

# Dijagnostika i liječenje distrofija rožnice

---

Kranjčević, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:904407>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Mislav Kranjčević**

## **Dijagnostika i liječenje distrofija rožnice**

**DIPLOMSKI RAD**



Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za bolesti prednjeg očnog segmenta Klinike za očne bolesti kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Mire Kalauza i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018.

## Sadržaj

|  |           |
|--|-----------|
| Sažetak .....  | VII       |
| Summary .....  | VIII      |
| Uvod.....  | 1         |
| <b>1. Epitelne i subepitelne distrofije.....</b>                                   | <b>2</b>  |
| 1.1 Distrofija epitelne bazalne membrane (Coganova mikrocistična distrofija) ..... | 2         |
| 1.1.1 Patologija .....   | 2         |
| 1.1.2 Znakovi i simptomi.....  | 2         |
| 1.1.3 Dijagnoza .....  | 3         |
| 1.1.4 Terapija .....   | 4         |
| 1.2 Meesmannova distrofija rožnice.....  | 5         |
| 1.2.1 Patologija .....   | 5         |
| 1.2.2 Znakovi i simptomi.....  | 6         |
| 1.2.3 Dijagnoza .....  | 6         |
| 1.2.4 Terapija .....   | 7         |
| 1.3 Lischova epitelna rožnična distrofija.....                                     | 7         |
| 1.3.1 Patologija .....   | 7         |
| 1.3.2 Znakovi i simptomi.....  | 7         |
| 1.3.3 Dijagnoza .....  | 8         |
| 1.3.4 Terapija .....   | 8         |
| 1.4 „Gelatinous drop-like corneal dystrophy“ (GDLD).....                           | 9         |
| 1.4.1 Patologija .....   | 9         |
| 1.4.2 Znakovi i simptomi.....  | 9         |
| 1.4.3 Dijagnoza .....  | 10        |
| 1.4.4 Terapija .....   | 10        |
| <b>2. Distrofije Bowmanovog sloja .....</b>  | <b>11</b> |
| 2.1 Reis-Bücklerova rožnična distrofija .....                                      | 11        |
| 2.1.1 Patologija .....   | 11        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 2.1.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 11        |
| 2.1.3     | Dijagnoza .....                           | 12        |
| 2.1.4     | Terapija .....                            | 12        |
| 2.2       | Thiel-Behnkeova rožnična distrofija ..... | 13        |
| 2.2.1     | Patologija .....                          | 13        |
| 2.2.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 13        |
| 2.2.3     | Dijagnoza .....                           | 13        |
| 2.2.4     | Terapija .....                            | 14        |
| <b>3.</b> | <b>Distrofije rožnične strome .....</b>   | <b>15</b> |
| 3.1       | Granularna rožnična distrofija tip 1..... | 15        |
| 3.1.1     | Patologija .....                          | 15        |
| 3.1.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 15        |
| 3.1.3     | Dijagnoza .....                           | 16        |
| 3.1.4     | Terapija .....                            | 16        |
| 3.2       | Makularna rožnična distrofija.....        | 17        |
| 3.2.1     | Patologija .....                          | 17        |
| 3.2.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 17        |
| 3.2.3     | Dijagnoza .....                           | 18        |
| 3.2.4     | Terapija .....                            | 18        |
| 3.3       | „Lattice“ rožnična distrofija tip 1.....  | 19        |
| 3.3.1     | Patologija .....                          | 19        |
| 3.3.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 19        |
| 3.3.3     | Dijagnoza .....                           | 20        |
| 3.3.4     | Terapija .....                            | 20        |
| 3.4       | Granularna rožnična distrofija tip 2..... | 20        |
| 3.4.1     | Patologija .....                          | 21        |
| 3.4.2     | Znakovi i simptomi.....                   | 21        |
| 3.4.3     | Dijagnoza .....                           | 22        |
| 3.4.4     | Terapija .....                            | 22        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.5 „Central cloudy dystrophy of François“ .....               | 22        |
| 3.5.1 Patologija .....   | 23        |
| 3.5.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 23        |
| 3.5.3 Dijagnoza .....  | 23        |
| 3.5.4 Terapija .....   | 24        |
| 3.6 Flekova rožnična distrofija.....                           | 24        |
| 3.6.1 Patologija .....   | 24        |
| 3.6.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 24        |
| 3.6.3 Dijagnoza .....  | 24        |
| 3.6.4 Terapija .....   | 25        |
| 3.7 Schnyderova rožnična distrofija .....                      | 25        |
| 3.7.1 Patologija .....   | 25        |
| 3.7.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 25        |
| 3.7.3 Dijagnoza .....  | 26        |
| 3.7.4 Terapija .....   | 26        |
| <b>4. Distrofije rožničnog endotela .....</b>                  | <b>27</b> |
| 4.1 Fuchsova endotelna rožnična distrofija .....               | 27        |
| 4.1.1 Patologija .....   | 27        |
| 4.1.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 28        |
| 4.1.3 Dijagnoza .....  | 28        |
| 4.1.4 Terapija .....   | 29        |
| 4.2 Posteriorna polimorfna rožnična distrofija .....           | 30        |
| 4.2.1 Patologija .....   | 30        |
| 4.2.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 30        |
| 4.2.3 Dijagnoza .....  | 31        |
| 4.2.4 Terapija .....   | 31        |
| 4.3 Kongenitalna nasljedna endotelna rožnična distrofija ..... | 32        |
| 4.3.1 Patologija .....   | 32        |
| 4.3.2 Znakovi i simptomi.....                                  | 32        |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 4.3.3 Dijagnoza ..... | 32 |
| 4.3.4 Terapija .....  | 33 |
| Zahvale .....         | 34 |
| Literatura .....      | 35 |
| Životopis.....        | 44 |

### Sažetak

Distrofije rožnice su rijetke genetske bolesti koje zahvaćaju rožnicu. Većina ih je autosomno dominantna i bilateralna te najčešće zahvaćaju samo jedan njen sloj. U ovom radu će biti opisani znakovi i simptomi koje bolesnici s različitim distrofijama rožnice mogu imati te njihova moguća terapija. Dijagnostika i terapija se mogu jako razlikovati ovisno o tipu rožnične distrofije, mutiranim genima koji ju uzrokuju i o zahvaćenom sloju rožnice. Mogu postojati zamućenja u rasponu od onih koja uzrokuju značajno smanjenje oštine vida do onih koje pacijenti ne primjećuju te su vidljiva tek na pregledu procjepnom svjetiljkom. Zbog velikog broja rožničnih distrofija, u ovom radu će biti obrađeno samo 16 bolesti te će one biti grupirane ovisno o tome koje slojeve rožnice zahvaćaju. Zahvaćeni slojevi su epitelni i subepitelni sloj, Bowmanov sloj, stromalni sloj i endotelni sloj. Za svaku bolest će biti opisana njezina patologija, znakovi i simptomi koje bolesnik može imati, te kraju kakva je moguća terapija. Kod mnogih distrofija su poznati mutirani geni odgovorni za bolest kao i njihova lokacija na određenim kromosomima. Ti će geni i njihova uloga također biti spomenuti u poglavlju patologije bolesti.

Ključne riječi: rožnice, distrofija, Fuchsova distrofija, Coganova distrofija.



### Summary

Corneal dystrophies are rare genetic diseases that affect the cornea. Most of them are autosomal dominant and bilateral primarily affecting one corneal layer. This thesis is going to describe the signs and symptoms a patient with different corneal dystrophies might have and, subsequently, the possible treatment. The diagnostics and therapy can differ greatly depending on the type of corneal dystrophy, the mutated genes responsible for the disease and the affected corneal layer. There can be opacities that range from those that cloud the cornea and greatly impair vision to those that are visible only with a slit lamp. Since the number of corneal dystrophies is high, this thesis will only cover 16 of them and they will be grouped based on which corneal layer they affect. The affected layers are the epithelial and subepithelial layer, Bowman's layer, the stromal layer, and the endothelial layer. Every dystrophy will have a paragraph about its pathology, one about the signs and symptoms a patient might have. The third paragraph will be about the diagnostic abilities concerning each dystrophy, and the last paragraph will outline the therapeutic possibilities. There are many corneal dystrophies whose mutated gene is known as well as its location on their specific chromosome. Those genes and their roles in a healthy body will be described.

Keywords: cornea, dystrophy, Fuchs' dystrophy, Cogan's dystrophy.

## Uvod

U ovom diplomskom radu su opisane distrofije rožnice. To su rijetke genetske bolesti od kojih je velika većina nasljedna, ali ima onih koje se pojavljuju sporadično. Zbog malog broja dokumentiranih slučajeva pojedinih distrofija, za neke od njih se ne zna patofiziologija niti točni geni koji ih uzrokuju. Grupiranje i klasifikacija distrofija rožnice se može napraviti ovisno o našem znanju mutiranih gena bolesti, ovisno o vrsti gena i načinu stvaranja distrofije ili na temelju zahvaćenog sloja rožnice. Za neke se distrofije zna kromosom na kojem se nalaze, njihov lokus pa čak i točan gen, dok za neke nema svih tih podataka. U ovom radu se 16 opisanih distrofija grupira u 4 velike grupe ovisno o tome koji sloj rožnice zahvaćaju: distrofije epitelnog i subepitelnog sloja (1.1-1.4), distrofije Bowmanove membrane (2.1-2.2), distrofije stromalnog (3.1-3.7) te distrofije endotelnog sloja (4.1-4.3).

## 1. Epitelne i subepitelne distrofije

### 1.1 Distrofija epitelne bazalne membrane (Coganova mikrocistična distrofija)

#### 1.1.1 Patologija

Distrofija epitelne bazalne membrane ili „*map-dot-fingerprint*“ distrofija je najčešća distrofija rožnice. Iako je autosomno dominantna nasljedna bolest, ona se često spontano pojavljuje u pojedinaca. U slučajevima kada je distrofija nastala degeneracijama rožnice ona se ne smatra pravom rožničnom distrofijom.

Distrofija epitelne bazalne membrane povezana je s mutacijama TGFBI (transforming growth factor  $\beta$ -induced) gena na 5. kromosomu i to najčešće u kodonima R124 i R555 [1]. TGFBI gen djeluje na kolagene tipa I, II, IV, VI i XII i na neke integrine koji su odgovorni za izvanstanično prijanjanje. Te su interakcije ključne u razvoju distrofije zato što utječu na prijanjanje između susjednih rožničnih slojeva, njihov strukturni integritet i time neizravno na prozirnost same rožnice [2].

Histološki se vide promjene hemidezmosoma stanica bazalnog epitela koje dovode do zadebljanja bazalne membrane i odlaganja vlaknastih bjelančevina između nje i Bowmanovog sloja [3]. Epitel se odvaja od bazalne membrane zbog labavih veza između ta dva sloja stanica [4] i time se stvaraju različiti oblici deformacija rožnice i uzoraka.

#### 1.1.2 Znakovi i simptomi

Znakovi bolesti pojavljuju se najčešće u drugom desetljeću života. Do 10% oboljelih razvije ponavljajuće rožnične erozije u trećem desetljeću, dok mnogi provedu cijeli život bez ikakvih primjetnih simptoma [3]. Simptomi koji se mogu javiti kod oboljelih su zamagljeni vid,

osjećaj stranog tijela u oku, ponavljajuće erozije i povećana osjetljivost na kontaktne leće [5]. Ponavljajuće erozije rožnice mogu uzrokovati bol, fotofobiju, suzenje oka, crvenilo, smanjenu oštrinu vida i često mogu naglo buditi ljude iz sna [4].

Opaciteti nastaju većinom bilateralno simetrično. Nastaju zbog intraepitelnih cističnih lezija koje se spontano javljaju i koje mogu mijenjati svoju poziciju na rožnici. Na elektronskom mikroskopu se može vidjeti zrnasta ultrastruktura [6]. U istraživanju 2006. [7] na 22 ispitanika s distrofijom epitelne bazalne membrane, 18 njih je imalo ponavljajuće erozije rožnice u jednom ili oba oka. Kod 3 ispitanika se nisu vidjele nikakve promjene na rožnici prilikom pregleda procjepnom svjetiljkom. Preostala 4 nisu imali nikakve simptome erozija. Ukupno su se na 37 očiju od 19 ispitanika vidjeli znakovi Coganove distrofije.

Najsigurniji znak koji ukazuje na distrofiju epitelne bazalne membrane je šiljasta linija stanjenog suznog filma „*corneal valance*“ (Shahinianov znak) [5]. Posljedica je malih nepravilnosti u epitelnom sloju rožnice koje nastaju zbog cista i velike količine materijala bazalne membrane. To pridonosi kontaminaciji suznog filma lipidima te ga time stanjuje. U istraživanju 1984. [8] je nađen taj znak na rožnicama 25 ispitanika kod kojih su se detaljnim retrospektivnim pregledima našle karakteristične promjene rožnice nalik karti i otiscima prstiju („*map and fingerprint lines*“). Osim tih uzoraka na, za distrofiju epitelne bazalne membrane su karakteristični i geografski i točkasti uzorci („*geographic and dot patterns*“). Te promjene nastaju različitim putevima. Uzorci karte se stvaraju kada se dodatni slojevi bazalne membrane šire u epitel, cistične točke su migrirajuće epitelne stanice zarobljene u tim slojevima. Paralelno i koncentrično zadebljanje bazalne membrane dovodi do stvaranja uzoraka otiska prstiju [9].

### 1.1.3 Dijagnoza

Kod dijagnoze distrofije epitelne bazalne membrane izrazito je koristan pregled na procjepnoj svjetiljci. Na njemu se mogu vidjeti različite nepravilnosti rožnice. Retroiluminacijom se može poboljšati vizualizacija lezija, a na rožnici obojanoj fluoresceinom pod plavim svjetlom se može vidjeti Shahinianov znak na gornjoj trećini rožnice [5]. Osim

njega, postoje i opaciteti na rožnici različitih veličina koji pomažu u dijagnostici. Vidljive su i epitelne krpice s oštrim demarkiranim rubovima (oblik karte), prozirne ili bijele mikrociste (točke), sive ili refraktivne crte (oblik otisaka prstiju) i nepravilne mutne promjene uzrokovane erozijama [10].

Prema istraživanju iz 2006. godine [7], te se promjene mogu vidjeti u većoj rezoluciji pomoću laserskog konfokalnog mikroskopa kao što je „HRT II Rostock cornea module“. Pomoću njih se na rožnici vide uzorci oblika karte i točkaste promjene kao jako reflektivna područja, a uzorci oblika otisaka prstiju kao hiporeflektivna. U zahvaćenim rožnicama se mogu vidjeti i reflektivne upalne stanice kao što su Langerhansove [11]. Bolesnici su u najvećem broju slučajeva asimptomatski, a najčešća smetnja koju imaju je intermitentni osjećaj stranog tijela u oku [6]. Izgled rožnica kod osoba koje imaju distrofiju epitelne bazalne membrane može jako varirati. Neke zahvaćene osobe znaju biti cijeli život nedijagnosticirane pogotovo ako nemaju primjetnih smetnji vida i imaju minimalne promjene na rožnicama.

#### 1.1.4 Terapija

Liječenje distrofije epitelne bazalne membrane se odnosi većinom na liječenje rekurentnih rožničnih erozija. Koriste se konzervativne metode poput topičkog maziva, hipertoničkih sredstava, terapijskih kontaktnih leća i nekonzervativnim metodama poput anteriornog stromalnog punktiranja, Nd:YAG laserskog punktiranja, površne keratektomije, fotorefrakcijske keratektomije, dijamantne brusilice („*diamond burr polishing*“). Konzervativan način liječenja nije potpun jer ne poboljšava prijanjanje epitela na podležecu bazalnu membranu. Jedina neinvazivna terapija koja to može postići je terapija autolognim serumom koji sadrži fibronektin. On potiče migraciju i usidrenje epitelnih stanica.

Invazivno se liječe rekurentne erozije rožnice koje uzrokuju poremećaj bazalne membrane te smanjeno prijanjanje epitela i bazalne membrane. Cilj tog liječenja je sprječavanje rekurentnih erozija, poboljšanje vida uklanjanjem zamućenja na rožnici i smanjenjem ili uklanjanjem bolova koji se javljaju kod erozija. Način na koji se to postiže je punktiranjem rožnice. Time se stvaraju rane koje prodiru do bazalnog sloja i koje ga nakon

cijeljenja ožiljkastim tkivom spajaju s epitelom [4]. Ovisno o vrsti zahvata i načinu punktiranja rožnice, razlikuje se dubina punktata i njihov razmak. Dubina punkcije koja uzrokuje fibrocističnu reakciju je 0,1 mm što se može raditi iglom (*27 gauge ili 30 gauge*) s 20-ak uboda razmaknutih barem 1 mm. Punktiranje laserom se može izvesti samostalno energijom lasera 0,3-0,6 mJ ili nakon debridmana energijom od 1,8-2,2 mJ 9 do 121 puta s punktata u razmaku od 0,20-0,25 mm [4].

Drugi način sprječavanja ponavljajućih rožničnih erozija su zahvati debridmana labavog epitela rožnice. Tu se koriste fotorefrakcijska keratektomija i „diamond burr polishing“. Vodilo se ispitivnje 2002. [12] o učinkovitosti tih zahvata gdje je nađeno da im je učinkovitost slična, ali da je „*diamond burr polishing*“ nešto bolji izbor jer je jeftiniji zahvat i zato što je kod njega došlo do manje incidencije omaglica. Mogući je povratak simptoma i morfologije ove distrofije nakon fotorefrakcijske keratektomije. 1983.[13] od 13 liječenih očiju na 11(84,7%) je između 6 tjedana i 48 mjeseci došlo do nestanka simptoma. 1987.[14] od 30 očiju svima su bili uklonjeni preoperativni simptomi nakon prosječno 37 mjeseci poslije operacije. Samo je jedno oko ponovno pokazivalo znakove distrofičnog procesa. U istraživanju 2010. [15] od 52 oka 39 ispitanika u 7(13%) oka je nakon 43 mjeseca došlo do povratka simptoma, a u 21(40%) očiju je došlo do povratka patološke morfologije.

## 1.2 Meesmannova distrofija rožnice

### 1.2.1 Patologija

Meesmannova distrofija je rijetka i sporo progresivna autosomno dominantna bolest. Većinom zahvaća oba oka, a geni koji su s njom povezani su geni za keratin specifičan rožnici KRT3 i KRT12 koji se nalaze na dugim krakovima 12. i 17. kromosoma. Unutarnji filament citoskeleta rožničkog epitela je građen od K3 i K12 keratina. U slučaju mutacija gena i abnormalnosti tih keratina epitel rožnice postaje lomljiv [16].

Histološki se nalazi zadebljanje epitelne bazalne membrane koje dovodi do stvaranja intraepitelnih cista [3]. One sadrže stanične krhotine i homogenu tvar koja reagira na

perjodnu kiselinu i Schiffov reagens te se boji Haleovim koloidnim željezom. Pod elektronskim mikroskopom se vide valovite i mikrovilne stijenke cista koje upućuju na akantolizu. Za razliku od njih, epitelne stanice su bogate glikogenom i sadrže tvar specifičnu Meesmanovoj distrofiji za koju se smatra da nastaje iz tonofilamenata [17]. Neka istraživanja [18] navode da su promjene strome glavni uzrok Meesmannove distrofije iako u drugom istraživanju [17] nije nađena nikakva promjena Bowmanovog sloja niti površne strome. Epitelopatija koja se u distrofiji javlja je izraženija u tanjim rožnicama te je kod nekih bolesnika neprogresivna dok je kod drugih došlo do promjene gustoće epitelnih vezikula [18].

### 1.2.2 Znakovi i simptomi

Bolesnici koji imaju Meesmannovu distrofiju rožnice najčešće nemaju simptoma do odrasle dobi kada ciste rožnice puknu i stvore iritaciju i ponavljajuće erozije. Mogu se pojaviti simptomi ponavljajućih erozija (simptomi erozije su navedeni u odlomku 1.1.2), zamućenje rožnice zbog nepravilnog rožničnog astigmatizma, crvenilo očiju, blefarospazam, bol, osjećaj stranog tijela u oku i osjetljivost na svjetlo [19], a mogu biti i asimptomatski.

### 1.2.3 Dijagnoza

Dijagnoza Meesmannove distrofije se bazira na simptomima, na pregledu procjepnom svjetiljkom i sa „*slit-scanning in vivo confocal microscopy*“. Procjepnom svjetiljkom se mogu prikazati velike, često bilateralne epitelne cistične lezije. Te lezije se konfokalnom mikroskopijom vide kao hiporeflektivna polja na bazalnom sloju epitela. Veličina im je 48-145  $\mu\text{m}$  i imaju okrugli, ovalan ili oblik suze te se nalaze u rožnici na dubini od 25-50  $\mu\text{m}$ . Mogu se vidjeti i reflektivna mjesta na rožnici koja predstavljaju fibrilogramularni materijal tipičan za Meesmanovu distrofiju („*peculiar substance*“) [20]. Iako je izgled rožnice sličan onome u distrofiji epitela bazalne membrane i u „*bleb-like*“ rožničnom poremećaju, u tim bolestima se ciste ne prikazuju s homogenim hiporeflektivnim sadržajem. Postoji velika sličnost između nespecifičnih uzoraka oblika otiska prsta ili vijugavih linija na rožnici kod

epitelne distrofije bazalne membrane i u „*bleb-like*“ rožničnom poremećaju s uzorcima koji se pojavljuju u Meesmannovoj distrofiji („*serpiginous lines*“) [21].

#### 1.2.4 Terapija

Neinvazivno liječenje Meesmannove distrofije se radi pomoću lubrikanata, cikloplegijom i terapijskim kontaktnim lećama dok se invazivno liječe teški slučajevi. U invazivno liječenje spadaju epitelni debridman, fotorefrakcijska keratektomija i lamelarna keratoplastika [19]. Nažalost, Meesmannova distrofija rožnice se može ponovno javiti i nakon penetrantne keratoplastike što govori u prilog tome da su rožnične epitelne stanice bitne za abnormalnosti koje dovode do Meesmannove distrofije, a ne stroma [22].

### 1.3 Lischova epitelna rožnična distrofija

#### 1.3.1 Patologija

Lischova epitelna distrofija je rijetka X vezana nasljedna bolest. Klinička slika joj je slična Meesmannovoj, ali genetski su to dvije različite bolesti. U istraživanju 2000. [23] nisu nađene mutacije na genima za keratin K3 i K12 već je bolest povezana s mutacijama na X kromosomu (Xp22.3).

Smatra se da abnormalne stanice koje stvaraju zamućenja na rožnici u Lischovoj distrofiji nastaju u limbusu [24]. Histopatološki se mogu naći vakuolizirane stanice epitela pozitivne na testiranje s „*periodic acid-Schiff (PAS)*“ bojanjem [25].

#### 1.3.2 Znakovi i simptomi

Oboljeli od Lischove distrofije se javljaju liječniku tek u odrasloj dobi [25,26] jer im se muti ispred očiju i smanjuje vid. To se događa zbog zamućenja rožnice. Na rožnici je spiralni ili ovalni uzorak. Bolesnici mogu imati i osjećaj da im se rožnica zadebljava. Kod nekih se



može pojaviti i monokularna diplopija zbog iregularnog astigmatizma koji se stvara patološkim zadebljanjem rožnice [26].

Stanice koje se nalaze u zamućenjima rožnice imaju difuznu citoplazmatsku vakuolizaciju. Pod elektronskim mikroskopom te vakuole izgledaju većinom prazno, ali sa spiralnim inkluzijama. Nakupine tih vakuola mogu pod svjetlosnim mikroskopom, a pogotovo kod pregleda retroiluminacije mogu ličiti na ciste [27].

### 1.3.3 Dijagnoza

U dijagnostici Lischove distrofije korisne su različite metode vizualizacije rožnice. Među njima su optička koherentna tomografija prednjeg očnog segmenta („AS-OCT“), visokorezolucijska koherentna tomografija („HR-OCT“), topografija, konfokalni mikroskop i histološki i elektronski mikroskop. Na optičkoj tomografiji se mogu vidjeti promjene epitela nalik cistama. Na topografiji je vidljiv iregularan astigmatizam s uzdignutom rožnicom na mjestu zamućenja. Konfokalnom mikroskopijom se mogu naći tamne demarkirane lezije [24]. Visokorezolucijska koherentna tomografija može pokazati epitelnu hiperreflektnost zahvaćenih mjesta rožnice s oštro odvojenim nezahvaćenim tkivom [25].

### 1.3.4 Terapija

Liječenje Lischove distrofije može biti invazivno i neinvazivno. Za neinvazivno liječenje istraživanje [28] pokazuje da bolesnici imaju značajno smanjenje zamućenja rožnice prilikom nošenja mekih hidroksietilmetakrilatnih ili kontaktnih leća napravljenih od silikonskog hidrogela dulje od 1 mjeseca. Smatra se da se terapijski učinak tih leća postiže mehaničkim stanjenjem rožničnog epitela. Prekid nošenja leća dovodi do povratka zamućenja rožnice.

Zamućenje se može rješavati i kirurški fototerapijskom keratektomijom, površinskom alkoholnom keratektomijom ili penetrirajućom keratoplastijom. Postignuti su dobri rezultati [29] liječenjem fotorefrakcijskom keratektomijom i mitomiocinom C.

## 1.4 „Gelatinous drop-like corneal dystrophy“ (GDLD)

### 1.4.1 Patologija

Gelatinozna distrofija je rijetka autosomno recesivna bolest koja nastaje zbog subepitelnih depozita amiloida. Većinom se javlja simetrično u oba oka. Monogenska je bolest koja nastaje mutacijom i gubitkom funkcije „*tumor-associated calcium signal transducer 2*“ (TACSTD2) gena koji kodira TACSTD2 protein [30]. Nađena je i veza s M1S1 genom u istraživanju 2000.-2002. [31].

Histološki i klinički ova distrofija se dijeli na 3 oblika: blagi, umjereni i težak oblik distrofije. Amiloidni noduli su karakteristični za blagi oblik dok kod umjerenog oblika postoje nakupine amiloida u subepitelnom prostoru i površnom dijelu strome u „*sheet-like*“ uzorku. Unatoč nakupljanju amiloida, debljina rožnice se ne povećava što upućuje na moguć signalizacijski put između epitelnih i stromalnih stanica rožnice [32]. Težak oblik distrofije ima vidljive plakove vaskulariziranog ožiljkastog tkiva koje je djelomično zamjenilo stromu i obavilo amiloidne nakupine [33]. Moguće je da abnormalnosti M1S1 gena utječu na spojeve epitelnih stanica i povećavaju propustljivost epitela te omogućuju nakupljanje amiloida probijanjem suza i serumskih faktora u subepitelne slojeve [31].

### 1.4.2 Znakovi i simptomi

Bolest se većinom javlja u prva dva desetljeća bolesnikovog života, između 8. i 18. godine. Simptomi bolesti uključuju ozbiljnu fotofobiju, blefarospazam, suženje oka, osjećaj stranog tijela u oku i u kasnijoj fazi progresivno smanjenje vida [31].

U blagom obliku distrofije mogu se naći središnje subepitelne bijelo-žute nodularne lezije. Umjereni oblik ima srasle difuzne lezije koje imaju površinsku opskrbu krvlju dok se nakupljanja kroničnih upalnih stanica i neovaskularizacija mogu vidjeti u stromi. U teškom obliku distrofije mogu se naći bijela difuzna zamućenja rožnice s opsežnom neovaskularizacijom i ožiljkavanjem [33].

### 1.4.3 Dijagnoza

Dijagnoza distrofije je otežana zato što nema pravih kliničkih kriterija te postoji velika vjerojatnost da neki slučajevi GDLD-a nisu prepoznati ili su krivo dijagnosticirani. Dijagnoza je dodatno otežana različitim fenotipskim manifestacijama i činjenicom da su one često atipične. Istraživanjem 2004. [34] GDLD se klasificirao u 4 grupe. Od 18 očiju koje su imale distrofiju 7 očiju od 4 ispitanika je imalo fenotip „*band keratopathy*“, 5 očiju od 3 ispitanika imalo je tip stromalnog zamućenja, 4 oka 2 ispitanika imala su „*kumquat-like*“ tip distrofije a 2 oka od 2 ispitanika imala su „*mulberry*“ tip. U tom se istraživanju GDLD fenotipski klasificirana pomoću procjepne svjetiljke i uz pomoć genetske analize.

Konfokalnom mikroskopijom se mogu prikazati produljene i nepravilne epitelne stanice koje sadrže reflektivni amiloidni sadržaj. One se nalaze u epitelu ili u prednjem dijelu strome. Imunohistokemijskim bojanjem se pokazao veći afinitet bojanja subepitelnog amiloida za antiapolipoprotein J nego za antiapolipoprotein E [32].

### 1.4.4 Terapija

Liječenje se razlikuje ovisno o težini bolesti. Ono može biti neinvazivno lubrikantnim kapima za oči i kontaktnim lećama koje olakšavaju simptome bolesti. Takvo liječenje je rijetko dovoljno i koristi se samo u početnim stadijima bolesti.

Kirurško liječenje je puno učinkovitije. Mogu se koristiti „*superficial keratectomy*“, penetrantna keratoplastika, lamelarna keratoplastika, „*limbal stem cell transplant*“ i u krajnjem slučaju keratoproteza. Niti jedna terapija ne može potpuno izliječiti ljude i ponovna pojava bolesti je neizbježna. To je pogotovo očito u srednje teškim i teškim slučajevima distrofije kada se u rožnici počinju stvarati nove krvne žile. Postoje načini na koje se može usporiti povratak bolesti nakon operacija kao što su graft amniomske membrane nakon „*superficial keratectomy*“, ili mekim kontaktnim lećama nakon penetrantne keratoplastije. Kod bolesnika na kojima je primjenjen „*limbal stem cell transplant*“ zajedno s penetrantnom keratoplastijom se smanjuje rizik povratka bolesti. To se događa zato što zametne stanice na alograftu sprječavaju odlaganje amiloida te time dulje održavaju oštrinu vida [31].

## 2. Distrofije Bowmanovog sloja

### 2.1 Reis-Bücklerova rožnična distrofija

#### 2.1.1 Patologija

Reis-Bücklerova distrofija je progresivna autosomno dominantna nasljedna bolest. Poznata je i pod imenom rožnična distrofija Bowmanovog sloja tip 1. Za nju se smatra da se može kategorizirati kao varijanta granularne stromalne distrofije tipa 3 [3].

Gen odgovoran za nastanak ove distrofije je TGFBI. U tom genu postoji mutacija na Arg555Gin koja uzrokuje varijantu Reis-Bücklerove distrofije oblika saća. U istom istraživanju je nađena druga mutacija Arg124Leu koja uzrokuje tip distrofije s ponavljajućim epitelnim erozijama i progresivnim geografskim subepitelnim zamućenjima. Kodon 124 na kojem se stvaraju kerato-epitelne mutacije je promijenjen i u drugim autosomno dominantnim distrofijama kao što su „*lattice type*“ (Arg124Cys) i Avellino (Arg124His) [34].

Neki autori smatraju da su uzorci zamućenja na rožnici u obliku saća znak Thiel-Behnkeove distrofije, a da je geografski uzorak karakterističan za Reis-Bücklerovu [35].

Često se može vidjeti glatka epitelna površina rožnice s podležećom nepravilnom nodularnom membranom [37]. Bowmanov sloj se u procesu bolesti zamjenjuje vezivnim tkivom [3].

#### 2.1.2 Znakovi i simptomi

Postoje dva oblika Reis-Bücklerove distrofije, geografski oblik i oblik saća iako neki autori na temelju elektronske mikroskopije smatraju da je geografski tip zapravo oblik granularne distrofije Groenouw I, a da je samo oblik s uzorkom saća prava Reis-Bücklerova

distrofija. Klinički je jednostavno razlikovati ta dva oblika [37]. Osobe koje su oboljele od ove distrofije imaju retikularna zamućenja površine rožnice te u nekim slučajevima čak i ponavljajuće erozije rožnice (simptomi ponavljajućih erozija su navedeni u odlomku 1.1.2) [36].

Najčešće se već u prvim desetljećima života jave simptomi ponavljajućih rožničnih erozija. Iako i zamagljenja počinju u djetinjstvu, ona nisu izražena i ne rade velike smetnje djeci, ali s godinama progrediraju i zadebljavaju rožnicu [38]. Ta su zamućenja sivo bijele boje i najgušće su postavljena centralno. Njihova progresija postupno smanjuje osjet na rožnici [3].

### 2.1.3 Dijagnoza

Reis-Bücklerovu distrofiju nije jednostavno razlikovati od Thiel-Behnkeove. Neki čak smatraju da pripada podvrsti granularnih stromalnih distrofija. Histološki pregled, a nekada i pregled elektronskim mikroskopom su potrebni za razlikovanje Reis Bücklerove distrofije od Thiel-Behnkeove [3].

### 2.1.4 Terapija

Terapija Reis-Bücklerove distrofije je uglavnom usmjerena na liječenje ponavljajućih erozija [3]. Koristan oblik kirurške terapije je fototerapijska keratektomija. Ona je sigurnija i manje invazivna od lamelarne ili penetrantne keratoplastije. Prednost fototerapijske keratektomije je precizan ekscimer laser širine 193 nm. U istraživanju 2001. preporuča se ablacija kroz netaknut epitel rožnice jer ima naznaka da se on ponaša kao modulator te pomaže u održavanju ablatirane površine glatkom. U istom je istraživanju primjećen povrat bolesti 13,3 godina nakon zahvata kada se on može ponoviti. Presađivanje grafta je druga moguća kirurška metoda liječenja [36].

## 2.2 Thiel-Behnkeova rožnična distrofija

### 2.2.1 Patologija

Thiel-Behnkeova distrofija je autosomno dominantna nasljedna bolest. Ona ima par različitih naziva među kojima je i distrofija oblika saća „*honeycomb*“ što zbog velike sličnosti po nekim autorima dovodi u pitanje postojanje Reis-Bücklerove distrofije s istom vrstom замуćenja [35]. Znakovi bolesti i simptomi nisu toliko teški u Thiel-Behnkeovoj distrofiji [3].

Gen odgovoran za ovu distrofiju je kao i kod Reis-Bücklerove distrofije TGFBI. Mutacije se najčešće javljaju u Arg555Gln kodonu, ali se mogu nalaziti i u drugima. Rjeđe mutacije su na kodonu Arg257Trp i Arg555Trp [39].

Histološki se na bolesnoj rožnici mogu naći eozinofilni depoziti koji se bojaju kongo crvenilom ali ne i perjodnom kiselinom – Schiff niti Massonovim trikromom [39].

### 2.2.2 Znakovi i simptomi

Najčešći simptomi u osoba s Thiel-Behnkeovom distrofijom su ponavljajuće rožnične erozije i umjereno smanjen vid [39].

Thiel-Behnkeova distrofija je simptomima i znakovima vrlo slična Reis-Bücklerovoj. U obje bolesti se stvaraju zamagljenja, ali su u Thiel-Behnkeovoj distrofiji ta subepitelna zamagljenja manje definirana nego u lezijama granularnih distrofija i u Reis-Bücklerovoj. Stvara se sivo bijela mreža oblika saća ili prstenova. Ta se morfologija najbolje uočava centralno na rožnici [3].

### 2.2.3 Dijagnoza

Na pregledu procjepnom svjetiljkom može se vidjeti epitel rožnice različitih debljina te patološki promijenjen, a u nekim slučajevima i razrušen Bowmanov sloj. Epitelna bazalna membrana nedostaje na nekim mjestima rožnice, a u subepitelu se vidi fibrocelularno tkivo

[40]. Moguće je dopuniti kliničke nalaze i nalaze procjepnom svjetiljkom, genskom i histološkom analizom [41].

Thiel-Behnkeova distrofija se može lako zamijeniti sa Reis-Bücklerovom distrofijom kako klinički tako i histološki, iako ima razlika u simptomima i njihovom vremenu javljanja. Osoba s Reis-Bücklerovom distrofijom češće ima teže simptome koji počinju ranije u djetinjstvu [39]. Prije drugog desetljeća života teško se mogu razlikovati uzorci na rožnicama između Thiel-Behnkeove i Reis-Bücklerove distrofije ali kasnije se razlikuju uzorci oblika saća ili prstenova kod Thiel-Behnkeove i geografskih uzoraka kod Reis-Bücklerove [35]. Najbolja diferencijacija između te dvije distrofije se može dobiti tek elektronskim mikroskopom „TES“. Na njoj se kod Reis-Bücklerove distrofije mogu vidjeti izvanstanični kristaloidi u obliku štapića dok se kod Thiel-Behnkeove distrofije ultrastrukturno vide kovrčava „curly“ vlakna koja se pozitivno boje za keratoepitelin [39].

#### 2.2.4 Terapija

Terapija nije uvijek potrebna, ovisno o težini bolesti i simptomima [3]. Trebaju se liječiti ponavljajuće rožnične erozije (simptomi ponavljajuće erozije su u odlomku 1.1.2) i zamućenja rožnice koja značajno smanjuju oštrinu vida. Kirurški se Thiel-Behnkeova distrofija može liječiti površnom keratoplastikom, lamelarnom keratoplastikom, penetrantnom keratoplastikom i fototerapijskom keratektomijom „*phototherapeutic keratectomy*“ (PTK). Od tih postupaka smatra se da je najbolji zahvat PTK. „*Topography-guided transepithelial photorefractive keratectomy*“ je u istraživanju 2014 [42] dalo jako dobre rezultate te su tri mjeseca nakon zahvata uklonjena skoro sva zamućenja. U istraživanju 2017. [41] isprobano je liječenje kombinacijom fototerapijske keratektomije i „*wavefront-guided photorefractive keratectomy*“. One se primjenjuju zajedno zato što „*wavefront*“ navođena fotorefraktivna keratektomija može značajno smanjiti nastanak i veličinu aberacija i dalekovidni pomak koji mogu nastati nakon PTK-a. Druga pogodnost takvog izvođenja zahvata je da se nakon PTK povećava preciznost „*wavefront*“ navođene fotorefraktivne keratektomije. Nažalost, vrijeme oporavka nakon tih zahvata je dugo i nije dovoljno istražena učinkovitost te metode [41].

### 3. Distrofije rožnične strome

#### 3.1 Granularna rožnična distrofija tip 1

##### 3.1.1 Patologija

Granularna rožnična distrofija tip 1 je autosomno dominantna nasljedna bolest. Mutacija koja ju uzrokuje se nalazi na TGFBI genu. Homozigoti imaju teže oblike bolesti od heterozigota [43]. Mutacija se nalazi na petom kromosomu 5q31, na kodonu R555W [44].

Histološki se izvan stanica rožnice vide kristaloidne narančaste amorfne hijaloidne nakupine. Te se nakupine bojaju Massonovim trikromom te pod polarizirajućim svjetlom pokazuju autofluorescenciju. One se nalaze u subepitelnom nevaskuliranom fibrokolagenoznom tkivu, a smatra se da je njihovo porijeklo iz fibroblasta [45].

##### 3.1.2 Znakovi i simptomi

Bolesnici se najčešće javljaju s fotofobijom, „glare“-om i progresivnim zamagljenjem vida. Ponavljajuće rožnične erozije se mogu pojaviti, ali su rijetke u ovoj bolesti. Osjet rožnice se s vremenom smanjuje [43].

Na pregledu se mogu vidjeti centralne bijele nakupine u stromi koje izgledom liče na zrnca šećera ili komadiće stakla koje odvaja prozirna stroma. Razvojem bolesti te se nakupine povećavaju i šire u dubinu strome i na periferiju rožnice, ali ne dolaze do limbusa. Vid se iz tog razloga s godinama jako pogoršava [43].



### 3.1.3 Dijagnoza

Dijagnoza se obavlja prvenstveno putem simptoma i znakova na rožnici te histološkim nalazima, a može se obaviti i elektronsko mikroskopiranje. Dijagnoza može biti otežana zbog različitog predstavljanja bolesti i velike sličnosti s Reis-Bücklerovom distrofijom. Neki autori [46] smatraju da je to zapravo ista bolest s varijacijama u predočavanju. Oni smatraju da nema jasnih i karakterističnih simptoma i znakova po kojima bi se ove dvije bolesti mogle razlikovati. Čak je i porijeklo nakupina u granularnoj distrofiji tip 1 nedovoljno istraženo i ima znakova koji upućuju da je ono epitelno [47].

Elektronskim mikroskopom se vide intraepitelne citoplazmatske granule dok se veće nakupine vide uz membrane. Granule su štapičaste ili trapezoidnog oblika okružene tubularnim mikrofibrilima dok su nakupine većinom nepravilne, ali znaju biti i heksagonalnog oblika veličine 100-500 nm u promjeru [47].

Nakupine u granularnoj distrofiji tip 1 su pozitivne kod pretraga na proteine i na protutijela za TGFBI protein. Granule se boje „*luxol fast blue*“ i pozitivne su na protutijela za mikrofibrilarni protein [47].

### 3.1.4 Terapija

Terapija granularne rožnične distrofije tip 1 je najčešće kirurška. Većini bolesnika je potrebno liječenje do petog desetljeća života [43]. Zahvati koji se rade su penetrantna keratoplastika, anteriorna lamelarna keratoplastika, duboka anteriorna lamelarna keratoplastika i fototerapijska keratektomija. Recidivi se stvaraju nakon svakog od tih zahvata. Vrijeme nastanka recidiva je 2,7 godina kod fototerapijske keratektomije, 3,7 godina kod anteriorne lamelarne keratoplastike, 3,2 kod duboke anteriorne lamelarne keratoplastike, dok je najdulje vrijeme od 13,7 godina bilo kod penetrantne keratoplastike [48].

Novija istraživanja govore u prilog konzervativnom liječenju granularne rožnične distrofije. Litijev klorid snižuje ekspresiju mutiranih TGFBI gena smanjenjem ekspresije TGFBI u rožničnim fibroblastima te poticanjem autofagije stanica s njihovom pretjeranom

ekspresijom. Smanjenjem ukupnog učinka tog gena odgovornog za nastanak granularne rožnične distrofije litijev klorid bi se mogao koristiti u njezinom liječenju [45].

### 3.2 Makularna rožnična distrofija

#### 3.2.1 Patologija

Makularna rožnična distrofija je autosomno recesivna bolest uzrokovana abnormalnom sintezom proteoglikana. Ona se može podijeliti na tri poznata podtipa i nekoliko nepoznatih [49], ali svima je zajedničko da je mutiran gen karbohidratne sulfotransferaze CHST6 na lokusu 16q22 čime je spriječena sulfatacija kreatina. Nakupine proteoglikana uzrokuju zamućenje rožnice i smanjenje vida [50].

Makularna distrofija je sistemska bolest u kojoj je zahvaćen metabolizam keratin sulfata. Osim u rožnici, smanjena količina kreatin sulfata je nađena i u hrskavici uha i u serumu. Ovisno o količini keratin sulfata u različitim djelovima tijela postoje različiti tipovi makularne distrofije koji su međusobno klinički identični. Metabolizam kiselinskih mukopolisaharida je također poremećen. Oni se bojuju s „*periodic acid Schiff*“-om [50].

Kolagenski fibrili u makularnoj distrofiji su normalne veličine, ali su međusobno udaljeniji nego u rožnicama zdravih ljudi zbog čega je smanjena debljina rožnice kod oboljelih [49].

#### 3.2.2 Znakovi i simptomi

Prvi simptomi makularne distrofije se mogu pojaviti od dojenačke dobi do 6. desetljeća života. Najčešće se pojavljuju u adolescenciji kao zamućenje strome na oba oka. Neprozirna područja rožnice se postupno spajaju i uzrokuju progresivno smanjenje vida koje postaje jako izraženo prije 5. desetljeća života [49].

U stromi se vidi zamućenje i nakupljanje nepravilnih bjelkastih depozita. Oni, kao i pokoji subepitelni depoziti, mogu dovesti do refraktivne pogreške rožnice zbog promjene

zakrivljenosti površine rožnice što uzrokuje iregularni astigmatizam. Za razliku od granularne distrofije, depoziti u makularnoj distrofiji se protežu duž cijele rožnice bez prozirnih područja. Granice zamućenja nisu jasne. S vremenom i Descemetova membrana i endotel postanu puni nakupina što može dovesti do endotelne dekompenzacije [50].

### 3.2.3 Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju znakova i simptoma bolesti, ali i putem pregleda na procjepnoj svjetiljci, in vivo pomoću konfokalne mikroskopije, histoloških pretraga i elektronske mikroskopije. Konfokalna mikroskopija daje slike rožnice velike rezolucije u kojima se mogu vidjeti nakupine hiperreflektivnog materijala s loše vidljivim granicama u subepitelu i anteriornoj stromi. Na tim mjestima se vidi i gubitak keratocita. U sredini strome se vide homogeni depoziti s tamnim strijama. U drugom istraživanju našli su se svjetli granulirani keratociti u stromi. U epitelu se nalaze hiperreflektivne stanice sa svijetlim citoplazmama dok su stanice endotela drugačijeg oblika nego kod zdravih ljudi te isto imaju svjetle granularne depozite [50].

Topografija rožnice se može koristiti u dijagnozi jer makularna distrofija značajno mijenja njenu zaobljenost kao i debljinu. Ona je na najtanjim dijelovima i u sredini rožnice tanja od rožnica bolesnika koji imaju „*lattice*“ i granularnu rožničnu distrofiju. Za razliku od keratokonusa, kod makularne distrofije nema elevacije stražnjeg dijela rožnice niti fokalne ektazije. U dijagnostici distrofije može pomoći i ultrazvučna biomikroskopija [50].

### 3.2.4 Terapija

Zbog progresivne naravi bolesti i sve većeg i ozbiljnijeg smanjenja vida bolesnika, najčešća je kirurška terapija makularne distrofije. Penetrantna keratoplastika je unatoč mnogim komplikacijama kao što su endotelno odbacivanje i gubitak stanica dugo bila najčešći oblik liječenja. Povratak bolesti nakon penetrantne keratoplastije može biti između 20 mjeseci i 30 godina. Duboka prednja lamelarna keratoplastika ima slične probleme i komplikacije [50].

U novije vrijeme postoje manje invazivne terapije poput „*femtosecond laser-assisted lamellar keratectomy*“ koja može odgoditi penetrantnu i duboku prednju lamelarnu keratoplastiku na par godina, ali ne može izliječiti distrofiju. Može se koristiti i fototerapijska keratektomija ekcimer laserom u istu svrhu. Korištenje mitomicina C odmah nakon zahvata produžuje vrijeme do povratka distrofije [50].

### 3.3 „*Lattice*“ rožnična distrofija tip 1

#### 3.3.1 Patologija

Ova distrofija je autosomno dominantna nasljedna bolest. Mutiran je gen TGFBI mutacijom R124C. Zbog te mutacije dolazi do nakupljanja amiloida u cijeloj stromi i ispod epitela rožnice [49]. Postoji više mogućih mutacija koje mogu uzrokovati bolest, kao što su Arg124Cys i Leu518Pro [51].

Histološki se bojanjem kongo crvenilom mogu vidjeti nakupine amiloida u rožnici koje pokazuju svojstvo dvostruke refrakcije s polarizirajućim filterom [43].

#### 3.3.2 Znakovi i simptomi

Prvi simptomi bolesti se mogu javiti najranije u 2. godini života, ali mogu nastupiti i odrasloj dobi. Većinom se javljaju krajem 1. desetljeća života i to najčešće u oba oka. Iz refraktivnih točkica u prednjoj stromi [43] stvaraju se isprepletene nitasta granajuća zamućenja koja stvaraju oblik mreže na rožnici dok je periferija relativno prozirna. Takve promjene ne nastaju kod svih osoba s „*lattice*“ distrofijom tip 1. Kod većine oboljelih ljudi javljaju se ponavljajuće epitelne erozije (simptomi ponavljajućih erozija su navedeni u odlomku 1.1.2) [49]. Vid zbog progresivnog zamućenja s vremenom slabi kao i osjet na rožnici [43].

### 3.3.3 Dijagnoza

Dijagnozu „*lattice*“ rožnične distrofije nije jednostavno klinički postaviti, a u nekim slučajevima nije ni moguće zato što simptomi i znakovi bolesti nisu specifični, a postoje i velike razlike između zahvaćenih pojedinaca. U nekim su slučajevima oba oka vidljivo zahvaćena promjenama i zamućenjima, a nekada su zahvaćena asimetrično. Ima i bolesnika čije rožnice izgledaju zdrave, ali im se javljaju simptomi ponavljajućih erozija. Neke osobe imaju fenotip bolesti koji jako sličan fenotipu granularne rožnične distrofije tip 3 [49].

Pod svjetlosnim mikroskopom se mogu vidjeti slabo ograničene granajuće strukture širine 40-80  $\mu\text{m}$  s promjenjivom reflektivnošću. Te su promjene karakteristične za „*lattice*“ distrofiju. Rožnice s dužom progresijom bolesti mogu imati znakove sferoidne degeneracije, ožiljkivanja i vaskularizacije. Elektronskim mikroskopom se vide nakupine pozitivne na antitijela AP proteina [52].

### 3.3.4 Terapija

U liječenju „*lattice*“ distrofije mogu se koristiti zahvati za liječenje ponavljajućih rožničnih distrofija, ali zbog progresivne naravi bolesti, ona se nakon nekog vremena mora liječiti kirurški keratoplastikom. Mogu se koristiti penetrantna keratoplastika ili duboka prednja lamelarna keratoplastika. Istraživanjem 2018. [53] rađenom na 57 ljudi i 72 oka uočio se bolji ishod vida bolesnika koji su liječeni dubokom prednjom lamelarnom keratoplastikom dok je dugotrajnost i kvaliteta presatka bila slična između ta dva zahvata. Srednje vrijeme preživljenja grafta bilo je 15,8 godina. Povratak bolesti se javio u 14 očiju, graft je bio infiltriran u 23 oka, odbačen u 15 očiju, „*graft failure*“ u 16 očiju, a glaukom se javio u njih 14 [53].

## 3.4 Granularna rožnična distrofija tip 2

### 3.4.1 Patologija

Poznata i pod nazivom Avellino i kombinirana granularna distrofija, granularna distrofija tip 2 je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje mutacija TGFBI gena. Jedna od češćih mutacija, pogotovo u Korejskoj populaciji je R124H [54].

U rožnici se histološki mogu vidjeti nakupine hijalina i amiloida [55], iako neki smatraju da takav nalaz ukazuje na kombiniranu dijagnozu granularne i „*lattice*“ distrofije [52]. Nakupine u granularnoj distrofiji tip 2 su znatno veći od onih u „*lattice*“ distrofiji tip 1. Te su nakupine pozitivne na Massonovo bojanje, a negativne ili slabo pozitivne na bojanje Kongo crvenilom, ali ne pokazuju dvostruku refrakciju na polarizirajućem svjetlu [52].

### 3.4.2 Znakovi i simptomi

Simptomi granularne distrofije tip 2 su najčešće blagi oblik simptoma ponavljajućih erozija (opisani u odlomku 1.1.2) i zamućenje i smetnje vida ovisno o veličini, proširenosti i obliku lezija rožnice. Površinska zamagljenja neki dijele na zvjezdasta i prstenasta [55] dok drugi smatraju da je prava podjela na granularne i linearne lezije i difuzna zamagljenja rožnice [56].

U istraživanju 2018. [56] obavljenom na 533 osobe i 1066 očiju zahvaćenim heterozigotnim oblikom granularne distrofije, proučavao se učinak tih lezija na oštrinu vida. Početak pojave lezija je bio nejednak kod ispitanika. Granularne lezije su se počele pojavljivati već u 2. desetljeću života, dok su se zamagljenja javljala tek nakon 40. godine. Linearne lezije su se povećavale sve do 40-ih godina nakon čega je su stale. Od rožničnih promjena, najveći učinak na oštrinu vida su imala difuzna zamagljenja rožnice. Povećanje površine koju zahvaćaju linearne lezije je pridonijelo smanjenju vjerojatnost smanjene vidne oštrine u ispitanika, dok nije bilo povezanosti između granularnih lezija i smanjene oštrine vida.

### 3.4.3 Dijagnoza

Dijagnoza granularne distrofije tip 2 donosi se na temelju kliničkog pregleda bolesnika i histološkog nalaza rožnice. Može se koristiti i genetska analiza ali je to relativno teško dostupna metoda. Pregledom na procjepnoj svjetiljci mogu se vidjeti različiti oblici zamućenja.

### 3.4.4 Terapija

U degeneraciji fibroblasta veliku ulogu ima oksidativni stres. Zato melatonin zbog svojeg antioksidantnog djelovanja štiti zdrave fibroblaste i fibroblaste kod bolesnika s granularnom distrofijom tip 2 od stanične smrti inducirane stresom. Receptori za melatonin 1A i 1B su znatno izraženiji kod osoba s granularnom distrofijom tip 2 nego kod zdravih ljudi što upućuje na to da tijelo koristi melatonin kao obrambeni mehanizam u ovoj distrofiji. Zbog tih činjenica postoji mogućnost terapijskog korištenja melatonina u budućnosti [57].

Od kirurških oblika liječenja neki izvori navode da liječenje nije potrebno te je refrakcijska terapija kontraindicirana zbog činjenice da trauma rožnice ubrzava progresiju bolesti [55]. Istraživanje 2018. [58] je na 51-om pacijentu i 76 očiju ljudi oboljelih od granularne distrofije tip 2 pokazalo učinak liječenja egzacerbiranih rožnica nakon operacije LASIK-om („*laser-assisted-in-situ keratomileusis*“) i fototerapijskom keratektomijom. Tim je rožnicama povećana prozirnost i vidna oštrina. Fototerapijska keratektomija s odstranjenjem zaliska rožnice bila je superiorna operaciji u kojoj se zalistak čuvao.

Postoje istraživanja [59] koja koriste „*CRISPR/Cas9-induced homology directed repair*“ kako bi popravili TGFBI gen u keratocitima rožnice. Popravak gena je postignut u 20,6% stanica s heterozigotnim i 41,3% stanica s homozigotnim genima. Ta metoda ima potencijala za upotrebu i u ostalim nasljednim bolestima rožnice.

### 3.5 „Central cloudy dystrophy of François“

### 3.5.1 Patologija

Za François-ovu rožničnu distrofiju nije jasno je li ona prava distrofija ili je zapravo bolest „*crocodile shagreen*“ zato što je klinički nerazlučiva od nje. Postoje opisani slučajevi koji upućuju na njeno autosomno dominantno svojstvo nasljeđivanja, ali ono nije jasno dokazano. Geni odgovorni za nastanak distrofije nisu pronađeni što ide u prilog teoriji da ona nije prava distrofija [60].

Histološka su se istraživanja radila pretežno na nenasljednim fenokopijama bolesti. Rožnica se bojala pozitivno na kisele mukopolisaharide. Postoji fibrogranularna tvar u keratocitima i u vakuolama oko njih. Te se vakuole mogu vidjeti elektronskim mikroskopom [61].

### 3.5.2 Znakovi i simptomi

Karakteristika François-ove distrofije su polja sivih zamućenja rožnične strome s posteriornim mozaikom ili „*crocodile*“ uzorkom. Te su promjene najčešće lokalizirane na sredini rožnice iako se mogu javiti i na periferiji. Krokodilni uzorak zamućenja je inače karakterističan za „*posterior crocodile shagreen*“ koja je degenerativna bolest, a ne rožnična distrofija [61]. Simptoma distrofije uglavnom nema [60].

### 3.5.3 Dijagnoza

Dijagnoza ove distrofije se obavlja putem pregleda na procjepnoj svjetiljci gdje se mogu vidjeti poligonalna zamućenja između kojih se nalazi prozirna rožnica. Ta se zamućenja nalaze ispred Descemetne membrane [61].

Konfokalnom mikroskopijom su se vidjele jako refraktivne granule u prednjem sloju strome dvoje bolesnika u istraživanju 2004 [62]. Osim granula, vidjele su se i tamne strije u ekstracelularnom matriksu posteriorne strome. Zbog njihovih sličnosti, diferencijalno dijagnostički treba posumnjati na Vogtovu posteriornu, degenerativnu anteriornu te centralnu i perifernu „*crocodile shagreen*“ [61].



### 3.5.4 Terapija

Nije potrebno liječiti François-ovu rožničnu distrofiju zato što simptoma i nelagoda bolesnika nema ili su nezamjetne [61].

## 3.6 Fleckova rožnična distrofija

### 3.6.1 Patologija

Fleckova ili François-Neetens-ova distrofija je rijetka autosomno dominantna bolest. Gen odgovoran za razvoj bolesti je PIP5K3 koji se nalazi na poziciji 2q35 u genomu. On pripada u fosfoinozimid 3-kinaze i multivezikularnim tijelima regulira promet perifernih endosoma koji sadrže lizosomnu tekućinu [63].

Histološkim nalazom nađeni su keratociti koji sadrže fibrillogranularnu tvar u intracitoplazmatskim vakuolama ili pleomorfnim „*electron dense*“ i membranoznim intracitoplazmatskim inkluzijama. Taj materijal ima svojstva glikozaminoglikana i lipida te pozitivno reagira na „*Alcian blue*“, koloidno željezo, sudan crno B i „*oil red O*“ bojanje. Rijetko su nađena izvanstanična žarišta široko razmaknutih kolagena [52].

### 3.6.2 Znakovi i simptomi

U rožnici bolesnika oboljelih od Fleckove distrofije nalaze se male bijele mrlje u svim slojevima strome [63]. One mogu biti različitih veličina i oblika. Često su oblika vijenca s prozirnim središtem i jako dobro vidljivim granicama. Ta zamućenja ne utječu na oštrinu vida. Dio bolesnika se žali na fotofobiju dok je kod nekih osjetljivost rožnice smanjena [64].

### 3.6.3 Dijagnoza

U dijagnozi ove distrofije koristi se pregled na procjepnoj svjetiljci, biomikroskopija i konfokalna mikroskopija. Na procjepnoj svjetiljci se mogu vidjeti prašinasta i brašnasta zamućenja u stromi [65]. Konfokalnim mikroskopom se vide i bazalni živci s hiperreflektivnim

inkluzijama. U stromi se mogu vidjeti hiperreflektivne točkice različitih veličina i oblika, iako ih je većina sferična veličine 3-5 $\mu$ m. Veći dio strome i živaca su normalnog izgleda [66]. Na pregledu elektronskim mikroskopom može se vidjeti fini granulirani materijal u zahvaćenim stanicama [52].

#### 3.6.4 Terapija

Fleckova rožnična distrofija je neprogresivna bolest [64] koja ima jako mali broj simptoma na koje se bolesnici žale. Ti simptomi velikoj većini bolesnika ne rade probleme u životi. U literaturi se ne navode mogući terapijski postupci jer zbog navedenog predočavanja bolesti izgleda da terapija nije potrebna.

### 3.7 Schnyderova rožnična distrofija

#### 3.7.1 Patologija

Schnyderova distrofija je autosomno dominantna nasljedna bolest koja nastaje zbog mutacija na genu UBIAD1. Postoje više mjesta mutacija koja se razlikuju ovisno o genetskom sastavu pogođenih obitelji. U Japanu je relativno česta mutacija G177E [67], ali drugdje postoje i mutacije I245N i N102S [36]. Iako je ova distrofija poznata i pod nazivom kristalna distrofija, to se ime ne preporuča koristiti zato što kristali i kristalne promjene nisu prisutne kod svih bolesnika [60].

Podloga ove bolesti je poremećen metabolizam lipida koji je kod nekih bolesnika povezan sa sistemskom dislipidemijom. U histološkom nalazu rožnice bolesnika mogu se naći fosfolipidi i nakupine kolesterola [60].

#### 3.7.2 Znakovi i simptomi

Kliničkim pregledom osoba oboljelih od Schnyderove distrofije mogu se vidjeti zamućenja rožnice. U istraživanju 1992 [68] na 18 ispitanika s ovom distrofijom iz 4 obitelji,

ljudi mlađi od 23 godine su imali centralno zamućenje roņnice poput diska, na roņnicama onih starijih od 23 godine vidjeli su se izraņeni „*arcus lipoideus*“, krugovi sivkaste nakupine lipida na samom rubi roņnice. Do 40-te godine, svi ispitani bolesnici su razvili difuzno stromalno zamućenje koje je progrediralo iz perifernog kruņnog zamućenja centralno. Samo je pololovica ispitnika imala kristalne nakupine u roņnici. Bolest je kod većine njih utjecala i na debljinu strome.

Osobe koje boluju od Schnyderove distrofije imaju smanjen vid ovisno o progresiji bolesti i o zamućenju roņnice te mogu zbog tih promjena vidjeti bljeskove [60]. U nekim slučajevima imaju i fotofobiju [69]. Kod većine bolesnika je gubitak fotopičnog vida značajan dok skotopični vid do starosti moņe biti dobar [70].

### 3.7.3 Dijagnoza

Dijagnoza Schnyderove distrofije se moņe postaviti na temelju kliničkog pregleda i pregleda svjetlosnim i konfokalnim mikroskopom. Kod manje jasnih slučajeva uputno je provjeriti i histološki nalaz i nalaz elektronske mikroskopije.

Svjetlosnim mikroskopom se mogu vidjeti dvolomni kristali kolesterola i nakupine neutralnih masti u keratocitima i izvanstanično [52]. U Bowmanovom sloju roņnice ima lipida vidljivog pod svjetlosnim mikroskopom kao i u površnoj lameli roņnice i između kolagenih vlakana strome. Taj je lipid sastavljen od preteņno neesterificiranog kolesterola, manje količine kolesteril estera i fosfolipida [52].

Pregledom s konfokalnim mikroskopom se mogu vidjeti veliki reflektirajući komadi kristalnog materijala u stromi [52]. Elektronskim mikroskopom se vidi nenormalno nakupljanje lipida i kolesterola u centralnom i paracentralnom bazalnom epitelu, Bowmanovom sloju i površnom sloju strome [71].

### 3.7.4 Terapija

Liječenje Schnyderove distrofije je kirurško i moņe se obaviti keratektomijom ili presađivanjem roņnice [60]. Fototerapijska keratektomija je dobra metoda liječenja koja

pacijentima poboljšava oštrinu vida, ali kod nje postoji opasnost razvijanja iregularnog astigmatizma nakon loše obavljene keratektomije. Alternativne metode su lamelarna i penetrantna keratoplastika [69]. U istraživanju 2018 [67] na 6 očiju 5 ispitanika sa Schnyderovom distrofijom dobiveni su izvrsni rezultati penetrantne keratoplastike bez povrata bolesti i s prozirnim graftom 8 godina nakon zahvata.

## 4. Distrofije rožničnog endotela

### 4.1 Fuchsova endotelna rožnična distrofija

#### 4.1.1 Patologija

Fuchsova distrofija je bolest koja se pojavljuje sporadično u većini slučajeva iako ima autosomno dominantnih varijanti bolesti. One imaju „*missense*“ mutacije Q455K [49] u genu COL8A2 [72] zaduženom za kodiranje alfa2 lanca kolagena VIII na 1. kromosomu [49]. Ta varijanta bolesti se počinje razvijati rano u životu. U njoj dolazi do bilateralnog propadanja endotelne stanice koje povećava vjerojatnost stvaranja glaukoma otvorenog kuta kod zahvaćenih bolesnika [72].

Descemetova membrana je zadebljana i višeslojna u ovoj distrofiji zbog pretjeranog nakupljanja kolagena. To je nakupljanje najizraženije na mjestima gdje postoje „*guttae*“, kapličaste promjene na rožnici. Promjene endotela bolesnika s Fuchsovom distrofijom prethode promjenama epitela [49].

#### 4.1.2 Znakovi i simptomi

Fuchsova rožnična distrofija se najčešće sporadično javlja i iako bolesnikovi srodnici rijetko imaju ovu distrofiju, oni znaju imati karakteristične promjene rožnice, „*corneal guttae*“ [49].

Postoji Krachmerova skala koja se može koristiti za gradiranje „*guttae*“-a u rožnici. U toj se skali pridjeljuju bodovi ovisno o proširenosti promjena iz centralnog dijela rožnice, a 1 bod se daje tek ako postoji 12 ili više tih promjena [73].

U težim slučajevima bolesti stvaraju se i mikrociste i bule koje mogu uzrokovati nelagodu bolesnicima, dok njihovo pucanje izaziva naglu oštru bol. Smatra se da ta bol nastaje zbog podraživanja živaca rožnice. U dugotrajnim kroničnim slučajevima bolesti može se vidjeti ožiljkavanje rožnice kao i periferno ožiljkavanje [72].

Najčešći simptomi osoba s Fuchsovom distrofijom su postupno pogoršanje vida zamućenjem rožnice, pogotovo ujutro. Preko noći endotel nije u stanju izbaciti dovoljne količine vode iz rožnice pa se stvara edem [74]. On nastaje zbog degeneracije i propadanja endotela [72].

#### 4.1.3 Dijagnoza

Fuchsova distrofija se pojavljuje u 5. i 6. desetljeću života, ali puno češće u 6. desetljeću. Ona se 3 puta češće se javlja kod žena nego kod muškaraca. Čak je i kod nasljednih varijanti veća ekspresija kod ženskih članova obitelji. Najveći broj bolesnika živi u Americi [49].

Dijagnoza ove distrofije se može postaviti kliničkim pregledom, svjetlosnim mikroskopom, elektronskim mikroskopom i histokemijskom analizom. Retroiluminacijom na rožnici mogu se primjetiti linije smanjenog odsjaja koje nastaju zbog promjena i degeneracije epitela [72].

Na pregledu svjetlosnim mikroskopom mogu se vidjeti edematozne stanice bazalne membrane epitela, njegova hipertrofija i urastanje te općenito zadebljanje i nepravilnost. Bowmanov sloj može biti isprekidan ili potpuno odsutan zbog čega postoje adhezije

bazalnog sloja epitela i strome. Stroma je zadebljana, a njeni keratociti imaju smanjen broj jezgara. U endotelnim stanicama se mogu naći melanosomi dok je međustanični prostor proširen, a mitohondrij povećan. Iza tih slojeva rožnice se nalazi kolageni sloj. Promjene u stanicama, „*guttae*“, su slične degenerativnim promjenama u normalnom oku, ali se u Fuchsovoj distrofiji nalaze centralnije na rožnici i često konfluiraju [52].

Elektronskim mikroskopom se mogu vidjeti kolagena vlakna koja tvore heksagonalan uzorak, a endotelu se vide male stanice sa smanjenim jezgrama što upućuje na proces apoptoze [52].

#### 4.1.4 Terapija

Liječenje Fuchsove distrofije je na početku bolesti simptomatsko. Edem rožnice i njezino zamućenje mogu se liječiti otopinama natrijevog klorida velike osmolarnosti kako bi se uklonila suvišna voda. Te se otopine koriste prije spavanja i prilikom buđenja. Moguće je koristiti sušilicu za kosu, ali jako pažljivo na niskoj razini topline i na dovoljnoj udaljenosti od očiju kako bi se izbjelo oštećenje rožnice. Progresijom bolesti kirurško liječenje postaje neizbježno [74].

Najčešća metoda kirurškog liječenja je penetrantna keratoplastika. Ona se najčešće koristi kada oština vida padne ispod zadovoljavajuće razine za bolesnika. Bitno je paziti i na rizik od nastanka katarakte. Bolesnici s kataraktom koji nemaju simptoma rožnične bolesti, a kod kojih je debljina rožnice do 640 $\mu$ m mogu ići na operaciju katarakte bez penetrantne keratoplastike. Nema razlike između usporednih ili uzastopnih operacija katarakte zajedno s penetrantnom keratoplastikom i ugradnjom leće 8 godina nakon operacije. Mlađim bolesnicima je rjeđe potrebna ponovna operacija katarakte od starijih [74].

Endotelna keratoplastika ima neke prednosti pred penetrantnom. Kod nje dolazi do bržeg oporavka vida, postoji relativno manje slučajeva astigmatizma nakon postupka i smanjen je gubitak zakrivljenosti („*spherical loss*“). Uz endotelnu keratoplastiku se koristi i „*Descemet's stripping endothelial keratoplasty*“ u kojoj se pacijentova Descemetova membrana i endotel zamjenjuju zdravom. Taj zahvat također donosi brži oporavak nego

penetrantna keratoplastika te smanjen rizik od intraoperativnog i kasnog suprakoroidnog krvarenja. Također je smanjen i broj komplikacija na šavovima. U slučaju nezadovoljavajućeg vida nakon „*Descemet stripping endothelial keratoplasty*“ moguće je napraviti penetrantnu keratoplastiku [74].

Razvijaju se i istražuju novi načini kirurškog liječenja kao što je operacija LASIK koja ima potencijala za popravljavanje vida kod bolesnika, ali nije još dovoljno dobro istražena. Također se istražuje mogućnost vraćanja funkcije rožničnom epitelu transplantacijom kultura ljudskih epitelnih stanica [74].

## 4.2 Posteriorna polimorfna rožnična distrofija

### 4.2.1 Patologija

Posteriorna polimorfna distrofija je autosomno dominantna nasljedna bolest. U podlozi bolesti je metaplazija endotelnih stanica. Postoje 3 oblika ove distrofije PPCD1-3, a svakog od njih uzrokuje drugačija mutacija. PPCD1 ima mutaciju na promotoru OVOL2 gena [75], PPCD2 je uzrokovana mutacijama na COL8A2, a PPCD3 mutacijama na genu ZEB1 [72].

Histološki se može naći višeslojni endotel koji ima mnoge karakteristike epitela i pozitivan je na bojanje epitelnim markerima. Lameliranje Descemetove membrane se vidi elektronskim mikroskopom, kao što se vide i endotelne stanice nalik fibroblastima te mikrovili koji su karakteristični za epitelnu pretvorbu rožničkog endotela [75].

### 4.2.2 Znakovi i simptomi

U rožnici nema neučinkovite odvodnje tekućine koja dovodi do promjenjivog stvaranja edema. To uzrokuje fotofobiju, smanjenu oštrinu vida i sektorno замуćenje rožnice. Može doći i do stvaranja glaukoma otvorenog kuta u bilo kojem trenutku bolesti. Kliničke slike

bolesnika se jako razlikuju, od asimptomatskih do onih kojima zamućenje rožnice i ostali simptomi smetaju u svakodnevnom životu [75].

#### 4.2.3 Dijagnoza

Posteriorna polimorfna rožnična distrofija se najčešće pronalazi slučajno kod pregleda oka. Pregledom na procjepnoj svjetiljci se mogu vidjeti višebrojni mjehurići sa sivkastim prstenom koji mogu biti izolirani ili u nakupinama, a nalaze se na stražnoj površini rožnice. Ti su mjehurići u Descemetovoj membrani i endotelu, a mogu se naći i u posteriornoj stromi. Osim njih, u ovoj distrofiji se mogu vidjeti i područja difuznog zamućenja rožnice, korektopija, „*guttae*“, izrasline descemetove membrane, adhezije rožnice sa šarenicom, povećan tlak u oku i ektopija zjenice [75].

#### 4.2.4 Terapija

U nekim se izvorima smatra da terapija posteriorne polimorfne distrofije nije potrebna zato što puno bolesnika nema simptome bolesti te se ona kod njih nalazi slučajnim pregledom [72]. Bolesnike sa simptomima koji im otežavaju svakodnevni život treba kirurški liječiti. Česta operacija kod bolesnika s ovom distrofijom je penetrantna keratoplastika [75]. U slučaju da su zadovoljeni kriteriji zahvata, vrlo je učinkovita LASIK operacija. Ti se kriteriji odnose uglavnom na stanje Descemetove membrane i endotela bolesnikove rožnice. Iako je moguće prilikom tog zahvata oštetiti endotel mehanički, toplinski i ultraljubičastim zrakama lasera, laser od 193 nm koji se koristi na površini rožnice ne oštećuje endotel. Preporučena je debljina strome od 200  $\mu\text{m}$  kako bi se značajno smanjila šansa oštećenja, odnosno 300  $\mu\text{m}$  kako bi se izbjegla ektazija oka [76].

Kod ovih se pacijenata može koristiti i fotorefraktivna keratektomija koja daje jako dobre rezultate s malom učestalošću nuspojava [76].



## 4.3 Kongenitalna nasljedna endotelna rožnična distrofija

### 4.3.1 Patologija

Kongenitalna nasljedna endotelna rožnična distrofija (CHED) je rijetka bolest u kojoj dolazi do zadebljanja i degeneracije Descemetove membrane i endotela. CHED2 je češća i ozbiljnija bolest od CHED1.

CHED1 je autosomno dominantna bolest koje se mutacija nalazi na 20. kromosomu. Ona je jako slična posteriornoj polimorfnoj distrofiji. Za razliku od nje, CHED2 je autosomno recesivna bolest s mutacijom na SLC4A11 koja je povezana s Harboyanovim sindromom [72]. Ta je veza prisutna zbog učinka SLC4A11 gena koji kodira transmembranski protein iz SLC4 obitelji bikarbonatnih prijenosnika. Taj protein je izražen i u unutarnjem uhu i može bolesnicima smanjiti sluh [77].

### 4.3.2 Znakovi i simptomi

Osobe koje boluju od ove distrofije mogu imati fotofobiju i suženje oka. Ti su simptomi češći kod bolesnika s CHED1. U oba oblika bolesti prvi se znakovi pojavljuju rano u životu. Kod onih sa CHED2 mogu se vidjeti zamagljenje i zadebljanje rožnice već u novorođenačkoj dobi, dok se kod osoba sa CHED1 ti znakovi vide u 1. ili 2. godini života. Postoje individualne varijacije gubitka vidne oštine koje se ne moraju uvijek podudarati s izgledom rožnice [72]. Na kliničkom pregledu rožnica ima uzorak smrvljenog stakla („*ground glass*“) [78]. Potrebno je redovito pratiti bolesnike s CHED2 zato što često mogu doživjeti progresivan gubitak sluha [79].

### 4.3.3 Dijagnoza

Na pregledu svjetlosnim mikroskopom može se vidjeti zadebljana Descemetova membrana debljine 16-18  $\mu\text{m}$  i normalan broj nepravilnih i višejezgrenih stanica s abnormalnim organelama. U posteriornom dijelu Descemetove membrane postoji

fibrilgranularna tvar. Razlike u debljini kolagena te membrane između CHED1 i CHED2 su male, ali postoje. Ima razlike i u načinu zadebljanja Descemetove membrane, u CHED1 su odgovorni slojevi fibrilarnog kolagena dok u CHED2 abnormalni endotel stvara homogenu Descemetovu membranu. Cijela je rožnica zadebljana zbog edema [78].

CHED1 i posteriorna polimorfna distrofija su jako slične bolesti te se kod obje u endotelu mogu imunohistološki naći citokeratin 7 koji ne postoji u endotelu zdrave rožnice [78].

#### 4.3.4 Terapija

Liječenje kongenitalne nasljedne endotelne distrofije je kirurško. Najčešće se koriste lamelarna i penetrantna keratoplastika [72]. Penetrantna keratoplastika ne daje dobre rezultate prema istraživanju 2018. [80] na 14 bolesnika. Tada je preživljenje graftova bilo 37,5% u primarnom graftu i 33% u ponovnom graftu.

„*Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty*“ je vrlo učinkovita operacija za bolesnike s CHED. U istraživanju 2011. [81] operirano je 16 očiju na 8 bolesnika. Srednja dob pacijenata je bila 9 godina. Gubitak stanica endotela je bio od 8,3% do 43,0%. Samo u 4 slučaja graft se odvojio, a i tada se „*rebbubling*“-om popravilo stanje.

## Zahvale

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Miri Kalauzu na vodstvu i strpljenu. Zahvaljujem i obitelji i prijateljima.

## Literatura

1. Evans CJ, Davidson AE, Carnt N, Rojas Lopez KE, Veli N, Thaug CM et al. Genotype-Phenotype Correlation for TGFBI Corneal Dystrophies Identifies p.(G623D) as a Novel Cause of Epithelial Basement Membrane Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Oct 1;57(13):5407-14. doi: 10.1167/iovs.16-19818.
2. Poulsen ET, Runager K, Nielsen NS, Lukassen MV, Thomsen K, Snider P et al. Proteomic profiling of TGFBI-null mouse corneas reveals only minor changes in matrix composition supportive of TGFBI knockdown as therapy against TGFBI-linked corneal dystrophies. *FEBS J.* 2018 Jan;285(1): 101-14.
3. Kanski JJ, Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p.217-8.
4. Fan M, Feldman BH. Anterior stromal puncture [internet]. 2015 [pristupljeno 19.04.2018.]. Dostupno na: [http://eyewiki.aao.org/Anterior\\_Stromal\\_Puncture](http://eyewiki.aao.org/Anterior_Stromal_Puncture)
5. Watson SL, Coroneo MT. Corneal valance: a useful sign in epithelial basement membrane dystrophy. *Eye (Lond).* 2003 Jul;17(5):660-1.
6. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology.* Basel: Karger; 2011; vol 48. p.26.
7. Labbe A, De Nicola R; Dupas B; Auclin F; Baudouin C. Epithelial basement membrane dystrophy: evaluation with the HRT II rostock cornea module. *American academy of ophthalmology.* 2006 Aug;113(8): 1301-8.
8. Shahinian L Jr. Corneal valance: a tear film pattern in map-dot-fingerprint corneal dystrophy. *Ann Ophthalmol.* 1984 Jun;16(6):567, 570-1.
9. Edell E, Bernfeld E, Woodward MA. Epithelial basement membrane dystrophy [internet]. 2017 [pristupljeno 20.04.2018.]. Dostupno na: [http://eyewiki.org/Epithelial\\_basement\\_membrane\\_dystrophy](http://eyewiki.org/Epithelial_basement_membrane_dystrophy)
10. Shukla AN, Cruzat A, Hamran P. Confocal microscopy of corneal dystrophies. *Semin Ophthalmol.* 2012 Sep-Nov; 27(0): 107-16.

11. Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings in patients with map-dot-fingerprint (epithelial basement membrane) dystrophy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1187-90.
12. Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, Cohen EJ, Laibson PR, Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *American academy of ophthalmology.* 2002 Apr;109(4): 674-9.
13. Buxton JN, Fox ML. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy: a preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1983 Mar;101(3): 392-5.
14. Buxton JN, Constad WH. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. *Ann Ophthalmol.* 1987 Mar;19(3): 92-6.
15. Germundsson J, Fagerholm P, Lagali N. Clinical outcome and recurrence of epithelial basement membrane dystrophy after phototherapeutic keratectomy. *American academy of ophthalmology.* 2011 Mar;118(3): 515-2.
16. Irvine AD, Corden LD, Swensson O, Swensson B, Moore JE, Frazer DG et al. Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nature Genetics.* 1997 Jun;16: 184-7.
17. Tremblay M, Dube I. Meesmann's corneal dystrophy: ultrastructural features. *Can J Ophthalmol.* 1982 Feb;17(1):24-8.
18. Wittebol-Post D, van Bijsterveld OP, Delleman JW. Meesmann's dystrophy of the cornea. Biometrics and a hypothesis. *Ophthalmologica.* 1987;194(1):44-9.
19. Jalbert I, Stapleton F. Management of symptomatic Meesmann dystrophy. *Optom Vis Sci.* 2009 Oct;86(10):E1202-6.
20. Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CN. Imaging the microstructural abnormalities of Meesmann corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2005 Aug;24(6):669-73.

21. Patel DV, McGhee CNJ. Imaging the microstructural abnormalities of Meesmann corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2006 Aug;25(7):868-70.
22. Chiou AG, Florakis GJ, Copeland RL, Williams VA, McCormick SA, Chiesa R. Recurrent Meesmann's corneal epithelial dystrophy after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 1998 Sep;17(5):566-70.
23. Lisch W, Buttner A, Oeffner F, Boddeker I, Engel H, Lisch C et al. Lisch corneal dystrophy is genetically distinct from Meesmann corneal dystrophy and maps to xp22.3. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):461-8.
24. Chou CY, Lockington D. A corneal tulip? Assessing corneal opacities in Lisch corneal epithelial dystrophy. *Clin Exp Optom*. 2017 May 25. doi: 10.1111/cxo.12555.
25. Pole C, Sise A, Joag M, Galor A, Bermudez-Magner JA, Dubovy S et al. High-Resolution Optical Coherence Tomography Findings of Lisch Epithelial Corneal Dystrophy. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):392-4. doi: 10.1097/ICO.0000000000000722.
26. Berry JL. Lisch corneal dystrophy (grand rounds) [internet]. 2018 [pristupljeno 26.04.2018.]. Dostupno na: [http://eyewiki.org/Lisch\\_Corneal\\_Dystrophy\\_\(Grand\\_Rounds\)](http://eyewiki.org/Lisch_Corneal_Dystrophy_(Grand_Rounds)).
27. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology*. Basel: Karger; 2011; vol 48. p.27.
28. Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Lisch C, Saikia P, Pitz S. Contact lens-induced regression of Lisch epithelial corneal dystrophy. *Cornea*. 2010 Mar;29(3):342-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181aabefe.
29. Wessel MM, Sarkar JS, Jakobiec FA, Dang N, Bhat P, Michaud N et al. Treatment of Lisch Corneal Dystrophy With Photorefractive Keratectomy and Mitomycin C. *Cornea*. 2011 Apr;30(4):481-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ec8e26.
30. Kaza H, Barik MR, Reddy MM, Mittal R, Das S. Gelatinous drop-like corneal dystrophy: a review. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):10-15. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309555.

31. Ide T, Nishida K, Maeda N, Tsujikawa M, Yamamoto S, Watanabe H et al. A spectrum of clinical manifestations of gelatinous drop-like corneal dystrophy in Japan. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jun;137(6):1081-4.
32. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology.* Basel: Karger; 2011; vol 48. p.28-30.
33. Li S, Edward DP, Ratnakar KS, Reddy M, Tso MO. Clinicohistopathological findings of gelatinous droplike corneal dystrophy among Asians. *Cornea.* 1996 Jul;15(4):355-62.
34. Okada M, Yamamoto S, Tsujikawa M, Watanabe H, Inoue Y, Maeda N et al. Two distinct kerato-epithelin mutations in Reis-Bucklers corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1998 Oct;126(4):535-42.
35. Lisch W, Kivela T. Individual phenotypic variances in a family with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Cornea.* 2013 Dec;32(12):e192-3. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182a73865.
36. Eggink FA, Geerards AJ, Beekhuis WH. Recovery of the visual acuity in a family with Reis-Buckler dystrophy. *Cont Lens Anterior Eye.* 2002 Jun;25(2):67-72.
37. Winkelman JE, Wittebol-Post D, Delleman JW. Reis-Bucklers corneal dystrophy. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1986 Feb;188(2):143-7.
38. Qiu WY, Zheng LB, Pan F, Wang BB, Yao YF. New histopathologic and ultrastructural findings in Reis-Bucklers corneal dystrophy caused by the Arg124Leu mutation of TGFBI gene. *BMC Ophthalmol.* 2016 Sep 2;16(1):158. doi: 10.1186/s12886-016-0325-y.
39. Yu Y, Qiu P, Zhu Y, Li J, Wu M, Zhang B et al. A novel phenotype-genotype correlation with an Arg555Trp mutation of TGFBI gene in Thiel-Behnke corneal dystrophy in a Chinese pedigree. *BMC Ophthalmol.* 2015 Oct 13;15:131. doi: 10.1186/s12886-015-0121-0.
40. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology.* Basel: Karger; 2011; vol 48. p.30-1.

41. Hsiao CC, Hou YC. Combination of phototherapeutic keratectomy and wavefront-guided photorefractive keratectomy for the treatment of Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Apr; 65(4): 318-20. doi:10.4103/ijo.IJO\_683\_16.
42. Baenninger PB, Reichmuth V. Topography-guided transepithelial photorefractive keratectomy (cTEN) for treatment of Thiel-Behnke dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014 Apr;231(4):329-30. doi: 10.1055/s-0034-1368283. Epub 2014 Apr 25.
43. Kanski JJ; Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p.219.
44. Munier FL, Korvatska E, Djemai A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G et al. Keratoepithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):247-51.
45. Nie D, Peng Y, Li M, Liu X, Zhu M, Ye L. Lithium chloride (LiCl) induced autophagy and downregulated expression of transforming growth factor  $\beta$ -induced protein (TGFB1) in granular corneal dystrophy. *Exp Eye Res.* 2018 Apr 19;173:44-50. doi: 10.1016/j.exer.2018.04.008.
46. Moller HU. Granular corneal dystrophy Groenouw type I (Grl) and Reis-Bucklers' corneal dystrophy (R-B). One entity?. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1989 Dec;67(6):678-84.
47. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology.* Basel: Karger; 2011; vol 48. p.31-4.
48. Lewis DR, Price MO, Feng MT, Price FW Jr. Recurrence of Granular Corneal Dystrophy Type 1 After Phototherapeutic Keratectomy, Lamellar Keratoplasty, and Penetrating Keratoplasty in a Single Population. *Cornea.* 2017 Oct;36(10):1227-1232. doi: 10.1097/ICO.0000000000001303.
49. Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies--current status. *Front Biosci.* 2003 May 1;8:d687-713.



50. Aggarwal S, Peck T, Golen J, Karcioğlu ZA. Macular corneal dystrophy: a review. *Surv Ophthalmol.* 2018 Mar 28. pii: S0039-6257(17)30101-7. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.03.004.
51. Endo S, Nguyen TH, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T et al. Leu518Pro mutation of the beta ig-h3 gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):104-6.
52. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology.* Basel: Karger; 2011; vol 48. p.38-43.
53. Mohamed A, Chaurasia S, Ramappa M, Murthy SI, Garg P. Outcomes of keratoplasty in lattice corneal dystrophy in a large cohort of Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2018 May;66(5):666-72. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1150\_17.
54. Lee JH, Cristol SM, Kim WC, Chung ES, Tchah H, Kim MS et al. Prevalence of granular corneal dystrophy type 2 (Avellino corneal dystrophy) in the Korean population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 Jun;17(3):160-5. doi: 10.3109/09286581003624939.
55. Kanski JJ; Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p.220-1.
56. Kim HS, Rim TH, Kim TI, Kim EK. Association Between Visual Acuity and the Corneal Area Occupied by Granular Lesions, Linear Lesions, or Diffuse Haze in Patients With Granular Corneal Dystrophy Type 2. *Cornea.* 2018 May;37(5):542-7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001540.
57. Choi SI, Dadakhujaev S, Ryu H, Im Kim T, Kim EK. Melatonin protects against oxidative stress in granular corneal dystrophy type 2 corneal fibroblasts by mechanisms that involve membrane melatonin receptors. *J Pineal Res.* 2011 Aug;51(1):94-103. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00866.x. Epub 2011 Mar 11.
58. Jun I, Jung JW, Choi YJ, Kim TI, Seo KY, Kim EK. Long-term Clinical Outcomes of Phototherapeutic Keratectomy in Corneas With Granular Corneal Dystrophy Type 2

- Exacerbated After LASIK. *J Refract Surg.* 2018 Feb 1;34(2):132-9. doi: 10.3928/1081597X-20171220-01.
59. Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, Kimakura M, Toyono T, Yamagami S et al. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1):16713. doi: 10.1038/s41598-017-16308-2.
60. Kanski JJ; Bowling B. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p.221-3.
61. Lisch W, Seitz B, Janecke A. Central Cloudy Dystrophy of Francois. In: Lang F. (ed.) *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2009. p.300. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-29676-8\\_3321](https://doi.org/10.1007/978-3-540-29676-8_3321)
62. Kobayashi A, Sugiyama K, Huang AJ. In vivo confocal microscopy in patients with central cloudy dystrophy of Francois. *Arch Ophthalmol.* 2004 Nov;122(11):1676-9.
63. Li S, Tiab L, Jiao X, Munier FL, Zografos L, Frueh BE et al. Mutations in PIP5K3 are associated with Francois-Neetens mouchetee fleck corneal dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2005 Jul;77(1):54-63. Epub 2005 May 18.
64. Birndorf LA, Ginsberg SP. Hereditary fleck dystrophy associated with decreased corneal sensitivity. *Am J Ophthalmol.* 1972 May;73(5):670-2.
65. Holopainen JM, Moilanen JA, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of Fleck dystrophy and pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Cornea.* 2003 Mar;22(2):160-3.
66. Frueh BE, Bohnke M. In vivo confocal microscopy of fleck dystrophy. *Cornea* 1999 Nov;18(6):658-60.
67. Kitazawa K, Wakimasu K, Kayukawa K, Sugimoto M, Nakai J, Weiss JS et al. Long-Term Outcome After Penetrating Keratoplasty in a Pedigree With the G177E Mutation in the UBIAD1 Gene for Schnyder Corneal Dystrophy. *Cornea.* 2018 May;37(5):554-9. doi: 10.1097/ICO.0000000000001511.

68. Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea*. 1992 Mar;11(2):93-101.
69. Paparo LG, Rapuano CJ, Raber IM, Grewal S, Cohen EJ, Laibson PR. Phototherapeutic keratectomy for Schnyder's crystalline corneal dystrophy. *Cornea*. 2000 May;19(3):343-7.
70. Weiss JS. Schnyder corneal dystrophy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Jul;20(4):292-8. doi: 10.1097/ICU.0b013e32832b753e.
71. Rodrigues MM, Kruth HS, Krachmer JH, Willis R. Unesterified cholesterol in Schnyder's corneal crystalline dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1987 Aug 15;104(2):157-63.
72. Kanski JJ; Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p.223-5.
73. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Fuchs corneal dystrophy. *Progress in molecular biology and translational science*, vol.134. Edinburgh: Elsevier; 2015. p.79-97.
74. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs corneal dystrophy. *Expert review of ophthalmology*. 2010; 5(2):p147-59.
75. Cibis G, Gulani AC. Posterior polymorphous corneal dystrophy [internet]. 2017 [pristupljeno 23.05.2018.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430880/>
76. Abdelwahab S, Elfayoumi M. LASIK in patients with posterior polymorphous corneal dystrophy. *Journal of the egyptian ophthalmology society*. 2016 Nov;109(2):60-64.
77. Patel SP, Parker MD. SLC4A11 and the Pathophysiology of Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *Biomed Res Int*. 2015:475392. doi: 10.1155/2015/475392.
78. Lisch W, Seitz B (ed.). *Corneal dystrophies. Developments in ophthalmology*. Basel: Karger; 2011; vol 48. p.44-45.
79. Siddiqui S, Zenteno JC, Rice A, Chacon-Camacho O, Naylor SG, Rivera-de la Parra D et al. Congenital hereditary endothelial dystrophy caused by SLC4A11 mutations

progresses to Harboyan syndrome. *Cornea*. 2014 Mar;33(3):247-51. doi: 10.1097/ICO.0000000000000041.

80. AlArrayedh H, Collum L, Murphy CC. Outcomes of penetrating keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jan;102(1):19-25. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309565.

81. Busin M, Beltz J, Scorcia V. Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1140-6. doi:10.1001/archophthalmol.2011.114.

## Životopis

Mislav Kranjčević rođen je 15.07.1994. u Zagrebu godine gdje je završio Osnovnu školu A. G. Matoša, Osnovnu glazbenu školu Pavao Markovac i XV. gimnaziju. Medinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2012 godine. Pisao je za studentski časopis Medicinar. Aktivno se služi engleskim jezikom.