii w badaniu *in vivo* przy użyciu mikroskopii konfokalnej,
- określenie kategorii, do której zaliczany jest dany typ dystrofii,
- dodatkowe uwagi,
- spis piśmiennictwa.

Podział dystrofii

Przyporządkowanie poszczególnych typów dystrofii do określonej warstwy rogówki oraz kategorii IC3D zawarto w tab. 5.1. Na ryc. 5.1 przedstawiono przykłady zdjęć rogówki wybranych dystrofii.

Warto zwrócić uwagę na to, że część dystrofii została opatrzona kilkoma kategoriami w związku z obecnością kilku podtypów danej dystrofii. Przykładowo dystrofia Fuchsa w większości przypadków jest przyporządkowana do kategorii C3, oznaczającej niezdefiniowane podłoża genetyczne. Jednak część podtypów dystrofii Fuchsa o rodzinnym występowaniu i początku w pierwszej dekadzie życia została zakwalifikowana do

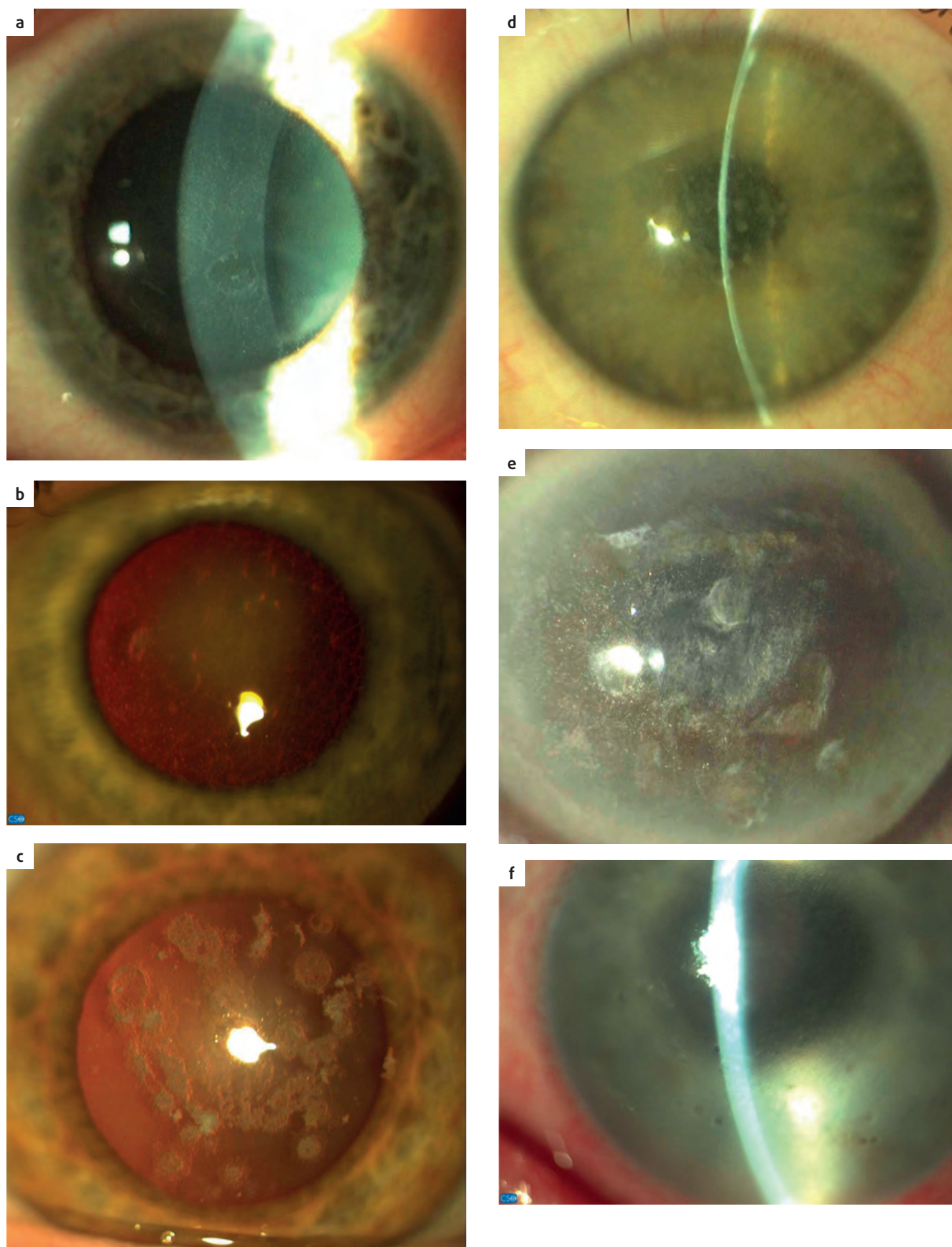
kategorii C1, ze względu na dobrze udokumentowane powiązanie tej postaci z mutacjami genu *COL8A2* (1p34.3–p32). W przypadku podtypów dystrofii Fuchsa z początkiem choroby w czwartej, piątej dekadzie życia postulowane są trzy loci: *FCD1*, *FCD2* i *FCD3*, zlokalizowane na chromosomach 13, 18 i 15. Nowsze badania wskazują również na istniejące powiązanie z mutacjami genu *TCF8* chromosomu 9 (9p).

W związku z dynamicznym rozwojem technik biologii molekularnej warto sobie uświadomić, że przynależność poszczególnych dystrofii rogówki do określonych kategorii będzie ewoluować. Należy również

zaznaczyć, że część dystrofii niespełniających wszystkich kryteriów definicji będzie stopniowo eliminowana w klasyfikacji ze względu na ich układowy czy degeneracyjny charakter.

Nazwa dystrofii	Skrót	Kategoria (C)
Dystrofie nabłonkowe i podnabłonkowe		
dystrofia błony podstawnej nabłonka / dystrofia Cogana / <i>epithelial basement membrane dystrophy</i> (ryc. 5.1a)	EBMD	część C1
dystrofia nawracających erozji nabłonka rogówki / <i>epithelial recurrent erosion dystrophy</i>	ERED	C4 (część C3)
podnabłonkowa śluzowa dystrofia rogówki / <i>subepithelial mucinous corneal dystrophy</i>	SMCD	C4
dystrofia Meesmana / <i>Meesmann corneal dystrophy</i>	MECD	C1
dystrofia nabłonkowa Lisha / <i>Lisch epithelial corneal dystrophy</i>	LECD	C2
dystrofia kropli żelatynowych / <i>gelatinous drop-like corneal dystrophy</i>	GDLD	C1
Dystrofie warstwy Bowmana		
dystrofia Thiela-Behnkego / <i>Thiel-Behnke corneal dystrophy</i>	TBCD	C1
dystrofia Reisa-Bücklersa / <i>Reis-Bücklers corneal dystrophy</i>	RBCD/ GCD3	C1, część C2
dystrofia Graysona-Wilbrandta / <i>Grayson-Wilbrandt corneal dystrophy</i>	GWCD	C4
Dystrofie istoty właściwej		
dystrofia siateczkowata typu 1 / <i>lattice corneal dystrophy type 1</i> (ryc. 5.1b)	LCD1	C1
odmiany dystrofii siateczkowej III, IIIA, I/IIIA, III/IIIA, IV / <i>lattice corneal dystrophy variants</i>	LCD variants	C1
dystrofia siateczkowata typ 2 / <i>lattice corneal dystrophy type 2</i>	LCD2	C1
dystrofia ziarnista typu 1 / <i>granular corneal dystrophy type 1</i>	GCD1	C1
dystrofia ziarnista typu 2 / ziarnisto-siateczkowata / <i>Avellino / granular corneal dystrophy type 2, granular-lattice</i> (ryc. 5.1c)	GCD2	C1
dystrofia plamkowata / <i>macular corneal dystrophy</i> (ryc. 5.1d)	MCD	C1
centralna krystaliczna dystrofia rogówki Schnydera / <i>Schnyder crystalline corneal dystrophy</i> (ryc. 5.1e)	SCD	C1
wrodzona dystrofia istoty właściwej / <i>congenital stromal corneal dystrophy</i>	CSCD	C1
dystrofia rogówki Flecka / <i>Fleck corneal dystrophy</i>	FCD	C1
centralna dystrofia rogówki François / <i>central cloudy dystrophy of François</i>	CCDF	C3
tylna amorficzna dystrofia rogówki / <i>posterior amorphous corneal dystrophy</i>	PACD	C4
dystrofia pre-Descemeta / <i>pre-Descemet corneal dystrophy</i>	PDCD	C4
Dystrofie śródbłonkowe i błony Descemeta		
dystrofia śródbłonkowa Fuchsa / <i>Fuchs endothelial corneal dystrophy</i> (ryc. 5.1f)	FECD	C1,C2 lub C3
dystrofia polimorficzna tylna / <i>posterior polymorphous corneal dystrophy</i>	PPCD	C1 lub C2
wrodzona dystrofia śródbłonkowa typu 1 i 2 / <i>congenital hereditary endothelial dystrophy type 1, 2</i>	CHED1, 2	C1 i C2
dystrofia śródbłonkowa związana z chromosomem X / <i>X-linked endothelial corneal dystrophy</i>	XECD	C2

Tabela 5.1. Podział dystrofii rogówki według klasyfikacji IC3D. Uwzględniono kategorie, do których są zaliczone poszczególne typy dystrofii



Rycina 5.1. Zdjęcia rogówek z przykładowymi dystrofiami rogówki (pow. 10 x). (a) Dystrofia błony podstawnej nabłonka / dystrofia Cogana; (b) Dystrofia siateczkowata typu 1; (c) Dystrofia ziarnista typu 2 (ziarnisto-siateczkowata; Avelino); (d) Dystrofia plamkowata; (e) Dystrofia Schnydera; (f) Dystrofia śródbłonkowa Fuchsa

Badanie histopatologiczne

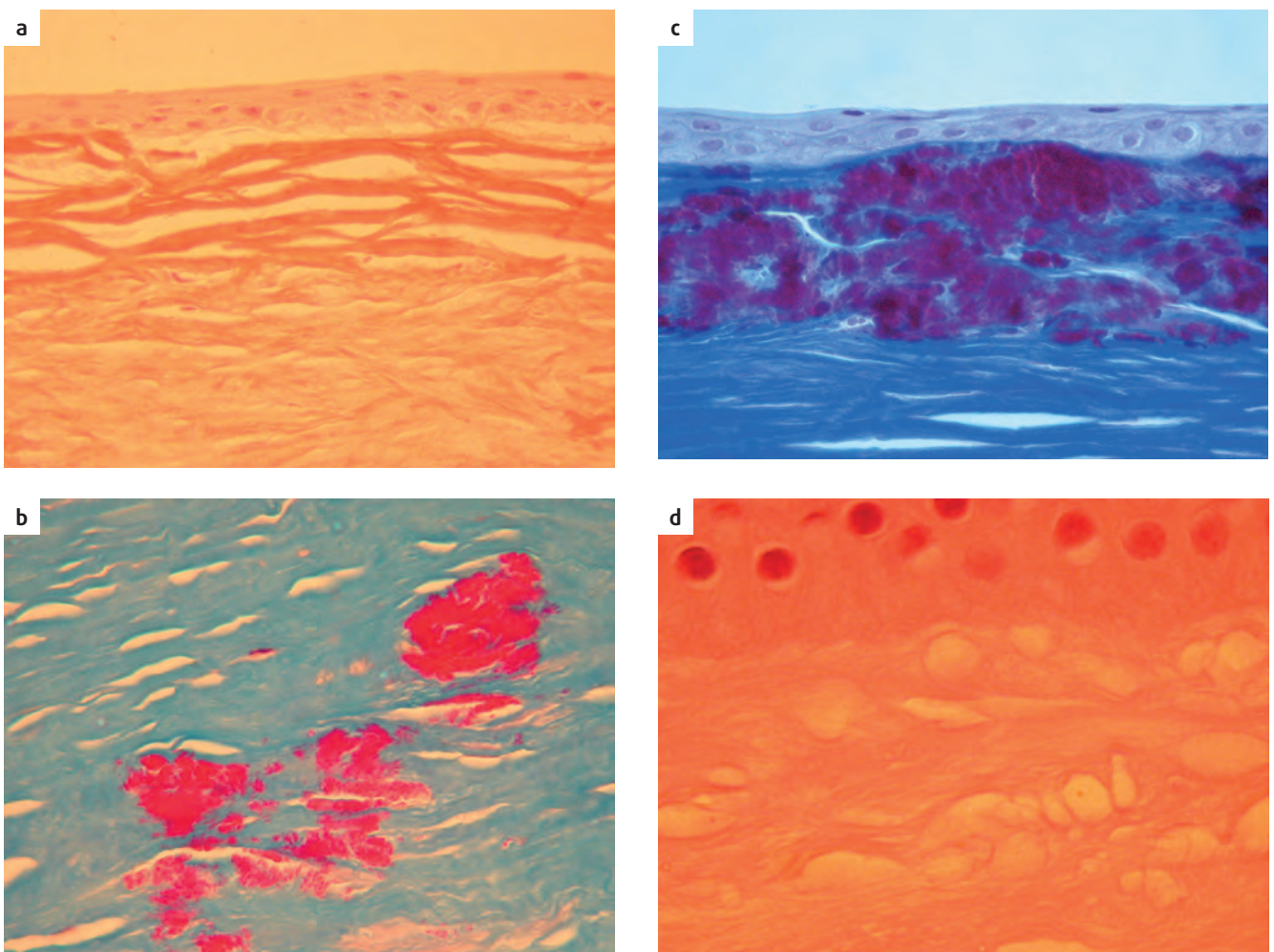
Badanie histopatologiczne pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce dystrofii rogówki. Warunkiem przeprowadzenia badania jest uzyskanie płatką rogówki podczas operacji przeszczepu rogówki. To z kolei rozstrzyga o tym, że badanie jest przeprowadzane w stadium zaawansowanej choroby, w którym wykonanie leczenia operacyjnego jest niezbędne.

Oprócz typowych technik barwienia, takich jak barwienie hematoksyliną i eozyną (HE) czy barwienie PAS (*Periodic acid-Schiff*) kwasem nadjodowym i fuksyną, w przypadku dystrofii rogówki stosuje się również takie barwienia, jak:

- czerwienią Kongo – metoda pozwala na czerwone wybarwienie związków o charakterze amyloidowym w dystrofii siateczkowej oraz Avellino;

- trichromem Massona – trój etapowa metoda barwiąca nieprawidłowe złogi kolagenu na czerwono w dystrofiach warstwy Bowmana: Reisa-Bücklersa i Thiel-Behnkego, a także barwiąca złogi hialiny na czerwono w dystrofii ziarnistej oraz Avellino;
- błękitem alcjanu – metoda ujawniająca złogi glikozaminoglikanów (GAGs) w istocie właściwej rogówki w przypadku dystrofii plamkowej;
- czerwienią Sudanu (czerwień oleista O) – metoda uwidaczniająca złogi lipidowe w dystrofii Schnydera.

Stosowane metody barwień specyficznych dla złogów w dystrofiach istoty właściwej rogówki zostały zestawione w tab. 5.2, natomiast przykłady preparatów histopatologicznych płatków rogówki przedstawia ryc. 5.2.



Rycina 5.2. Zdjęcia z mikroskopu świetlnego płatków rogówki uzyskanych podczas operacji przeszczepu rogówki. (a). Dystrofia siateczkowata – barwienie CR (czerwień Kongo). Widoczne wybarwione złogi amyloidowe w obrębie istoty właściwej rogówki; (b). Dystrofia ziarnista typ 1 – barwienie MT (trichrom Massona). Widoczne ogniskowe, wybarwione skupiska złogów hialinowych w obrębie istoty właściwej rogówki; (c). Dystrofia ziarnista typ 2 barwienie MT. Widoczne podnabłonkowe, wybarwione złogi hialinowe; (d). Dystrofia rogówki Schnydera – barwienie HE. Widoczne nieregularne puste, przestrzenie podnabłonkowe

Typ dystrofii	Rodzaj metody histopatologicznej					
	trichrom Massona	błękit alcjanu	PAS	dwójłomność w świetle spolaryzowanym	czerwień Kongo	czerwień Sudanu
ziarnista	+	–	–	–	–	–
siateczkowata	–	–	+	+	+	–
ziarnisto-siateczkowata (Avellino)	+	–	+	+	+	–
plamkowata	–	+	–	–	–	–
Schnydera	–	–	–	–	–	+

Tabela 5.2. Metody barwień stosowanych w badaniu histopatologicznym wykorzystywane w diagnostyce różnicowej dystrofii rogówki

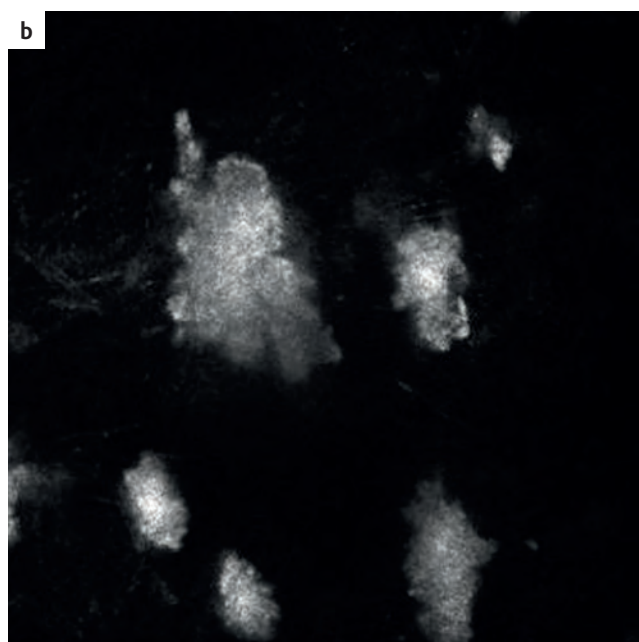
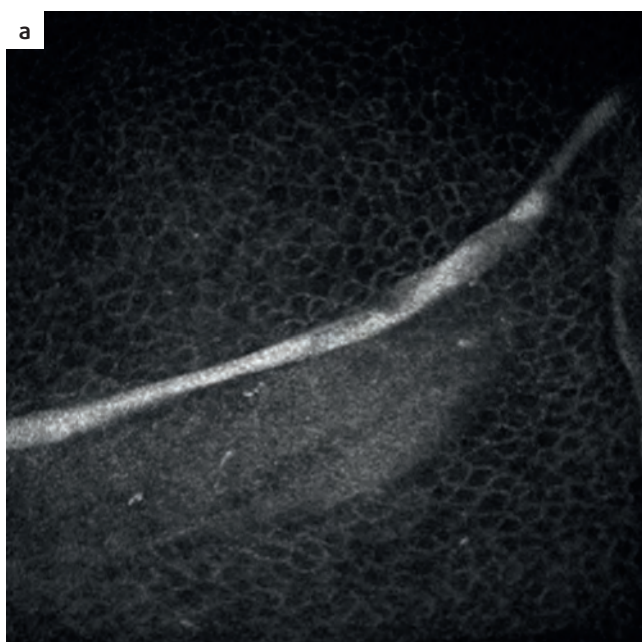
Badania morfologii rogówki *in vivo*

Lata dziewięćdziesiąte XX w. to prawdziwy przełom w rozumieniu dystrofii rogówki ze względu na zastosowanie osiągnięć biologii molekularnej oraz nowych technik obrazowania: mikroskopii konfokalnej oraz optycznej koherentnej tomografii.

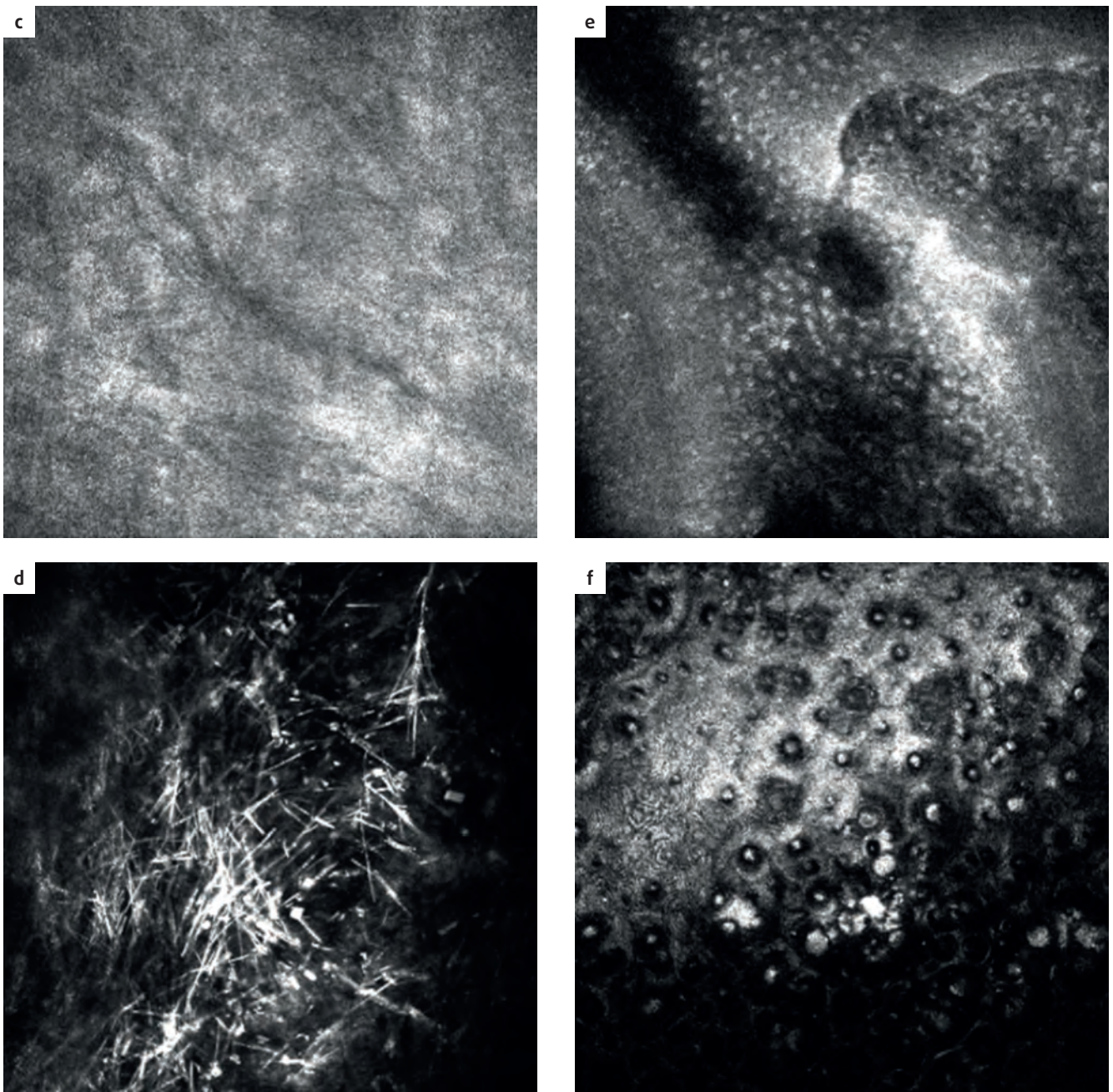
Wprowadzenie mikroskopii konfokalnej umożliwiającej badanie struktury histopatologicznej *in vivo* pozwoliło na analizę zmian rogówkowych we wcześniejszych stadiach choroby, kiedy wykonanie przeszczepu rogówki nie jest jeszcze konieczne. Klasyfikacja dystrofii rogówki IC3D zawiera opis analizy warstw rogówki przy użyciu mikroskopii konfokalnej dla każdej z przedstawianych dystrofii. Pozwala to na

wyznaczenie charakterystycznych cech każdej dystrofii, a także jest pomocne w diagnostyce różnicowej. Przykłady wyników mikroskopii konfokalnej przedstawiono na ryc. 5.3.

Optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka jest techniką, która *in vivo* pozwala na przekrojowe zobrazowanie struktur przedniego odcinka oka do poziomu listka barwnikowego tęczówki. W praktyce klinicznej optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka znajduje zastosowanie zarówno w ocenie morfologii, jak i analizie parametrów morfometrycznych. Jest to technika o wysokiej powtarzalności i dokładności pomiarów. Charakterystyka



Rycina 5.3. Skany mikroskopii konfokalnej przykładowych dystrofii rogówki. (a). Dystrofia błony podstawnej nabłonka / dystrofia Cogana. Na głębokości 27 µm w obrębie nabłonka rogówki widoczne linijne pasmo o zwiększonej refleksyjności. (b). Dystrofia ziarnista. W obrębie istoty właściwej na głębokości 250 µm widoczne silnie reflektywne, nieregularne złogi. Prawidłowe keratocyty niewidoczne



Rycina 5.3. Skany mikroskopii konfokalnej przykładowych dystrofii rogówki. (c). Dystrofia plamkowata. Istota właściwa rogówki na głębokości 312 μm wykazuje zwiększoną refleksyjność. Stwierdza się zatarcie obrysów keratocytów oraz towarzyszące ciemne, linijne pasma przedzielające istotę właściwą. (d). Dystrofia Schnydera. W obrębie istoty właściwej rogówki na głębokości 200 μm widoczne silnie refleksywne drobne, linijne oraz prostokątne złoże, układające się w nieregularną sieć. Prawidłowe keratocyty niewidoczne. (e). Dystrofia polimorficzna tylna. Na głębokości 596 μm widoczne komórki morfologicznie przypominające komórki nabłonka, natomiast komórki śródbłonka są nieobecne. Poza tym widoczne nieregularne pasma o zwiększonej refleksyjności. (f). Dystrofia śródbłonkowa Fuchsa. Na poziomie warstwy komórek śródbłonka widoczne gutty, natomiast brak komórek śródbłonka o prawidłowej morfologii

dystrofii przy użyciu OCT nie została uwzględniona w klasyfikacji IC3D. Z drugiej strony, rozpatrując dynamiczny rozwój tej techniki obrazowania, możliwość trójwymiarowej oceny przestrzennej rogówki *in vivo*, można wnioskować, że w przyszłości będziemy mieli do czynienia z uzupełnieniem danych klasyfikacji rogówki o wyniki analizy obrazów OCT. Przykłady wyników OCT przedstawiono na ryc. 5.4.