

Choroby rohovky u dětí – dětská oftalmologie

Vrozené anomálie rohovky.

Mezi vrozené anomálie rohovky patří především megalocornea, mikrocornea, cornea plana keraglobus, a vývojové poruchy diferenciacie mesenchymálních buněk neurální lišty- tzv. dysgeneze předního segmentu.

Megalokornea

U novorozence je normální horizontální průměr rohovky 10mm a dosahuje ve 2 letech věku dítěte hodnoty průměrně 11.75mm, jako je horizontální diametr rohovky u dospělého. Pokud je průměr rohovky větší než 12mm u novorozence a větší než 13 mm u dospělého, a nejsou přítomny známky glaukomu, rohovka má normální histologickou strukturu, jde o megalokorneu. Tato anomálie bez jiných souvisejících abnormalit oka je dominantně dědičná, oboustranná, neprogresivní a pokud je jednoznačně vyloučen glaukom nevyžaduje kontrolní sledování dítěte častěji než jednou za rok. Jiná forma megalokorney (tzv. přední megaloftalmus) spojená s vývojovými abnormalitami duhovky a komorového úhlu, subluxací čočky a časným výskytem vývojové katarakty má recesivní dědičnost vázanou na chromozom X, je také symetricky oboustranná, komorový úhel otevřený a obsahuje patologická residua mesenchymální tkáň. Duhovka je často hypoplastická, s pozitivním efektem transiluminace a je často přítomna ektopie zornice. Při této formě je zaznamenán častější výskyt sekundárního glukomu a vývoj šedého zákalu již mezi 2. a 4. deceniem. Megalocornea často doprovází Marfanův syndrom, Alportův a Downův syndrom.

U dítěte s větším průměrem rohovky než je norma je obzvláště důležité diferenciatně diagnosticky odlišit obě neprogresivní formy megalokorney od primárního vrozeného nebo infantilního glaukomu. Základními odlišnostmi v případě megalokorney je nepřítomnost epifory a blefarospasmu, normální nitrooční tlak, nepřítomnost trhlin Descemetové membrány a edému rohovky, chybění glaukomové exkavace terče zrakového nervu.

Keratoglobus

Keratoglobus je vrozená anomálie rohovky, která je globulárně vyklenutá, celkově ztenčená, s maximem od střední periferie k limbu. Tato anomálie se může vyskytovat buď sporadicky nebo je dědičnost autosomálně dominantní. V případě, že je součástí Ehlers-Danlosova syndromu (kloubní postižení, modré skléry, hluchota) je dědičnost autosomálně recesivní. Jako získané onemocnění byl keratoglobus popsán v rámci keratopatie při vernální keratokonjunktivitidě a thyreoidní oftalmopatii.

Rohovka u keratoglobu má v celém rozsahu tloušťku minimálně o 1/3 nižší než je norma. Přední komora je hluboká, typicky nad 5mm. Akutní spontánní drobné trhliny Descemetové membrány způsobují fokální edém stromatu se spontánním zhojením během týdnů až měsíců. Pravidlem je středně těžká amblyopie z důvodu vyšší křivkové a indexové myopie pokud není správně korigována. V léčbě lze doporučit měkké nebo i tvrdé kontaktní čočky. Někdy je nutno indikovat lamelární keratoplastiku nebo epikeratoplastiku. V případě výraznějšího jizvení v centru rohovky je metodou volby perforující keratoplastika.

Mikrocornea

Mikrocornea se může vyskytovat jako izolovaná vrozená anomálie rohovky, která má průměr menší než 10 mm, s normální histologickou strukturou na normálně velkém oku. Tato forma může být jednostranná nebo oboustranná, dědičná autosomálně dominantně nebo recesivně, byl popsán i sporadický výskyt. Mikrocornea jako součást mikroftalmu doprovází celou řadu očních abnormalit- anomálie komorového úhlu, duhovky, kongenitální kataraktu, a syndromů se systémovými poruchami. Léčba je individuální a závisí na přidružených postiženích a na velikosti mikroftalmu. Výsledky operací jednostranné kongenitální katarakty při mikroftalmu

i přes pečlivou aplikaci afakické korekce a léčbě amblyopie nejsou příliš dobré. Pravidelné kontroly jsou nutné i z hlediska častějšího rozvoje sekundárního glaukomu.

Cornea plana

Cornea plana je definována jako rohovka se zakřivením- lomivostí 20-35 D. Může být jednostranná nebo i oboustranná. Přední komora je mělká s predispozicí k rozvoji glaukomu s uzavřeným úhlem. Bývá častěji hyperemtropie s astigmatismem. Dědičnost byla popsána autozomálně dominantní i recesivní. Přidružené oční poruchy mohou zahrnovat infantilní glaukom, retinální dysplázii, aniridii, vrozenou kataraktu, kolobomy, nebo mikroftalmus.

Anomalie rohovky v rámci dysgeneze předního segmentu (Anterior Chamber Cleavage Syndrome)

Tyto vrozené anomálie vznikají v průběhu embryonálního vývoje poruchou migrace mesenchymálních buněk neurální lišty. Reese and Ellsworth (1966) shrnují tyto poruchy pod pojmem "anterior chamber cleavage syndrome" a Alkemade (1969) jako „mezodermální dysgeneze rohovky a duhovky.

Obvykle se rozdělují tyto malformace do tří základních skupin podle prevažující lokalizace poruchy: 1) periferní: předsunutí Schwalbeho linie- zadní embryotoxon, patologicky prominující processus iridis, hypoplasie předního stromatu duhovky; 2) centrální: zadní centrální rohovkové defekty, centrální iridokorneální nebo korneolentikulární adheze; 3) kombinované centrální a periferní anomálie předního segmentu.

Periferní dysgeneze předního segmentu

Prominující Schwalbeho prstenec s aherujícími periferními výběžky duhovky tvoří **Axenfeldovu anomálii**. Adheze duhovky mohou mít filamentózní, konfluentní, mřížkovitý vzhled, častá je distorze pupily. U více než poloviny dětí s touto anomálií se v důsledku změn v komorovém úhlu rozvíjí glaukom. Toto spojení s glaukomem pak tvoří tzv. **Axenfeldův syndrom**. V některých případech se přidružují anomálie skeletu.

Axenfeldova anomálie společně s hypoplasíí stromatu duhovky se nazývá **Riegerova anomálie**. Dědičnost je autozomálně dominantní téměř u ¾ případů, vzácněji je výskyt sporadický. Hypoplasie duhovky je velmi rozmanitého vzhledu- nejčastěji radiálních fibril. Pravidlem je ektopie zornice šterbinovitého, hruškovitého nebo oválného tvaru nebo naopak široká zornice jako u inkompletní aniridie. Postižení bývá většinou oboustranné s asymetrickým vyjádřením stupně poruchy. Glaukom se vyvíjí u téměř 60% pacientů nejčastěji po 4-5 roce života. Při současném výskytu systémových abnormalit jde o tzv. **Riegerův syndrom**. Nejčastěji jsou zastoupeny vrozené vady kostí, zubů, srdeční vady, mentální retardace, huchota, hypoplázie mozečku. Genetickou analýzou byl zjištěn u Riegerova syndromu specifický defekt na chromozomu 4 (4q25, 4q27), který se liší od defektu při Reigerově anomálii.

Iridogoniodysgenesis je autosomálně dědičná anomálie při které jsou patrné pouze prominující trámce kořene duhovky v úhlu a hypoplasie stromatu duhovky, téměř pravidelně ve spojení s juvenilním glaukomem.

Centrální dysgeneze předního segmentu

Mezi tyto vrozené vady patří zadní keratokonus a Petersova anomálie (typ I –III). Základem těchto abnormalit je fokální zeslabení nebo absence endotelu a Descemetské membrány ve spojení s centrální opacifikací rohovky. Ačkoli byla popsána v některých případech autosomálně recesivní dědičnost, výskyt je častěji sporadický. U poloviny pacientů se vyskytuje infantilní glaukom

Centrální zadní keratokonus

Je diskrétní centrální vyklenutí zadního povrchu rohovky s jemným stromálním zašednutím. Onemocnění je většinou jednostranné a neprogresivní. Přední povrch rohovky je pravidelný a nebyl nalezen žádný vztah k přednímu progresivnímu keratokonu. Vidění bývá sníženo jen mírně pro nepravidelný astigmatismus. Videokeratografie prokazuje centrální strmější konusovitou oblast odovídající vyklenutí zadní plochy rohovky.

Zadní centrální defekt rohovky s leukomem je jednoduchou formou Petersovy anomálie (I), při níž duhovka a čočka není postižena.

Zadní centrální defekt s opacitou stromatu rohovky a adheujícími pruhy duhovky je závažnější formou Petersovy anomálie (II). Opacita rohovky je zde sytější a může být přítomna totální vaskularizace. Čočka je čirá a normálně uložená. Histopatologický nálezn tvoří ztlustění a fragmentace Bowmanovy membrány, totální dezorganizace architektury stromatu rohovky, centrální absence Descemetovy membrány a endotelu a centrální iridokorneální adheze. Tato forma bývá častěji jednostranná.

Zadní centrální defekt s opacitou stromatu rohovky, adheujícími pruhy duhovky, kataraktou a korneolentikulární adhezí je nejzávažnější formou Petersovy anomálie (III). Tato varianta bývá často oboustranná a mohou být přidruženy další oční anomálie (mikroftalmus, kolobomy, vitreoretinální postižení) a systémové vady (dysplázie skeletu, srdeční vady). Petersova anomálie byla popsána v souvislosti s četnými chromozomálními aberacemi (trisomie 5, 9, delecce 11, 18, translokace 2 a 15).

Rohovkový stafylom s keloidem je další velmi závažnou anomálií s ektázií, protenčením, totálním zjivením a vaskularizací rohovky. Nitrooční tlak je zvýšen a čočka adheuje nebo je inkorporována do zjizvené, ektatické rohovky. Vzácněji je rohovka změněna v prominující hypertrofickou keloidní jizvu.

Centrální a periferní vývojové abnormality předního segmentu se mohou **kombinovat**. Například Riegerova anomálie může být v 10% případů spojena s centrálními a paracentrálními opacitami rohovky s adhezí částí duhovky.

Opacity rohovky u novorozenců – diferenciální diagnóza

Prevalence vrozených opacifikací rohovky v evropské populaci je 6/10000 narozených, v případě, že je zahrnut v tomto počtu vrozený glaukom. Hlavní příčiny opacit rohovky u novorozenců jsou: vrozený glaukom, vývojové anomálie typu dysgenezí předního segmentu (Petersova anomálie, sklerokornea), vrozené infekce, trauma, dystrofie rohovky a rohovkové manifestace metabolických vad.

Sklerokornea je charakterizována cirkulární bělavou perilimální opacifikací, která může však být rozšířena až k centru. Tato tkáň připomíná skléru (skleralizace rohovky). Často je spojena s těmito vrozenými poruchami: cornea plana (až v 70% případů), mělká přední komora (39%), anomálie duhovky (60%), mikroftalmus (8%).

Varianty:

1. Izolovaná sklerokornea- pouze periferní opacita při limbu zasahující do číré rohovky více v horní a dolní části.
2. Sclerocornea plana. Periferní skleralizace rohovky, keratometrie pod 35D, mělká přední komora, průměr rohovky 10-11mm.
3. Sklerokornea ve spojení s Reigerovým syndromem a Petersovou anomálií..
4. Totalní sklerokornea v případě, že rohovka je opákná v celém rozsahu a znemožňuje posoudit duhovku. Histologie totální sklerokorney ukazuje nepravidlený epitel se ztlustělou bazální membránou, chybějící Bowmanovy membrány, nepravidelné uspořádání kolagenních fibril s vaskularizací. Descemetova membrána a endotel jsou abnormální.

Sklerokornea může být také součástí těchto systémových abnormalit: kostní -polydaktylie, spina bifida, mandibulární hypoplasie, mikrocefalie; CNS - mozečková dysfunkce, hluchota, mentální retardace; syndromy- Hallermann-Streiffův, Lobsteinův, Biemondův, Mietensův; chromozomální aberace (trisomie 13, 18; delece 6,9)

Opacity rohovky způsobené edémem stromatu z trhlin Descemetovy membrány-

-porodní trauma, primární vrozený glaukom.

Časné oboustranné defekty typu **expozční keratopatie** spojené se **senzorickou neuropatií** (obr.) mohou být plošně dosti rozsáhlé, charakteru šedé nesmáčivé léze s případnou hlubokou vaskularizací. Na naší klinice jsme ošetřili 2 kojence s uvedeným časným defektem pomocí fototerapeutické keratektomie, když konzervativní léčba byla bez efektu (obr). Výsledkem byla průhlednější rohovka krytá intaktním epitelem a ústup patologických vaskularizací.

Metabolické vady - mukopolysacharidózy, mukolipidózy a tyrozinemie, alkaptonurie mohou být příčinou různě syté opacifikace rohovky, ale extrémně vzácně v časném dětském věku.

Centrální dysgeneze předního segmentu (Petersova anomálie)

Dermoidy rohovky

Jsou vrozené solidní bělavě šedorůžové oválné masy pokrývající povrch rohovky v různém rozsahu. Vzácností nejsou dermoidy překrývající téměř celý povrch rohovky.

Dermoidy jsou histologicky tvořeny vazivově tukovou tkání obsahující vlasové folikuly, mazové žlázy a nejčastější lokalizací je dolní temporální kvadrant rohovky. Vrstávají někdy dosti hluboko do stromatu rohovky a do skléry. Dermoidy mohou růst pomalu do plochy, rychleji v pubertě a po traumatu. Přibližně třetina dětí s limbálními dermoidy má přidružené další vývojové anomálie. Nejčastěji se vyskytuje tzv okulo-aurikulo-vertebrální dysplázie (Goldenharův syndrom): subkonjunktivální lipodermoidy či dermolipomy, kolobomy horních víček, kolobomy duhovky a cévnatky, Duanův retrakční syndrom, spina bifida. Obličejové anomálie u Goldenharova syndromu tvoří mikrogнатie, makrostomie, výrazná obličejová asymetrie a dentální malformace. Při diagnóze Goldenharova syndromu jsou nezbytná komplexní vyšetření na vyloučení vývojových vad srdce, ledvin a gastrointestinálního traktu. Léčba dermoidu závisí na velikosti a lokalizaci na rohovce. Malé nevýznamné tumory stačí sledovat, velké tumory snižující vidění a kosmeticky závažné je vhodné excidovat za pomoci lamelární keratoplastiky.

Léčba rohovkových opacit u novorozenců

Před indikací keratoplastiky u sytých rohovkových opacit je nutné komplexní oční vyšetření v celkové anestezii včetně tonometrie, pachymetrie, sonografie a elektrofyziologických vyšetření. U dětí s oboustrannou vrozenou sytou opacitou bez významnější anomálie zadního segmentu je vhodné indikovat perforující keratoplastiku (PKP) již v období 1-3 měsíce věku. Podle rozdílně úspěšné prognózy po provedení perforující keratoplastiky tvoří rohovkové opacity u novorozenců tyto kategorie: 1) avaskulární rohovky s difúzním edémem nebo centrální opacitou a čírou periferií rohovky bez duhovkových adhezí mají 50% úspěšnost po provedení perforující keratoplastiky; 2) oči se sytou opacitou a vaskularizací rohovky s korneolentikulární adhezí mají jen 10% úspěšnost po PKP; 3) oči s těžkou vývojovou vadou předního i zadního segmentu vyžadující po PKP další rekonstrukci předního segmentu, open-sky vitrektomií, a event. přiložení odchlípené sítnice mají všeobecně velmi špatnou prognózu. Perforující nebo lamelární keratoplastiku je nutné velmi často kombinovat s antiglaukomatózní operací – trabekulotomie ab externo, trabekulektomie, cyklodestruktivní procedury nebo drenážní implantáty.

INFEKCE ROHOVKY U DĚTÍ

Infekční keratitidy se mohou vyskytnout nejen u starších dětí, ale i u novorozenců a kojenců a mohou probíhat v celé šíři klinické symptomatologie od diskrétních povrchových epiteliálních infiltrátů až po závažné rohovkové vředy zanechávající syté permanentní opacity rohovky. Téměř u 1/3 dětí předchází infekční keratitidě trauma rohovky, v další 1/3 dětí vzniká keratitida sekundární infekcí při expoziční keratopatii a při nošení kontaktních čoček, zbývající část připadá na primární infekce ve spojení s konjunktivitidou.

Záněty spojivek se mohou rozšířit na rohovku a podle infekčního původce probíhat pod obrazem keratitis superficialis punctata, rohovkového vředu nebo stromální infiltrace.

Bakteriální infekce

Mezi nejčastější původce bakteriální keratitidy u dětí patří *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Micrococcus* ze skupiny grampozitivních bakterií, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* a *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella* sp ze skupiny gramnegativních bakterií.

U novorozenců je nejzávažnějším původcem bakteriálního zánětu rohovky *Neisseria gonorrhoeae*. Může vzniknout při neadekvátní a opožděné léčbě gonokokové konjunktivity, která má charakteristický klinický obraz: extrémní edém víček a chemóza spojivky s hustou hnisavou sekrecí. Rozvíjí se nejčastěji 3. až 5. den po porodu a není-li včas léčena může vzniknout poměrně rychle rohovkový vřed vedoucí až k perforaci rohovky. V léčbě je nutné podávání penicilinu G i.v. nebo ceftriaxonu i.m. včetně lokálního kapání penicilinu, ciprofloxacinu, cefazolinu nebo ceftazidimu v hodinových intervalech. Uvedená antibiotika lze aplikovat i v subkonjunktivální injekci. Vždy je nutná hospitalizace. Ostatní bakteriální konjunktivitidy, které vznikají v průběhu porodu a objevují se 4.-5. den po porodu působí keratitidu jen vzácně.

Klinický obraz bakteriální keratitidy je charakterizován intenzivní smíšenou injekcí, bolestí, světlouplachostí a sníženou zrakovou ostrostí. Zánětlivé infiltrace a vředy rohovky mohou mít specifický obraz závislý na vyvolávajícím bakteriálním agens. Často je keratitida doprovázena reakcí v přední komoře až hypopyem. *Pseudomonas aeruginosa* způsobuje šedožlutavě infitrované vředy, hustou hnisavou sekreci, hypopyon. Při nesprávné léčbě může zánětlivá nekróza rohovky vést rychle až k perforaci rohovky. Pro vřed rohovky způsobený *Streptococcus pneumoniae* je charakteristické abscedující stroma na spodině vředu a rychlé

šíření do centra rohovky (ulcus corneae serpens), fibrinová reakce v přední komoře s tvorbou hypopyon. Staphylococcus aureus a S.epidermidis způsobují ohraničený vřed a reakce v přední komoře je mírnější.

Perilimbální rohovkové vředy mohou být způsobeny jakýmkoliv z výše uvedených mikroorganismů, ale S.aureus je zdaleka nejčastější příčinou. Moraxella způsobuje typickou angulární blefaritidu s iritací a bolestivostí kolem zevního koutku a mírnou hlehnisavou sekrecí. Chronická infekce často přechází v povrchovou keratitidu.

V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit keratitidu mykotickou, virovou, parazitární a keratitidy spojené se systémovým onemocněním. Nezbytné před zahájením léčby je provedení laboratorního vyšetření – stěr ze spojivek a odběr vzorku spodiny vředu spatulou nebo dakronovým tamponem na kultivační medium (krevní agar, Sabouraudova půda).

Bakteriální keratitida je u dětí urgentním stavem a důvodem k hospitalizaci. Na začátku léčby, před tím než jsou k dispozici výsledky kultivačního vyšetření, je vhodné kapat fortifikovaná antibiotika v ½ hodinových intervalech během prvních tří dnů. Přípravují se z antibiotik pro i.v. nebo i.m. aplikaci (gentamycin, tobramycin, penicilin, vankomycin, cefazolin, ceftriaxon). Pokud je léčba efektivní, lze po několika dnech přejít na komerčně vyráběná antibiotika s nižší koncentrací. Pokud zavedená léčba není dostatečně účinná, je vhodná změna antibiotika a jeho celková aplikace (i.v.,i.m.). Tak jako u dospělých pacientů i u dětí platí pravidlo, že pokud není progresse klinického nálezu bakteriální keratitidy je léčba zvoleným antibiotikem úspěšná.

Chronická stafylokoková blefátitida a keratokonjunktivitida někdy vyžaduje kromě adekvátní léčby baktericidními antibiotiky celkově i lokálně, topickou aplikaci kortikosteroidů (prednisolon, fluorometholon) pro účinnou léčbu povrchových epiteliálních a limálních infiltrací, s periferní hlubokou či povrchovou neovaskularizací. Při každé bakteriální keratitidě je nutné vždy aplikovat mydriatika (atropin, homatropin) pro prevenci zadních synechií a zmírnění bolesti při indukované iritidě.

Následná chirurgická léčba (lamelární či perforující keratoplastika) z důvodu pozánětlivé centrální jizvy nebo významného ztenčení rohovky v místě původního vředu by měla být provedena s dostatečným časovým odstupem po zklidnění zánětu.

Mykotické keratitidy

Mykotické keratitidy se vyskytují u dětí vzácněji než infekce virové či bakteriální. Obvyklou příčinou jsou úrazy (eroze rohovky) organickým rostlinným materiálem (dřevo, trny) nebo dlouhodobá imunosuprese. Někdy bývá obtížné klinicky odlišit mykotickou keratitidu od stromální bakteriální infiltrace. Nejčastějšími patogeny způsobujícími mykotickou keratitidu jsou Candida, Cryptococcus, Aspergillus a Fusarium.

Klinický obraz mykotické infekce může být dosti rozmanitý, ale nejčastější je šedobělavá stromální infiltrace neostře ohraničených okrajů s neporušeným epitelem. Jindy probíhá infekce pod obrazem pomalu se rozvíjejícího vředu, který neodpovídá na léčbu antibiotiky.

Kolem centrální ulcerace se mohou nacházet satelitní infiltrativní léze. Přesnou diagnózu nutno provést pouze cytologickým vyšetřením ze stěru, nebo po odběru postižené rohovkové tkáně histologickým vyšetřením. U malých dětí je tento diagnostický zákrok nutno provést v celkové anestezii. Pro kultivaci slouží Sabouraudova půda s antibiotikem, bujon nebo krevní agar při teplotě 25°C.

Léčba mykotické keratitidy je téměř vždy obtížná a dlouhá. Základními léky pro topickou aplikaci v kapkách jsou natamycin a amphotericin. Perorální antimykotika klotrimazol, mikonazol, ketokonazol a flukonazol je vhodné podávat po konzultaci s pediatrem.

Virové keratitidy

Nejčastějším původcem virové keratitidy u dětí je herpes simplex virus (HSV).

U novorozenců je nejčastější infekce typem HSV-2 (genitalis), rozvíjí se typicky 5.-7. den po porodu jako konjunktivitida, blefarokonjunktivitida jen někdy komplikovaná keratitidou.

K lokální léčbě se používá acyclovir, v případě vzácnějšího postižení nitroočních tkání je nutno podávat virostatika celkově ve spolupráci s neonatologem.

Intrauterinně získaná HSV-2 infekce se může manifestovat nejen konjunktivitidou a keratitidou, ale i mikroftalmií, kataraktou, iridocyklitidou, neuroretinitidou a encefalitidou. Ostatní virové keratitidy způsobené adenoviry, poxviry či pikornaviry jsou u novorozenců vzácnější.

U starších dětí jsou typickými původci virové keratitidy kromě HSV 1 (labialis) a HSV 2, také varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barrové virus (EBV), a zejména adenoviry. K dalším etiologickým agens virové keratitidy nebo keratokonjunktivitidy patří poxviry (vaccinia, molluscum contagiosum), papilomaviry (Bowenova nemoc), enteroviry, coxsackieviry, paramyxoviry (morbili, parotitis) a togaviry (rubellavirus).

Infekce virem herpes simplex může mít formu vrozenou, formu primární či recidivující infekce. **Vrozená** herpetická keratitida může být epitelová nebo stromální (imunitní reakce III. a IV. typu). **Primární** herpetická infekce u předškolních dětí se projevuje spíše puchýřky na kůži víček, konjunktivitidou a adenopatií. Při postižení rohovky jde téměř vždy o keratitis superficialis punctata, vzácněji se vyskytnou dendritické léze. Po primární HSV infekci nastává tzv. latentní stadium s pomalou replikací viru v nervových gangliích a při oslabení organismu dochází k recidivě klinicky manifestního onemocnění. **Recidivující** herpetická keratitida může mít epiteliální, stromální nebo endoteliální formu.

Epiteliální HSV keratitida probíhá většinou jako keratitis dendritica s větvičkovitými infiltracemi s terminálním rozšířením intenzivně se barvící fluoresceinem. Rohovka má výrazně sníženou citlivost. Vzácněji může mít herpetický vřed mapovitý charakter – keratitis geographica. Léčba epitelové keratitidy spočívá v lokální aplikaci virostatik (acyclovir nebo trifluorothymidin mast), mydriatik-cykloplegik (atropin, homatropin, scopolamin) a antibiotik pro prevenci sekundární bakteriální infekce. Následkem často recidivující epiteliální keratitidy jsou povrchové jizvy. Pokud jsou umístěny centrálně významně snižují zrakovou ostrost.

V klidovém stadiu (minimálně 1 rok od poslední recidivy) je možné efektivní odstranění povrchové jizvy fototerapeutickou keratektomií excimerovým laserem (PTK) i u dětských pacientů. Nutné je perorální podávání virostatik několik dnů před i po tomto zákroku.

Stromální HSV keratitida vzniká jako imunologická reakce hypersenzitivity III. a IV. typu po předchozí epitelové HSV infekci. Stromální keratitida probíhá nejčastěji jako keratitis interstitialis s infiltrací sromatu a hlubokou vaskularizací bez nekrózy nebo jako keratitis disciformis s centrálním různě širokým edémem stromatu s nevelkou buněčnou infiltrací, bez vaskularizací a nekrózy. Někdy jsou přítomny u stromální HSV keratitidy precipitáty na endotelu. Časté recidivy mohou být komplikovány granulomatózní iridocyklitidou a trabekulitidou se sekundárním glaukomem.

Nekrotizující forma stromální keratitidy s intenzivní žlutobělavou infiltrací a rozpadem rohovkové tkáně se u dětí vyskytuje vzácněji. V léčbě stromální HSV keratitidy se uplatňují kromě virostatik i kortikosteroidy (dexamethason, fluorometholon, prednisolon) v případě, že není přítomna aktivní epiteliální léze. Kortikoidy mohou urychlit rezorpci stromálního edému a infiltrace a mohou snížit riziko progresivních změn včetně hluboké vaskularizace.

Metaherpetická keratitida (metaherpetický vřed) vzniká po dlouho se nehojící recidivující HSV keratitidě, nebo po častých recidivách na pokladě neurotrofickém, při poškození bazální

membrány a stromatu v kombinaci s toxickým vlivem dlouho podávaných virostatik. Metaherpetický vřed má šedavé navalité okraje, je různě velký, oválného tvaru. Pokud není dostatečně účinná konzervativní léčba (kontaktní čočky, lubrakancia, antibiotika), je možno krýt rohovku spojivkovým lalokem, nebo provést fototerapeutickou keratektomií(PTK). U několika našich dětských pacientů s metaherpetickou keratitidou se ukázala PTK jako efektivní metoda léčby. V případě progresu metaherpetické léze a ztenčování rohovky je nutná lamelární nebo perforující keratoplastika.

Dignostika se zakládá zejména na klinickém obraze.

Z laboratorních metod se provádí mikroskopické vyšetření obsahu puchýřků, fluorescenční vyšetření pomocí specifických monoklonálních protilátek, izolace viru na buněčných kulturách, elektronová mikroskopie s přímým průkazem viru.

V diferenciální diagnostice je potřebné odlišit HSV keratitidu od zánětů bakteriálních, chlamydiových a plísňových. Herpetické epiteliální léze primární a recidivující se někdy velmi podobají akantamébové keratitidě.

Adeniovírové infekce

Adenovirů je známo celkem 47 sérotypů a z toho u 13 z nich byla prokázána souvislost s epidemickou keratokonjunktivitidou (EKC) nebo faryngokonjunktivální horečkou (PCF). U dětí byly izolovány sérotypy adenovirů 2 až 9,11,13 a 19. Nejčastěji se vyskytují v dětském věku sérotypy 2 až 7 zodpovědné za rozvoj PCF a méně často sérotypy 8-13,19, které způsobují EKC.

Adeniovírová konjunktivitida a keratokonjunktivitida se vyskytuje nejvíce v zimních měsících v souvislosti s adeniovírovým onemocněním horních cest dýchacích. Šíří se přímou cestou a inkubační doba je 5-12 dnů. Děti do 6 měsíců věku jsou před rozvojem adeniovírové infekce chráněny placentárními protilátkami.

Adeniovírové infekce probíhají u dětí nejčastěji pod obrazem akutní folikulární konjunktivitidy se serozní sekrecí, povrchovou injekcí, chemózou, pálením, řezáním a světloplachostí. Mohou se objevit podspojivkové hemoragie. Tvorba pseudomembrán na tarzální spojivce je u dětí daleko častější než u dospělých. Charakteristické jsou palpačně bolestivé a zvětšené preaurikulární uzliny a febrilie (faryngokonjunktivální horečka). Téměř u všech dětí se onemocnění manifestuje oboustranně s určitým časovým odstupem v postižení očí a u jedné 1/3 dětí se rozvíjí keratitida. U dospělých se vyskytuje při adeniovírové infekci keratitida naopak ve velké většině případů. Postižení rohovky je u dětí mírnější a to ve formě keratitis epithelialis punctata. Nicméně u starších dětí nad 10 roků není vzácností klasický průběh epidemické keratokonjunktivitidy, kdy 3-5 dní po prvních příznacích probíhá v prvním týdnu povrchová difúzní keratitida, ve druhém týdnu hluboká keratitis epithelialis a třetí týden se objevují jako imunologická reakce subepiteliální a povrchové stromální infiltráty. Tyto infiltráty se vyskytují typicky v centru rohovky a mohou snižovat zrakovou ostrost. U dospělých je rezorbce velmi pomalá (měsíce až roky), u dětí naopak rychlejší.

Diferenciálně diagnosticky připadají u dětí u úvahu povrchové epiteliální keratitidy, které se mohou vyskytovat u všech virových exantemových onemocnění. Vznikají přímým přenosem z infikovaných pustul (rubeola, morbilli, vaccinia). Nikoliv vzácně se setkáváme u dětí s Thygesonovou keratitis superficialis punctata, která je charakterizována velmi drobnými epiteliálními ložisky, mírnou světloplachostí a slzením, ale na zcela klidném oku bez injekce. Cytologické vyšetření prokazuje při adeniovírové infekci lymfocytární a polymorfonukleární infiltrace, v epitelových buňkách chybí intracytoplazmatické inkluze. Imunofluorescenční a imunoenzymatické metody detekují specifické virové antigeny.

Léčba kauzální při adeniovírové keratokonjunktivitidě není známa. Krátkodobá (2-3 týdny) lokální aplikace kortikosteroidů zmírní klinický průběh včetně snížení tvorby pseudomembrán na tarzální spojivce a epiteliálních infiltrátů. Vhodné je dávkování steroidů postupně snižovat.

Varicella- zoster virové infekce

Varicella- zoster virus (VZV) postihuje častěji děti, u kterých způsobuje plané neštovice primární infekcí. Šíří se přímým kontaktem z kožních puchýřků nebo slinami. V dospělosti způsobuje herpes zoster ophthalmicus, který vzniká nejčastěji reaktivací latentního viru v trigeminovém gangliu, nebo kontaktem s pacientem s pásovým oparem či planými neštovicemi. Častěji se vyskytuje při oslabení imunitního systému .

U dětí s planými neštovicemi může vzniknout výsev puchýřků na kůži víček i na spojivkách. Postižení rohovky může být nejčastěji jako keratitis epithelialis punctata, dendritické infiltráty bez terminálního rozšíření, limbální vesikuly nebo flykténové infiltráty, vzácněji jako stromální infiltrace s hlubokou vaskularizací nebo disciformní keratitida s edémem stromatu rohovky.

Rozvoj herpes zoster ophthalmicus u dětí je mnohem vzácnější než u dospělých. Prodromální stadium začíná bolestí hlavy, horečkou a výsevem puchýřků v oblasti první větve n.trigeminus. Oční postižení vzniká při zasažení n. nasociliaris jako pseudodendritická keratitida, hluboká keratitida s edémem a vaskularizací, keratouveitis, skleritis a episkleritis.

U planých neštovic je léčbou keratitidy lokální aplikace acikloviru. V případě herpes zoster je nutné podávat virostatika perorálně (aciklovir, famciklovir). U disciformní keratitidy je vhodná kombinace virostatik celkově a kortikosteroidy místně. V případě rozvoje VZV infekce u dětí se supresí imunitního systému je intravenózní léčba virostatiky nutností.

Ostatní virové keratitidy

Pikornaviry (enteovirus a coxsackie) mohou způsobit povrchovou keratitidu (keratitis punctata), která doprovází akutní hemoragickou konjunktivitidu s papilární hypertrofií spojivek, chemózou, podspojivkovým krvácením a zduřením preaurikulárních uzlin.

Infekční mononukleóza (Epstein- Barrové virus) je téměř u poloviny dětí komplikována folikulární konjunktivitidou s podspojivkovými hemoragiemi a povrchovou keratitidou se subepiteliálními infiltráty (Parinaudův okuloglandulární syndrom).

Moluscum contagiosum (poxviry) na kůži víček vytváří světlé prominující uzlovité útvary s centrálním prohloubením. Při rozpadu těchto nodulů na víčkách vzniká folikulární konjunktivitida provázená někdy povrchovou pseudodendritickou keratitidou.

Papilomaviry způsobující Bowenovu nemoc mohou být příčinou blefarokonjunktivitidy a epitheliální keratitidy.

Chlamydiová keratitida

Chlamydie jsou intracelulárně žijící grampozitivní mikroorganismy obsahující RNA i DNA a parazitující na živých buňkách. **Chlamydia trachomatis**, sérotyp D až K, je nejčastějším etiologickým agens **novorozenecké konjunktivitidy**. Zánět spojivek vzniká kontaktem s infikovanou sliznicí matky při porodu a manifestuje se typicky ve druhém týdnu života dítěte. Klinický průběh může být mírný nebo i ve formě pseudomembranózního a hemoragického zánětu se silnou hlenohnisavou sekrecí a chemózou. Nevzniká folikulární hypertrofie. **Postižení rohovky** je u chlamydiové konjunktivitidy většinou omezeno na epitheliální keratitidu. Avšak chronická neléčená infekce může vést k rozvoji **intersticiální keratitidy se zkalením a vaskularizací rohovky**. V léčbě je nutné celkové podávání erytromycinu minimálně po dobu 2 týdnů, lokálně tetracyklin mast.

Trachom. V méně rozvinutých zemích (jihovýchodní Asie, Afrika) s nižší úrovní zdravotnictví a nedostatečnými hygienickými podmínkami způsobuje Chlamydia trachomatis endemický výskyt trachomu, který je vedoucí příčinou slepoty v těchto částech světa.

Infekce se šíří přímým kontaktem, nebo nepřímo hmyzem a infikovaným materiálem. Zánět se objevuje nejčastěji **u dětí v prvních 10 letech života a většinou probíhá mírně se spontánním zhojením**. Opakované chronické a neléčené infekce vedou v průběhu 2.dekády

života přes stadium folikulární a papilární hypertorfie, fibrovaskulární pannus, jizevnaté entropium, trichiázu, lagofthalmus, expoziční keratopatie, jizvení rohovky postupně až ke slepotě. Laboratorní průkaz chlamydiové infekce je možný cytologickým vyšetřením stěru ze spojivek (cytoplasmatické Halberstaedterovy-Prowazekovy inkluze) po Giemsově barvení, imunoenzymatickým vyšetřením ELISA, testem přímé imunofluorescence, nebo polymerázovou řetězovou reakcí. V endemických oblastech je diagnóza stanovena jen podle typického klinického obrazu. Léčba sestává z lokální aplikace tetracyklinu v masti, nebo erytromycinu v kapkách po dobu minimálně 6 týdnů. Celkově se podává tetracyklin 4 týdny, nebo erytromycin či doxycyklin perorálně 3 týdny. Byla prokázána účinnost azitromycinu podávaného 3 dny v dávce 10mg/kg/den.

V diferenciální diagnostice závažně probíhající novorozenecké chlamydiové konjunktivitidy je nutno především odlišit gonokokový zánět, začínající typicky mezi 3. a 5. dnem po porodu, a vyžadující podání jiných antibiotik. Progrese tohoto zánětu při neadekvátní léčbě je mnohem rychlejší a vede ke vzniku rohovkového vředu s hrozcí perforací rohovky.

Akantamébová keratitida je nejen u dospělých, ale i u dětí nepříliš vzácným parazitárním zánětem rohovky. Různé druhy akantaméby (*A. polyphaga*, *A. Castellani*) se vyskytují běžně v okolním prostředí a mohou způsobit závažný zánět rohovky u nositelů kontaktních čoček v souvislosti s erozí rohovky a nedostatečnou hygienou a péčí o kontaktní čočky. Pro akantamébovou keratitidu je charakteristická silná bolest, blefarospasmus a edém víček již od časných fází rozvoje onemocnění. Na rohovce vzniká cirkulární prstencový infiltrát, nekrotizace a vaskularizace. Bez léčby může dojít k descemetokéle a perforaci rohovky. Diagnózu lze potvrdit mikroskopicky a kulturačně z biopsie rohovky a u nositelů kontaktních čoček přímo z čočky nebo roztoku pro jejich uchování. V léčbě je k dispozici komečně vyráběný Brolene kapky a mast (propamidin izothionát 0,1%), který lze vhodně kombinovat s antibiotiky (neomycin, polymyxin B) a antimykotiky (ketokonazol, klotrimazol, mikonazol) v topické aplikaci. Perorálně je vhodné podávat ketokonazol nebo flukonazol.

Imunologicky podmíněné choroby rohovky u dětí (keratokonjunktivitidy):

Vernální keratokonjunktivitida (VKC) je imunitně podmíněné oboustranné postižení spojivek a víček způsobené I. a IV. typem přecitlivělosti. Nejčastěji se objevuje u dětí ve věku 5-14 roků, většinou u chlapců, v jarním nebo letním období v závislosti na výskytu přírodních alergenů. Rozeznáváme palpebrální, limbální nebo smíšenou formu VKC. Smíšená forma je nejčastější.

Průvodními příznaky jsou slzení, světloplachost, svědění až pocity cizího tělesa, intenzivní hyperemii spojivky, žlutavý hlenovitý sekret, na horním víčku obrovské dlaždicové papily s pseudoptózou horního víčka. Při spolupostižení limbu rohovky nacházíme na limbu žlutobělavé infiltráty (Trantasovy body) s okolní sektorovou hyperemií. Na rohovce je téměř pravidlem při chronickém zánětu keratitis punctata, při těžším průběhu plošné oválné velmi špatně se hojící ulcerózní defekty v centru a horní polovině rohovky. Při chronickém průběhu je tento defekt překryt vernální plakoidní apozicí pevně lpící k rohovce s možností pozdější vaskularizace (FOTO našeho pacienta- před PTK, po PTK).

Léčebně v akutní fázi je vhodné podávat stabilizátory mastocytů (kromoglykan sodný, lodoxamid), antihistaminika (antazolin, nafazolin, levokabastin), krátkodobě topicky kortikosteroidy a imunosupresiva (cyklosporin A). Torpidní rohovkové léze jsou konzervativně špatně léčitelné, přínosem je fototerapeutická keratektomie. U pacientů naší kliniky se PTK ukázala být účinnou léčbou rohovkových defektů, když možnosti konzervativní léčby byly vyčerpány. Před PTK je nutné ošetření hypertrofických papil horní tarzální spojivky (depotní kortikoidy, kryoterapie). Celkově je vhodná klimatoterapie a úprava životního režimu dítěte.

Atopická keratokonjunktivitida (AKC)

Atopická keratokonjunktivitida je oboustranný zánět způsobený rovněž I. nebo IV. typem hypersenzitivity, doprovází asi 1/3 dětí s atopickou dermatitidou, bez závislosti na ročním období. Klinický obraz je charakterizován suchou vrásčitou kůží víček s exkoriacemi a rhagádami, papilární hypertrofií tarzálních spojivek s úporným svěděním a slzením. Postižení rohovky bývá méně časté než u VKC a zahrnuje keratitis superficialis punctata nebo filamentosa. Dlouhodobý chronický zánět může vést u starších dětí a dospělých ke vzniku symblefaru a rozvoji pannusu s neovaskularizací rohovky. Kortikoidy lokálně většinou rychle a účinně zlepšují akutní obtíže. Léčba AKC je podobná jako u vernálního zánětu.

Flykténová keratokonjunktivitida je způsobena IV. typem přecitlivělosti s buněčnou reakcí (T-lymfocyty) na přítomnost antigenu bez účasti protilátek. Flykténa se může objevit u dítěte kteréhokoli věku, nejčastěji mezi 3-7 rokem. Má charakteristický klinický obraz ve formě šedorůžového lymfoidního folikulu na rohovce při limbu. Flykténový uzel mírně prominuje, je následován sektorovitým svazkem vaskularizací, v centru se obvykle nachází malá ulcerace. Flykténa může zasahovat vzácně až k centru rohovky. Kultivačně ze stěru lze prokázat nejčastěji *Staphylococcus aureus* a *S. epidermidis*, *Klebsiella*, *Haemophilus*. Jindy může být kultivační nález negativní. V léčbě se uplatňují především kortikosteroidy v masti (dexamethason, prednisolon) které vedou k velmi rychlému zhojení zánětu.

Erythema multiforme (Stevens-Johnsonův syndrom) je akutní puchýřnaté onemocnění sliznic a kůže na podkladě III. typu hypersenzitivity s ukládáním imunokomplexů a vaskulitidou. Depozicí imunokomplexů je zahájena zánětlivá reakce v tkáních a hlavně v cévách. Tuto reakci mohou vyvolat některé léky (sulfonamidy, salicyláty, barbituráty, tetracyklin, fenylobutazon), bakteriální a virové infekce. Kožní erupce začínají na dlaních a ploskách, jsou doprovázeny vysokou horečkou, nevolností a zvracením. Na sliznicích (ústa, nos) vznikají puchýře. Téměř polovina dětí má oční postižení charakteru vesikulobulózní a pseudomembranózní konjunktivitidy s hlenohnisavou sekrecí, ulcerace okrajů víček. Postižení rohovky začíná jako keratitis superficialis punctata a přechází v pannus. Jizvení, neovaskularizace a keratinizace rohovky může vzniknout následkem trichiázy a entropia. V léčbě je nutno aplikovat celkově kortikosteroidy event. imunosupresiva (metotrexat, azathioprin) ve spolupráci s pediatrem a dermatologem. Lokálně kortikoidy a antibiotika v masti, rozrušování symblefaru. Prognóza transplantace rohovky je velmi špatná.

Intersticiální keratitidy imunologicky podmíněné IV. typem hypersenzitivity jsou imunitní odpovědí na přítomnost mikrobiálního nebo virového antigenu v rohovce. T-lymfocyty působí v rohovce přímo cytotoxicky nebo vyvolávají hlubokou zánětlivou infiltraci rohovky produkcí lymfokinů a aktivací makrofágů. U dětí jsou nejčastější intersticiální keratitidy typu keratitis disciformis / imunitní stromální keratitis (ISK) v souvislosti s infekcí virem herpes simplex a varicella-zoster, infekční mononukleózou, rubeolou a boreliózou. Klinický obraz je charakterizován hlubokou stromální infiltrací a edémem, bolestivostí, fotofobií a slzením. Postupně dochází k jizvení stromatu a hluboké vaskularizaci. Celková léčba je specifická. Lokálně mydriatika a kortikosteroidy v masti.

Epidermolysis bullosa

Generalizované puchýřnaté onemocnění kůže, sliznic a vnitřních orgánů s možným těžkým postižením spojivky a rohovky. Rozeznáváme tři typy: dystrofický, junkční a simplex. Junkční forma je nejčastější v prvních 2 letech věku, je způsobena mutací genu pro syntézu laminin-5 polypeptidů, simplexní forma je způsobena mutací genu pro tvorbu keratinu (KRT 5, KRT 14). Oční postižení spojivky a rohovky je nejčastější u autosomálně recesivní dystrofické formy. Chronické recidivující eroze rohovky až těžké jizvení rohovky včetně tvorby symblefaru. Rohovkové bulvy po rozpadu mohou vést k ulceraci až perforaci rohovky.

Dystrofie rohovky

Rohovkové dystrofie jsou oboustranná, asymetricky probíhající, dědičná onemocnění s různým stupněm progresivity. Některé typy rohovkových dystrofií se mohou manifestovat už v 1. dekádě života defekty povrchu rohovky typu bolestivé recidivující eroze epitelu, fotofobií, epiforou a významným zhoršením zrakové ostrosti.

Přední dystrofie rohovky jsou lokalizovány na úroveň epitelu, bazální membrány, Bowmanovy membrány, a povrchovou vrstvu stromatu rohovky.

Epiteliální dystrofie

Hereditární juvenilní epitheliální dystrofie Meesmanova je autosomálně dominantně dědičná s inkompletní penetrací. Mutace genů pro syntézu keratinu KRT 3 a KRT 12 (lokusy genů: 17q12, 12q13). Dystrofie se projevuje vzácně u dětí do 10 let, častěji v 2. dekádě života malými cystami nebo vesikuly s čirým obsahem v úrovni epitelu. Nejlépe jsou vidět při retroillumaci, jejich počet s věkem narůstá. V dospělosti jsou patrné intraepiteliální šedobělavé tečkovité opacity difuzně po celé ploše rohovky. Hlavními příznaky jsou recidivující eroze, snížená citlivost rohovky, a lehce zhoršená zraková ostrost. Léčba: při potížích lubrikancia, kontaktní čočky, vzácně si tato nepřilíš progresivní dystrofie může vyžádat lamelární keratoplastiku nebo fototerapeutickou keratektomii (PTK).

Mikrocystická Coganova dystrofie (map-dot- fingerprint) je oboustranné postižení spíše sporadického výskytu. Jsou patrná jemná fibrilární proteinová deposita mezi bazální membránou epitelu a Bowmanovou membránou s porušenou adhezí hemidesmozómů, rezultující v hlavní klinické příznaky- recidivující eroze s prudkou řezavou bolestí, slzením a zhoršeným viděním. Na šterbinonové lampě jsou patrné mapovité diskretní opacity, šedavé tečky. Někdy jsou linie defektů koncentricky uspořádané ve tvaru otisků prstů. Defekty epitelu se většinou spontánně zhojí. Při častých recidivách (vzácně i v dětském věku) je k léčbě možno použít mimo lubrikancia, terapeutické kontaktní čočky, stromální punkturace také dostatečně efektivní PTK.

Reisova-Bucklerova dystrofie je progresivní oboustranné onemocnění dědičné autosomálně dominantně s vysokou penetrací. Manifestuje se někdy již v 1. dekádě života opacitami v úrovni Bowmanovy membrány, nerovností epitelu, bolestivými recidivujícími erozemi. Převaha opacit a nerovností je v centru až střední periférii rohovky a mohou být i u dětí do 15 let důvodem významně zhoršené zrakové ostrosti. Nález na obou očích může být asymetrický. Histologicky jsou patrné okrsky chybějící Bowmanovy membrány, její fragmentace a fibrocytová zjevná změna. Progrese změn s postupujícím věkem spočívá ve zvyšování denzity původně ostrůvkovitých retikulárních opacit do sytě šedavé plošné jizvy znemožňující posoudit na šterbinonové lampě detaily přední komory. Existují dvě méně progresivní varianty RB dystrofie: Grayson-Wilbrandtova a Thiel-Behnkeho dystrofie, které jsou charakterizovány méně sytými opacitami, hladším povrchem rohovky, méně častými erozemi epitelu a pozdější manifestací klinických příznaků s pomalejší progresí.

V léčbě pro bolestivé recidivující eroze jsou účinné terapeutické kontaktní čočky. Při zhoršené zrakové ostrosti pro syté opacity a výrazně nerovný povrch rohovky se provádí lamelární keratoplastika nebo fototerapeutická keratektomie, která je šetrnou a účinnou alternativou v léčbě. (FOTO našich dětských pacientů, před PTK a po PTK).

Dystrofie bazální membrány epitelu a syndrom recidivující eroze.

Recidivující eroze rohovky je zpravidla způsobena traumatem rohovky. Dystrofie bazální membrány epitelu je typem hlavní familiární dystrofie, kde jsou recidivující eroze velmi časté a přitom je minimální tendence k jizvení se snížením zrakové ostrosti. Klasická konzervativní léčba – masti, ob vaz, kontaktní čočky- bývá dostačující.

Stromální dystrofie rohovky

Granulární dystrofie (Groenouw typ I) je oboustranná stromální dystrofie autosomálně dědičná (mutace genu pro syntézu keratopithelinu). Je charakterizována pomalou progresí, ale může se manifestovat již na přelomu 1. a 2. dekády života. V předních vrstvách stromatu rohovky jsou dobře ohraničená vločkovitá deposita hyalinu. Mezi nimi jsou oblasti čiré rohovky. Je normální senzitivita rohovky. Recidivující eroze při této dystrofii bývají jen velmi vzácnou komplikací. Při zvětšení patologických ložisek ve stromatu a nerovnosti epitelu může být dosti významně zhoršena zraková ostrost. Velmi efektivní je léčba fototerapeutickou keratektomií, jako alternativa k lamelární keratoplastice. (Obr. Náš pacient chlapec 16 roků, před a po PTK)

Avellinova dystrofie je velmi vzácná varianta granulární dystrofie, autozomálně dominantně dědičná, s vysokou penetrací. V klinickém obraze dominuje kombinace granulárních a mřížkovitě uspořádaných deposit v předním stromatu, častější recidivující eroze.

Mřížková dystrofie je progresivní, oboustranná přední stromální dystrofie, také autosomálně dominantně dědičná, s manifestací většinou v prvních 10 letech života. V předním stromatu rohovky jsou větvičí se deposita hyalinu a amyloidu v centrální zóně a mohou dosahovat až k bazální membráně epitelu. Deposit amyloidu se barví Kongo červení, Masson trichromovým barvivem a thioflavinem T. Citlivost rohovky může být snížena. Povrch rohovky může být nerovný, a v kombinaci s opacitami významně snížena zraková ostrost. Při degeneraci bazálních epitelálních buněk a Bowmanovy membrány vznikají bolestivé recidivující eroze epitelu. Léčba spočívá v klasickém ošetřování recidivujících erozí. Při podstatně redukováném vidění je indikována PTK.

Mřížková dystrofie se vyskytuje ve 3 variantách:

- 1) klasická- výše popsána, bez systémové amyloidózy,
- 2) dystrofie rohovky se systémovou amyloidózou- Meretojův syndrom,
- 3) atypická dystrofie s ložisky v hlubších vrstvách stromatu.

Deposit amyloidu se vyskytují pouze u této dystrofie, nikoliv u granulární a makulární dystrofie.

Gelatinosní dystrofie (drop-like) stromatu rohovky je velmi vzácná, progresivní, dědičná autosomálně dominantně či recesivně s větším výskytem pouze v Japonsku.

Je charakterizována deposity amyloidu v předních vrstvách stromatu a v bazálních buňkách epitelu a destrukcí Bowmanovy membrány. Manifestuje se již brzy v dětství. Prognóza quoad visum je špatná i přes provednou perforující keratoplastiku.

Makulární dystrofie je vzácnější, ale velmi závažnou stromální dystrofií. Dědičnost je autozomálně recesivní (lokus genu 16q22). Je charakterizována rychlou progresí, začátkem manifestace i významným poklesem vidění již během prvních 2 dekad života. U této dystrofie jsou deposita kyselých mukopolysacharidů (proteoglykan) nejříve v centru stromatu rohovky a rozšiřují se do periferie a do hloubky. Může postihovat i Descemetovu membránu a endotel. Biochemickou podstatou této dystrofie je genetický defekt enzymu sulfotranferázy (CHST6). Ložiska se histopatologicky barví pomocí Alcian- blue a PAS. Jedinou efektivní léčbou je perforující keratoplastika. Rekurence makulární dystrofie na transplantované rohovce je méně častá než u granulární a mřížkové dystrofie.

Schnyderova centrální krystalová dystrofie

Tato dystrofie je oboustranné postižení, autozomálně dominantně dědičné, které se manifestuje již v časném věku dítěte – v prvních dvou letech nebo dokonce již při narození. Charakteristická je pomalá progresie. V centrální části rohovky pod Bowmanovou membránou a předním stromatu jsou tuková deposita skládající se hlavně z krystalků cholesterolu. Citlivost rohovky je normální. Nebývají recidivující eroze epitelu. Vzhledem k velmi pomalé progresi onemocnění je většinou zachována dobrá zraková ostrost až do dospělosti. Tato

dystrofie většinou u dětí a mladých dospělých nevyžaduje žádnou léčbu. Doporučuje se laboratorní vyšetření lipidového metabolismu a sledování internistou. Perforující keratoplastika je indikována jen zřídka ve středním dospělém věku.

Kongenitální hereditární stromální dystrofie je velmi vzácné autozomálně dědičné onemocnění charakterizované difuzním zašednutím centrální části předního stromatu. Elektronová mikroskopie prokazuje abnormální nepravidelnou strukturu a rozštěpení jednotlivých vrstev kolagenních lamel rohovky, bez doprovodného edému. Perforující keratoplastika je obvykle indikována v časném věku z důvodu možného rozvoje těžké zrakové deprivace, amblyopie a nystagmu.

Endoteliální dystrofie

Zadní polymorfní dystrofie (posterior polymorphous dystrophy, PPMD) a kongenitální hereditární endoteliální dystrofie (congenital hereditary endothelial dystrophy, CHED) jsou typické zadní dystrofie s manifestací v dětském věku. Genový lokus se nachází na chromozómu 20 u obou dystrofií (20p11-q11, resp.20p13). Fuchsova endoteliální dystrofie zde není uvedena, protože její výskyt nebyl popsán u dětí mladších 16 let.

Zadní polymorfní dystrofie (PPMD) je oboustranné autozomálně dědičné postižení manifestující se již u novorozenců nebo v 1.dekádě života. Progrese onemocnění je pomalá. Příčinou dystrofie je defektní diferenciací endotelových buněk. Chybí typická struktura endotelu, který je nahrazen pseudoepiteliální vrstvou. Buňky abnormálního endotelu vykazují pozitivní barvení na cytokeratin, obsahují mikroklyky a desmozómy. Abnormální buňky pokrývají někdy ostatní struktury přední komory a způsobují iridokorneální adheze, korektopii a lokalizaci v trabekulu pak glaukom. Rohovka je různě sytě mapovitě opákní, je patrně bělavě šedé jizvení a stromální edém. Nález na obou očích bývá asymetrický. Při intenzivní opacifikaci rohovky je jedinou možností léčby perforující keratoplastika, kterou je někdy vhodné provést u malých dětí. Při současném výskytu glaukomu je indikována trbaekulektomie nebo drenážní implantát. Je nutno počítat s rizikem rekurence dystrofie na transplantátu rohovky v různě dlouhém časovém odstupu.

Kongenitální hereditární endoteliální dystrofie (CHED) je vzácné oboustranné onemocnění vyskytující se jako typ I- autozomálně dominantně dědičné nebo typ II- autozomálně recesivně dědičné. Podstatou dystrofie je vrozený defekt diferenciací endotelu během embryonálního vývoje. Endotel místy chybí nebo je silně hypoplastický, Descemetská membrána ztlustlá a opákní. Je přítomen edém stromatu rohovky. Rohovka může být intenzivně zašedlá, je intenzivní světloplachost a slzení. Onemocnění není doprovázeno glaukomem. První typ se manifestuje v prvních dvou letech života, druhý typ již u novorozenců. Včasná perforující keratoplastika může mít u této dystrofie podle publikovaných studií velmi dobré výsledky. V diferenciální diagnóze je nutno odlišit vrozený glaukom.

Keratokonius

Keratokonius je ektatické onemocnění, asymetricky oboustranné, s obvykle sporadickým vzácně familiárním výskytem. Patří mezi dystrofie. Je charakterizován ztenčením a vyklenutím rohovky centrálně nebo paracentrálně. Manifestuje se vzácně v 1. dekádě, obvykle ve 2. dekádě života. Rychlost progrese je individuální, častěji je progrese spíše mírná. Prvním klinickým příznakem je zhoršení zrakové ostrosti a dvojitě vidění, které nelze zcela uspokojivě korigovat brýlemi v důsledku nepravidelného astigmatismu. Rozvíjí se křivková myopie, na štěrbínové lampě může být patrné paracentrální vyklenutí a protenčení rohovky. Latentní nebo počínající keratokonius je možné zcela spolehlivě prokázat rohovkovou topografií. Rozvinutý keratokonius má při bazi depozita železa- Fleischerův prstenec, při vrcholu konu strie Descemetovy membrány – Vogtovy strie, v červeném reflexu je patrné typické mihotání reflexu při oftalmoskopii, při osvětlení rohovky z temporální strany je vidět

nazální konický reflex- Rizzutiho znamení a konusovité vyklenutí okraje dolního víčka při pohledu dolů- Munsonův příznak. Spontánní perforace rohovky je velmi vzácná. Spíše se může objevit akutní edém rohovky z trhlin Descemetovy membrány. Počínající keratokonus lze někdy korigovat brýlemi nebo měkkými kontaktními čočkami. Při další progresi keratokonu lze přejít na korekci tvrdou plynopropustnou kontaktní čočkou.

Při jejich intoleranci je vhodné, podle individuálního klinického nálezu a zhoršené zrakové ostroty, zvážit provedení perforující keratoplastiky, jejíž úspěšnost je u keratokonu excelentní. Indikace perforující keratoplastiky pro keratokonus u dětí do 15 let je zcela výjimečná. Výskyt keratokonu byl popsán ve spojení s těmito očními chorobami: atopická a vernální keratokonjunktivitida, aniridie, ektopie čočky, mikrokornea, Leberova kongenitální amauroza, retinitis pigmentosa. Ve spojení se systémovými chorobami se může keratokonus vyskytovat u Apertova syndromu, atopické dermatitidy, brachydaktylie, Crouzonova a Downova syndromu, dále je to Ehlers-Danlosov syndrom typ IV a VI, Lawrence-Moon-Biedelův syndrom, Marfanův, Nonanův a Raynaudův syndrom, osteogenesis imperfecta, syndaktylie, xeroderma pigmentosum a ostatní choroby pojivové tkáně.

Onemocnění rohovky z metabolických příčin

Vrozené poruchy metabolismu aminokyselin, mukopolysacharidů a lipidů mají kromě celkových systémových příznaků často oční manifestace projevující se zejména změnami v rohovce, čočce a na sítnici. Většinou se jedná o autozomálně recesivně dědičné enzymatické defekty s patologickou akumulací metabolitů v rohovce a ostatních očních tkáních. Klinicky se mohou projevit na rohovce pod obrazem diskretních epitelových depozit neovlivňujících vidění až po sytě intenzivní difuzní opacity rohovky způsobující těžkou slabozrakost až slepotu. Z metabolických vad způsobujících opacity rohovky u dětí byly popsány: mukopolysacharidózy, mukolipidózy, sfingolipidózy, cystinóza, tyrozinemie, alkaptonurie, Niemann-Pickova choroba, Norumova choroba (deficit lecithin-cholesterol acetyltransferázy) a metachromatická leukodystrofie.

Mukopolysacharidózy (MPStyp I –VII) jsou autozomálně recesivně dědičné (kromě MPS II- Hunterova syndromu – X- recesivní dědičnost) choroby podmíněné defektem enzymů-lyzozomálních hydroláz, s opacifikací rohovky ukládáním depozit dermatansulfátu a keratansulfátu, a s postižením sítnice a zrakového nervu akumulací heparansulfátu. Většinou jsou přítomny systémové abnormality, jako např. kardiovaskulární změny, dysplázie skeletu a mentální retardace. Rohovkové opacity již v časném dětském věku lze pozorovat

u syndromu Hurlerovy (MPS-1 H), Scheieova syndromu (MPS-1 S), Hunterova syndromu (MPS II). Indikaci perforující keratoplastiky je nutno pečlivě zvážit s ohledem na spolupostížení sítnice a zrakového nervu. V případě Sanfilipiova syndromu (MPS III A-D) dominuje postižení neuroretinální, bez významnějších rohovkových změn.

U mukopolysacharidóz IV,VI, VII (Morquioův, Maroteauxův-Lamyho, Slyův syndrom) jsou patrné klinicky významné opacity rohovky až ve středním dospělém věku bez postižení sítnice.

Mukolipidózy (MLS typ I-IV) jsou autozomálně recesivně dědičné poruchy metabolismu sacharidů a lipidů na podkladě enzymatického defektu kyselých hydroláz. Oční postižení tvoří zúzně syté opacity rohovky v první dekádě života a degenerace sítnice s třeshňovou makulou. Existují čtyři typy mukolipidóz, které mají kromě očního i systémové postižení akumulací patologických metabolitů v nervové tkáni a celém viscerálním systému.

Mukolipidóza typu I (Sprangerův syndrom –myoclonus a postižení sítnice) způsobuje pouze velmi jemnou opacifikaci rohovky, zatímco typ II –IV (cell- disease, polydystrofie a sialolipidóza neboli Bermanův syndrom) sytě zašednutí stromatu rohovky akumulací

patologických metabolitů a leukocytární infiltrací. Může se manifestovat již u novorozenců nebo v prvních 3 letech života. V případě syté opacifikace rohovky je indikována perforující keratoplastika. **Goldbergův syndrom** (galaktosialidóza) je vrozený defekt neuraminidázy a beta-galaktosidázy. Dědičnost je autozomálně recesivní (genový lokus 20q13.1). Jsou známé čtyři formy: časná a pozdní infantilní, juvenilní a adultní. Těžké postižení sítnice dominuje nad opacitami rohovky a čočky. Časná a infantilní forma má infaustní životní prognózu.

Sfingolipidózy

Fabryho choroba je vzácné onemocnění glykosfingolipidového metabolismu s akumulací sfingolipidů v tkáni v důsledku defektu enzymu alfa-galaktosidázy. Dědičnost je recesivní vázaná na X-chromosom. Je postiženo 90% dívek méně závažnou formou a všichni chlapci.

Typickým očním nálezem jsou žlutohnědá depozita (ceramid trihexosid) difuzně v bazální vrstvě epitelu. Zraková ostrost není těmito změnami v rohovce významněji snížena. Další oční postižení při této chorobě tvoří: periorbitální edém, teleangiektazie spojivky a sítnice, katarakta, edém papily a makuly nebo atrofie zrakového nervu. Mezi hlavní systémové poruchy patří renální insuficience, periferní neuropatie a kožní angiokeratomy.

Niemann-Pickova choroba je rovněž vzácné autosomálně recesivně dědičné onemocnění (genový lokus 11p15.4-p15.1) v důsledku defektu enzymu sfingomyelinázy. Jsou přítomny opacity rohovky, edém sítnice a třešňová makula, vertikální pohledové obrny.

Metachromatická leukodystrofie je autosomálně recesivně dědičný defekt arylsulfatázy myelinového metabolismu. Postižení rohovky u této choroby je vzácné.

Norumova choroba patří mezi vrozené dyslipoproteinémie. Je autozomálně recesivně dědičná (genový lokus 16q22). Porucha esterifikace volného cholesterolu je dána deficitem enzymu lecithin-cholesterol acyltransferázy. Na rohovce jsou difuzní centrální opacity patrné již v prvních letech života.

Cystinóza (Fanconiho choroba) je autosomálně recesivní onemocnění metabolismu cystinu (genový lokus 17p13). Dochází k intracelulární akumulaci cystinu. Nefropatická cystinóza má formu infantilní a juvenilní s těžkým postižením ledvin, které vede k úmrtí v časném věku. Non- nefropatická forma u dospělých s manifestací mezi 20-30 rokem nemá poruchy renálních funkcí. Oční postižení je stejné u všech tří forem a zahrnuje: depozita krystalů cystinu ve stromatu rohovky na spojivce, duhovce, v makule a retinopatie s degenerací pigmentového epitelu (RPE). U infantilní formy jsou depozita rohovky patrna v prvním ½ roce života, při juvenilní formě mezi 1 až 2. rokem života. Systémové podávání cystaminu zlepšuje funkci ledvin a může významně oddálit renální selhání. Lokální aplikace cystaminu v očních kapkách redukuje tvorbu cystinových depozit v rohovce.

Tyrozínémie

Tyrozínémie je autozomálně recesivní defekt enzymu tyrozinaminotransferázy (genový lokus 16q22.1-q22.3) s akumulací tyrozinu v tkáních. Existuje ve dvou formách. Typ I má postižení hepatorenální, avšak nikoliv oční. Typ II (Richner-Hanhartův syndrom) je charakterizován celkovými i očními příznaky. Z celkových příznaků dominuje kožní hyperkeratóza, mentální retardace, hepatorenální dysfunkce, laboratorní průkaz zvýšené hladiny tyrozinu v séru a v moči. Z očních příznaků nacházíme u malých dětí kromě světlolachosti, slzení, konjunktivální injekce, papilární hypertrofie především depozita epitelu rohovky v pseudodendritické formě nebarvící se fluoresceinem. Vzácněji se může vyskytnout katarakta, strabismus a pohledové obrny. Včasná diagnóza může zavedením léčebné diety s vyloučením tyrozinu a fenylalaninu významně redukovat celkové i oční projevy této metabolické vady.

Alkaptonurie

Alkaptonurie (ochronóza) je vrozený enzymatický defekt oxidázy kyseliny homogentizové, která se hromadí ve všech tkáních. Onemocnění se manifestuje ve 2.-3. roce věku dítěte. Prvním příznakem je tmavá moč. U starších dětí a dospělých nastupuje artropatie a renální dysfunkce. Na rohovce jsou patrné tmavě hnědá až černá tečkovitá depozita v epitelu rohovky, sklerální a konjunktivální tmavé pigmentace. Zraková ostrsost nebývá významněji snížena.

Wilsonova choroba

Wilsonova choroba je autozomálně recesivně dědičné onemocnění s akumulací mědi v játrech ledvinách, bazálních gangliích mozku, a v rohovce. Onemocnění je způsobeno mutací genu ATP7B (lokus 13q14.3-q21.1) pro syntézu ceruloplasminu v játrech. Celkově dochází ke vzniku svalových třesů až křečí, parkinsonismu, cirhózy, demence, ledvinného a jaterního selhání. Oční postižení je dáno pouze akumulací mědi v hlubších vrstvách stromatu rohovky a v oblasti Descemetové membrány. Tato zelenavě-hnědá depozita tvoří periferní prstenec Kayserův- Fleischerův, který je pro onemocnění patognomický. Vzácněji jsou patrna podobná depozita v čočce. Oční změny se manifestují již během 1. decenia. Systémová léčba penicilaminem úspěšně řeší celkové i oční projevy Wilsonovy choroby.

Depozita rohovky z nemetabolických příčin

Depozita rohovky z nemetabolických příčin v dětském věku tvoří: zonulární keratopatie, amyloidová depozita, hematokornea, neoplastické změny jako např. monoklonální gammopatie.

Zonulární keratopatie vzniká ukládáním vápenatých solí v úrovni bazální membrány epitelu rohovky. Z temporální a nazální periferie rohovky v oblasti oční štěrbině progredují změny směrem k centru rohovky. Zonulární keratopatie je v dětském věku nejčastěji důsledkem chronického očního onemocnění jako je uveitida při juvenilní revmatoidní artritidě, vrozený glaukom, chronická intersticiální keratitida imunologicky podmíněná, posttarumatická ftíza bulbu, endoteliální dystrofie rohovky (PPD, CHED). Z ostatních chorob provází sarkoidózu, hyperkalcémii, hyperparathyreoidismus, chronickou renální insuficienci.

Léčebnou metodou k odstranění syté opacity při zonulární keratopatii je abraze epitelu s odstraněním vápenatých solí působením 2% roztoku EDTA (etylen diaminotetraoctová kyselina) v rohovkovém trepanu o průměru alespoň 8mm. Efektivní je kombinovaná metoda používající 1. mechanickou abrazi epitelu, 2. návázání vápníku chelátovou vazbou s EDTA, 3. fototerapeutická keratektomie s použitím maskující substance vede často k účinnému projasnění a vyhlazení původně nerovného povrchu rohovky (viz foto našich pacientů před a po PTK).

Hematokornea je výsledkem impregnace rohovky hemosiderinem a hemoglobinem při dlouhotrvajícím a masivním krvácení v přední komoře oční (více než 2/3 obsahu přední komory) po těžké kontuzi oka spojené s hyfémou a hemoftalmem. Pokud hyféma většího rozsahu trvá déle než 10 dní při zvýšeném nitroočním tlaku nad 30mm Hg je vysoké riziko vzniku trvalé hnědavé difuzní opacifikace rohovky znemožňující posoudit struktury přední komory. Po kompenzaci sekundárního glaukomu je jedinou účinnou léčebnou metodou perforující keratoplastika. Prevencí vzniku hematokorney je paracentéza rohovky a aspirace postkontuzní sekundární hyfémy většího rozsahu. Operaci je třeba provést pokud nejsou známky spontánní resorbce krvácení do 5dnů, u dětí vždy v celkové anestezii.

LITERATURA

- Ai-Hazzaa SA, Specht F., et al.** Posterior keratoconus: case report with scanning electron microscopy. *Cornea* 1995;14:316-321.
- Aldave AJ, Yellore VS, Hwang DG.** Atypical vortex pattern of corneal deposits in granular corneal dystrophy. *Cornea*. 2003;22:754-459.
- Autrata R, Řehůřek J, Vodičková K.** Phototherapeutic keratectomy in children: 5-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1909-1916.
- Autrata R, Řehůřek J, Holoušová M.** Phototherapeutic keratectomy in the treatment of corneal surface disorders in children. *Cesk Slov Oftalmol*. 2002;58:105-111.
- Bahn CF, Falls HF, et al.** Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 1984; 91:558-565.
- Bonini S, Lambiase A, Sgrulleta R.** Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:381-387
- Bourcier T, Thomas F, Borderie V et al.** Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:834-8.
- Bordon AF, Katsumi O, Hirose T.** Tonometry in pediatric patients: a comparative study among Tono-pen, Perkins, and Schiottz tonometers. *J. Pediatr. Ophthalmol*. 1995;32:373-379.
- Cameron JA.** Goode visual result following early penetrating keratoplasty for Peters' anomaly. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1993;30:109-114.
- Cameron JA.** Keratoglobus. *Cornea* 1993;12:124-129.
- Clinch TE, Palmon FE, Robinson MI, et al.** Microbial keratitis in children. *Am.J. Ophthalmol*. 1994;117: 65-72.
- Comer RM, Daya SM, O'Keefe M.** Penetrating keratoplasty in infants. *J AAPOS*. 2001;5:285-290.
- Dana MR, Schaumberg DA, Moyes AL, et al.** Outcome of penetrating keratoplasty after ocular trauma in children. *Arch. Ophthalmol*. 1995; 113:1503-1511.
- De Respinis PA, Norden RA, Rispoli LC.** Posterior polymorphous dystrophy associated with astigmatism and amblyopia in children. *J Refract Surg*. 1996;12:709-714.
- Dichtl A, Ionas JB, Naumann, GOH.** Atypical Peters' anomaly associated with partial trisomy 5p. *Am. J. Ophthalmol*. 1995; 120:541-547,.
- Ehlers N, Modis L, Moller-Pedersen T.** A morphological and functional study of Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:314-318
- Elder MJ.** Aetiology of severe visual impairment and blindness in microphthalmos. *Br.J. Ophthalmol*. 1994; 78:332-33.
- Fagerholm P.** Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(1):19-32. Review.
- Gloor P, Keech RV, Krachmer JH.** Factors associated with high postoperative myopia after penetrating keratoplasties in infants. *Ophthalmology* 1992; 99:775-781.
- Gomes JA, Santos MS, Ventura AS et al.** Amniotic membrane with living related corneal limbal/conjunctival allograft for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1369-1374.
- Graham MA, Azar NF, Dana MR.** Visual rehabilitation in children with congenital hereditary endothelial dystrophy. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41:9-18.
- Javadi MA, Raffee AB, Kamalian N, et al.** Concomitant keratoconus and macular corneal dystrophy. *Cornea*. 2004 ;23:508-512.
- Kohnen T, Pelton RW, Jones DB.** Schnyder corneal dystrophy and juvenile, systemic hypercholesteremia. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1997;211:135-137.
- Koksal M, Kargi S, Gurelik G, et al.** Phototherapeutic keratectomy in Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Cornea*. 2004;23:311-313.
- Krachmer JH, Rodrigues MM.** Posterior keratoconus. *Arch. Ophthalmol*. 1978; 96:1867-73

Kuchle M, Green, WR, Volcker HE, et al. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bucklers' and Thiel-Behnke types): a light and electron microscope study of eight corneas and a review. *Cornea* 1995;14:333-341.

Laibson PR. Adenovirus and the eye. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1984;244:249.

Legius E, de Die-Smulders CEM, Verbraak F, et al. Genetic heterogeneity in Rieger eye malformation. *J. Med. Genet.* 1994;31:340-347.

Lesueur L, Arne J L, Mignon-Conte M, Malecaze, F. Structural and ultrastructural changes in the developmental process of premature infants' and children's corneas. *Cornea* 1994; 13:331-339.

Mannis MJ, Lightman J, and Plotnik RD: Corneal topography of posterior keratoconus. *Cornea* 1992; 11:35-38

Mansour AM, Wang F, Henkind P, et al. Ocular findings in the facioauriculovertebral sequence (Goldenhar-Gorlin syndrome) *Am J Ophthalmol.* 1985;101:555-561

Meire FM. Megalocornea. *Doc.Ophthalmol.* 1994; 87:1-13.

Meire FM, Delleman JM. Biometry in X-linked megalocornea: pathognomonic findings. *Br.J. Ophthalmol.* 1994;78:781-789.

Meisler DM, Raizman MB, Traboulsi EL. Oral erythromycin treatment for childhood blepharokeratitis. *J AAPOS.* 2000;4:379-80.

Milner MS, Liebmann JM, Tello C, et al. High resolution ultrasound biomicroscopy of the anterior segment in patients with dense corneal scars. *Ophthalmic Surg.* 1994;25:284-293

Miller A, Solomon R, Bloom A, et al. Prevention of recurrent Reis-Bucklers dystrophy following excimer laser phototherapeutic keratectomy with topical mitomycin C. *Cornea.* 2004;23:732-735.

Moniz N, Fernandez ST. Efficacy of phototherapeutic keratectomy in various superficial corneal pathologies. *J Refract Surg.* 2003;19:243-246.

Moriarty AP, Kerr-Muir MG. Sclerocornea and interstitial deletion of the short arm of chromosome 6-(46XY del[6] [p22p24]). *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1992;29:177-182.

Mullaney PB, Risco JM, Teichmann K, et al. Congenital hereditary endothelial dystrophy associated with glaucoma. *Ophthalmology.* 1995;102:186-92

Mullaney PB, Risco JM, Heinz GW. Congenital corneal staphyloma. *Arch. Ophthalmol.* 1995;113:1206-1211.

Orndahl MJ, Fagerholm PP. Phototherapeutic keratectomy for map-dot-fingerprint corneal dystrophy. *Cornea.* 1998;17:595-599.

Ostler HB, Thygeson P. The ocular manifestations of herpes zoster, varicella, infectious mononucleosis and cytomegalovirus disease. *Surv. Ophthalmol.* 1974;21:764-779.

Ozanics V, Rayborn M, Sagun D. Observations on the morphology of the developing primate cornea: epithelium, its innervation and anterior stroma. *J. Morphol.* 153:263,1977.

Rapuano CJ. Laser phototherapeutic keratectomy in eyes with anterior corneal dystrophies: short-term clinical outcomes with and without an antihyperopia treatment and poor effectiveness of ultrasound biomicroscopic evaluation. *Cornea.* 2005;24:20-31.

Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:288-293. Review

Reddy MA, Fracis PJ, Berry V, et al. A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:197-202.

Reese AB, Ellsworth RM. The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1966;75:307-314.

Ridgway AE, Akhtar S, Munier FL et al. Ultrastructural and molecular analysis of Bowman's layer corneal dystrophies: an epithelial origin *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3286-92

Rogers GL, Polomeno RC. Autosomal-dominant inheritance of megalocornea associated with Down's syndrome. *Am.J. Ophthalmol.* 1974;78:526-535.

Seitz B, Behrens A, Fisher M, et al. Analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy: histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2004;23:380-5.

Schanzlin DJ, Goldberg DB, Brown SI. Hallermann-Streiff syndrome associated with sclerocornea, aniridia, and a chromosomal abnormality. *Am.J.Ophthalmol.* 1980;90:411-418.

Schaumberg DA, Moyes AL, Gomes JA et al. Corneal transplantation in young children with congenital hereditary endothelial dystrophy. Multicenter Pediatric Keratoplasty Study. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:373-378.

Schwab IR. Oral acyclovir in the management of herpes simplex ocular infections. *Ophthalmology* 1988; 95: 423-428.

Shields JA, Laibson PR, Augsburger JJ, et al. Central corneal dermoid: a clinicopathologic correlation and review of the literature. *Can. J. Ophthalmol.* 1986; 21:23-28.

Tanaka M, Dogru M, Takano Y, et al. Corelation of conjunctival and corneal findings in severe ocular allergies. *Cornea.* 2004;23:464-467.

Tsubota K, Toda I, Saito H, et al. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1995;102:1486-1492.

Quentin CD, Tondrow M, Vogel M. Phototherapeutic keratectomy (PTK) after epidemic keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie.* 1999;96:92-96.

Vail A,Gore SM, Bradley BA, et al. Corneal Transplant Follow-up Study Collaborators: Corneal graft survival and visual outcome: a multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101:120-134.

Vail A, Gore SM, Bradley BA, et al. Corneal Transplant Follow-up Study Collaborators: Clinical and surgical factors influencing corneal graft survival, visual acuity, and astigmatism. *Ophthalmology* 1996;103:41.

Vaux C, Sheffield L, Keith CG, et al. Evidence that Rieger syndrome maps to 4q25 or 4q27. *J. Med. Genet.* 1992;29:256-263.

Vemuganit GK, Sridhar MS, Ewdard DP et al. Subepithelial amyloid deposits in congenital hereditary endothelial dystrophy: a histopathologic study of five cases. *Cornea.* 2002; 21:524-529.

Vignolo EM, Steindl K, Forte R, et al. Autosomal dominant simple microphthalmos. *J. Med. Genet.* 31:721, 1994.

Waring GO, Parks MM. Successful lens removal in congenital corneolenticular adhesion (Peters' anomaly). *Am.J. Ophthalmol.* 1977;83:526-529.

Waring GO, Rodrigues MM, Laibson, PR. Anterior chamber cleavage syndrome: a stepladder classification. *Surv. Ophthalmol.* 1975; 20:3-19.

West SK, Munoz B, Lynch M, et al. Risk factors for constant, severe trachoma among preschool children in Kongwa, Tanzania. *Am.J. Epidemiol.* 1996;143:73-84.

Winward KE, Lawton-Smith J, et al. Ocular Lyme Borreliosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1989;108:651-659.

Williams TD, Lyle WM. Granular corneal dystrophy: slitlamp biomicroscopic appearances in three generations of patients.*Optom Vis Sci.* 2001;78:79-84.