

KERATOCONUS

C. Koppen (U.Z. Antwerpen)

DEFINITIE

Keratoconus is een klinische entiteit die gekenmerkt wordt door **vervorming en uitbochtning** van de cornea als gevolg van een niet-inflammatoir proces berustend op **stromale verdunning**. De verdunning betreft het centrale deel van de cornea terwijl de periferie relatief gespaard blijft. De apex van de conus, die zo gevormd wordt, ligt gewoonlijk inferior van de visuele as. Als gevolg van de corneale ectasie en vervorming ontstaat **myopie en onregelmatig astigmatisme**, zodat de patiënt de oogarts consulteert wegens visusdaling.

PREVALENTIE, DISTRIBUTIE EN VERLOOP

De incidentie die in de literatuur gerapporteerd wordt, varieert van 50 tot 230 patiënten per 100.000; de variatie in incidentie kan zeker deels verklaard worden door de enigszins subjectieve criteria die gebruikt worden om de diagnose te stellen. Keratoconus kan optreden in alle ethnische groepen en komt in gelijke mate voor bij mannen en vrouwen.

Keratoconus verschijnt meestal tijdens de **puberteitsjaren**. Over een periode van 10 tot 20 jaar evolueert de ziekte **om dan te stabiliseren** in de 3de of 4de levensdecade. Keratoconus kan echter ook op latere leeftijd beginnen en evolueren of stoppen op elke leeftijd. De ernst van de aandoening op het moment dat de evolutie stopt, kan overigens heel erg variëren: van een myopie met licht irregulair astigmatisme, dat corrigeerbaar is met een bril, tot extreme verdunning met littekenvorming, waarvoor corneatransplantatie noodzakelijk is.

De aandoening treedt gewoonlijk **bilateraal** op. Alhoewel er - zeker uit het verleden - rapporten zijn van unilaterale gevallen (met percentages tot 14,3%), nemen we nu aan dat de frequentie van unilaterale aantasting lager ligt. Dit weten we dankzij de videokeratografie: deze recente techniek laat zeer vroege detectie van keratoconus toe, in ogen die vroeger als normaal zouden zijn geklasseerd. Een nauwkeurig onderzoek naar vroege tekens kan het bestaan van een **fruste vorm** aantonen in het tweede oog.

DIAGNOSE

De typische patiënt is een tiener of twintiger die op consultatie komt wegens progressieve visusdaling. De diagnose kan duidelijk worden bij het **spleetlamponderzoek**: er kunnen

karacteristieke veranderingen optreden zoals een **excentrisch gelokaliseerde ectasie**. De apex van deze ectasie of conus ligt gewoonlijk onder de visuele as. Het is mogelijk van met de spleetlamp de **stromale verdunning** te zien; deze is het meest uitgesproken thv. de top van de conus.

Klinisch kan men twee types van conus onderscheiden: de ronde of **nipple/tepel vormige conus** die kleiner is in diameter, en de **grotere ovale conus** die naar inferior, naar de limbus uitzakt. Dit onderscheid is relevant voor de therapie, zowel wat betreft de contactlensaanpassing als wat betreft de chirurgie. Een kleine harde contactlens kan mooi centreren op een kleine centrale conus; ook voor de chirurgie is de centrale conus gunstiger: bij de trepanatie van de acceptorcornea is het de bedoeling van de conus volledig uit te snijden zodat een corneale rand met normale dikte achter blijft om de nieuwe cornea in te hechten. Bij een kleine centrale conus, komt men toe met een kleinere diameter van trepanatie en blijft men verder weg van de limbus, hetgeen de overleving van de greffe ten goede zal komen. Bij een grotere ovale conus die meer naar inferior ligt, zal men centreringsproblemen hebben: de contactlens zal naar inferior decentreren; bij chirurgie zal men een grotere greffe moeten doen hetgeen de kans op afstotingsreacties potentieel vergroot.

Bij het spleetlamponderzoek kunnen er verder striae aanwezig zijn, die liggen in het posterieure stroma, net voor de membraan van Descemet. Gewoonlijk zien deze **striae van Vogt** eruit als een aantal scherpe, witte, verticale lijntjes die parallel met elkaar verlopen. Wanneer men de intra-oculaire druk verhoogt door zachtjes op de sclera te duwen, dan kan men deze plooitjes doen verdwijnen.

Deze fijne striae moeten gedifferentieerd worden van de oppervlakkige lijnvormige littekens die we kunnen zien thv. de apex van de conus. Deze witte opaciteiten zijn het gevolg van **scheurtjes in de membraan van Bowman**, die opgevuld worden door stromaal bindweefsel.

Op deze manier ontstaan kleine grijzige opaciteitjes die met de tijd kunnen vergroten en confluëren in een belangrijk apicaal litteken. Het zijn dergelijke opaciteiten die verantwoordelijk zijn voor een visusdaling, die niet langer met glazen of lenzen te corrigeren is, en die eveneens verantwoordelijk zijn voor klachten van glare.

Een andere typische spleetlampbevinding is de **ring van Fleisher**: een gedeeltelijke of complete ring aan de basis van de conus. Het is een geel-bruine ring die gevormd wordt door hemosiderine pigment dat gelokaliseerd is in de basale epitheelcellen. Wanneer hij aanwezig is, dan is dit een mooie markering van de grenzen van de conus. Wanneer er

een zeer fijne/vroege ring bestaat, dan kan je hem eventueel beter aan het licht brengen met een wijde belichting met de kobalt blauw filter van de spleetlamp.

Bij sommige patiënten, vormen er zich diepe opaciteiten thv. de apex van de conus, die het resultaat zijn van **rupturen van de membraan van Descemet**. Acute keratoconus of corneale hydrops is het resultaat van de inflow van voorkamervocht naar het stroma doorheen deze defecten. Deze patiënten presenteren zich met een plotse en pijnlijke visusdaling. Het stromaal oedeem kan gedurende enkele weken tot maanden blijven bestaan, maar vermindert gewoonlijk geleidelijk. Uiteindelijk wordt het oedeem vervangen door littekenweefsel, dat in sommige gevallen kan leiden tot een afvlakken van de corneale vorm.

In vergevorderde gevallen, kan de protrusie van de cornea een vervorming veroorzaken van het onderooglid bij het naar beneden kijken; dit noemt men het **teken van Munson**.

In de vroege stadia van het ziekteproces, kan de cornea er volledig normaal uitzien bij het spleetlamponderzoek. In deze gevallen is het de **keratometer** die ons de diagnose kan geven (beschikbaarheid - goedkoop). Onregelmatig corneaal astigmatisme is een typisch kenmerk van keratoconus; het is aanwezig als de centrale reflecties niet kunnen gesuperponeerd worden of vervormd zijn. In twijfelgevallen kan het nuttig zijn van de pupil te dilateren: met retro-illuminatie en skiascopie kan men de diagnose in verdachte gevallen bevestigen. Als men echter met de keratometer een **toename van de corneale kromming** kan vaststellen **in de loop van de tijd**, dan is dat een zeer gevoelige indicator voor keratoconus.

Het steiler worden van de inferieure cornea is eveneens een vroeg teken van keratoconus. Dit kan aangetoond worden met een **hand-keratoscoop of Placido-schijf**, die kwalitatieve topografische informatie geeft. Het dicht op een volgen van de ringen inferior en het ovaal vervormen van de reflecties wijst op een versteiling van de cornea in de betrokken zone.

Computer assisted corneal mapping systems zijn het resultaat van de technologische vooruitgang voor bepaling van de corneale topografie. Drie kenmerken lijken karakteristiek te zijn voor keratoconus en worden niet gezien bij normalen:

een gelokaliseerde zone waar de cornea steiler is; asymmetrie tussen de inferior en superior helft van de cornea (asymmetrische bow tie met grotere loop die groter is);

de steile radiale assen onder en boven de horizontale zijn gedraaid tov. elkaar als teken van onregelmatig astigmatisme (lazy-eight configuratie).

De ontwikkeling van de refractieve chirurgie stimuleert op een zeer sterke wijze de ontwikkeling van de computer videokeratografie. Een vroege en accurate diagnose van keratoconus is essentieel wanneer men kandidaten voor

refractieve chirurgie wil screenen; vandaar ook de nood om quantitative criteria te formuleren om de diagnose van keratoconus te stellen. Het blijkt echter niet evident te zijn om de minimale topografische criteria te definiëren, vereist voor de diagnose van keratoconus. De Amerikaan Rabinowitz publiceert zeer veel over keratoconus : hij zoekt naar indices die het onderscheid kunnen aanduiden tussen keratoconus en normalen; momenteel gebruikt hij de centrale K waarde, I-S waarde, sim K, SRAX-index (skewed radial axes). De combinatie van de 4 indices kan opgenomen worden in de software van de topografie-computer en worden vergeleken met een baseline database (195 normalen) die hij heeft opgesteld. 98% van KTC topografie kon onderscheiden worden van normale. Het systeem heeft nog beperkingen. Enkel bruikbaar wanneer de Sim K een astigmatisme van 1,5 D of meer bedraagt. Rabinowitz werkt er momenteel aan om een eenvoudige numerische waarde te definiëren op basis van de vier indices.

Het lijkt er overigens op dat de nieuwere tangentiële algoritmen meer belofte inhouden voor de vroegtijdige identificatie van keratoconus.

Het wordt aanbevolen van een topografie die er verdacht uitziet voor keratoconus in de aanwezigheid van een klinisch normaal oog, te benoemen als **keratoconus suspect** tot progressie naar keratoconus kan gedocumenteerd worden.

Een andere bron van verwarring om minimale diagnostische criteria te bepalen zijn de maps die keratoconus simuleren. De meest frequente oorzaak is het dragen van contactlenzen (zowel zacht als hard). Differentiatie met contact lens geïnduceerd onregelmatig astigmatisme is niet altijd gemakkelijk; dergelijke **pseudokeratoconus** patronen zullen in de loop van de tijd verdwijnen als de patiënt de lenzen uitlaat. Tenslotte kan **pachymetrie** de klinicus in staat stellen van de dikte van de cornea te meten en te documenteren op verschillende plaatsen in de loop van de tijd. De aanwezigheid van verdunning, in het bijzonder in de inferieure cornea, kan de diagnose van keratoconus helpen bewijzen. Een gedocumenteerde toename in de kromming van de cornea samen met een progressief toenemende verdunning in de loop van de tijd zijn gevoelige indicators van KTC.

HISTOPATHOLOGIE

Verdunning van het corneale stroma, scheuren in de membraan van Bowman en depots van ijzer in de basale lagen van het corneale epitheel zijn de drie klassieke histopathologische kenmerken van keratoconus.

GEASSOCIEERDE ZIEKTEN

In de grote meerderheid van de gevallen is keratoconus **een**

geïsoleerde sporadische aandoening zonder associatie met systemische of oculaire ziekten. Er zijn nochtans meerdere rapporten over het gelijktijdig voorkomen met andere aandoeningen. Voor het merendeel kunnen we ervan uitgaan dat de associatie met andere zeldzame ziekten door toeval is opgetreden. Voor andere ziekten lijkt er een significante klinische relatie met keratoconus te bestaan.

- a) **systemische ziekte:** atopie (controversieel), Down's syndroom (0,5 tot 15%), Ehlers-Danlos syndrome and osteogenesis imperfecta, andere aandoeningen van het bindweefsel (tegenstrijdige gegevens over hyperlaxiteit van de gewrichten, prolaps van de mitralisklep + 58% van keratoconus die chirurgie nodig hebben).
- b) **oogziekte:** vernale keratoconjunctivitis, Leber's congenital amaurosis (30% van 15+ patiënten), aniridia, het dragen van harde contactlenzen.

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

In de loop van de tijd zijn er reeds vele theorieën in overweging genomen met betrekking tot de etiologie van keratoconus. De oorzaak en het onderliggende biochemische proces blijven onduidelijk.

Sommigen suggereren dat keratoconus **primair een ziekte van de ectodermale laag** van de cornea is en dat het corneale stroma, van mesodermale oorsprong, secundair aangeast wordt. Het lijkt meer waarschijnlijk dat keratoconus wordt veroorzaakt door **afwijkingen van de weefsels van mesodermale oorsprong**, en meer bepaald het corneale stroma. Deze theorie zou de associatie met bindweefselziekten verklaren.

De verdunning van het stroma zou mogelijk gecorreleerd kunnen zijn met verhoogde niveau's van proteases en andere katabole enzymen of verminderde niveau's van proteïnase-inhibitoren. Er zijn ook aanwijzingen dat het interleukine 1-systeem een rol zou kunnen spelen in de pathogenese van KTC. Keratocyten van KTC-cornea's blijken 4x meer receptoren voor IL 1 te vertonen dan keratocyten van normale cornea's. Epitheliale microtraumata zouden lijden tot een verhoogde vrijstelling van IL 1 - de gesensitiseerde keratocyten sterven af door apoptose en de stromale massa vermindert.

Genetica speelt waarschijnlijk ook een belangrijke rol in de etiologie van keratoconus. De ziekte wordt in bepaalde families zeker overgeërfd, en ze is geassocieerd met sommige overerfbare systeemziekten, zoals trisomie 21. Twee grote studies suggereren een frequentie van familiaal voorkomen van keratoconus van 6 tot 8%. De meerderheid van de studies suggereren een autosomaal dominante wijze van overerving, echter met variabele expressie. Eye mapping leidt tot de ontdekking van abnormale topografieën in de klinisch normale familieleden van keratoconuspatiënten. Deze informatie zal ertoe leiden dat we meer accurate stam-

bomen kunnen opstellen en is nuttig voor nieuwe genetische studies.

Meerdere rapporten impliceren het **wrijven in de ogen** als een belangrijke etiologische factor in de ontwikkeling van keratoconus. Het microtrauma geassocieerd met het wrijven in de ogen zou de etiologische link kunnen zijn tussen keratoconus en geassocieerde systemische ziekten (atopie) en oogziekten (vernale). Krachtig wrijven in de ogen wordt frequenter gezien bij mensen met het syndroom van Down en zou de hogere incidentie van hydroops bij deze patiënten kunnen verklaren.

Het dragen van contactlenzen is een ander vorm van microtrauma die geassocieerd lijkt te zijn met keratoconus. Retrospectieve studies en anecdotische rapporten suggereren een circumstanciële associatie tussen het dragen van contactlenzen en keratoconus, maar ze leveren geen bewijs voor een oorzaak-gevolg relatie. Omdat vroeg in de ziekte de patiënten een mild myoop astigmatisme met klinisch normale cornea's hebben en dus uitgerust worden met harde lenzen, is het zeer moeilijk om uit te maken wat eerst kwam: de keratoconus of het contact lens dragen. In geen enkel van de rapporten over deze associatie werden topografie-onderzoeken gedaan voor het aanpassen van de contactlenzen, zodat we niet kunnen weten of de patiënten in kwestie niet reeds een vroege vorm van keratoconus vertoonden voor de lensaanpassing.

Samengevat: omgevingsfactoren zoals wrijven en het dragen van contactlenzen kunnen mogelijk de evolutie van de aandoening bespoedigen in genetisch susceptibele individuen.

BEHANDELING

De behandeling van keratoconus begint met **een brilcorrectie**. Eenmaal dat men geen goede gezichtsscherpte meer kan bereiken met brilglazen, stappen we over op **contactlenzen**. Een succesvolle contactlensaanpassing vraagt vaak veel tijd en motivatie, ervaring met aanpassen van harde contactlenzen, en beschikbaarheid van verschillende paslenzen. Voor de meeste patiënten kan men een goede visus bereiken met een acceptabel confort. **Contact lenzen zijn de pijler waarop de behandeling van keratoconus is gebaseerd en vormen de behandeling bij voorkeur bij bijna 90% van de patiënten**. Pas wanneer men geen stabiele passing meer kan bereiken of de visus beperkt blijft door littekenvorming, wordt chirurgie aangeraden. In de praktijk zal slechts een minderheid van de keratoconuspatiënten (10 à 20%) moeten geopereerd worden.

Laten we enkele grote outlines van de toepassing van contactlenzen bij keratoconus op een rijtje zetten. Keratoconus vormt een ongewone situatie voor contactlensaanpassing doordat het voorvlak van de cornea abnormaal steil is in

het centrum, terwijl de (mid)periferie relatief normaal van kromming is. Verschillende firma's hebben lensdesigns op de markt gebracht, waarbij de basiskromming een centrale steile zone vertoont en een vlakkere perifere zone. Dergelijke lensdesigns benaderen beter de veranderde topografie van de keratoconus, dan dat een standaard lens dat kan.

De bedoeling bij aanpassing van een harde gasdoorlaatbare contactlens is van een **driepuntspassing** te bekomen, waarbij de druk van de lens verdeeld wordt over de cornea. Bij een vlakke passing steunt de lens te sterk op de apex van de conus en is er een verhoogd risico op corneale erosies die opacificatie in de hand kunnen werken. Bij een steile passing is er clearance thv. de apex maar wordt de traancirculatie afgesloten en komt het metabolisme van de cornea in het gedrang. Bij een ideale passing wordt het gewicht van de lens verdeelt over de apex en de midperiferie. Het fluopatroom toont dan een cocardebeeld: centraal een donkere zone van apicale touch - hetgeen de gezichtsscherpte ten goede komt - een brede zone van clearance omgeven door een bandvormige steunzone. Een goede edge clearance laat een goede verversing van traanvocht toe onder de lens.

Een principe dat tot de verbeelding spreekt is de **piggyback** aanpassing: dit wil zeggen dat men een zachte en een harde contactlens combineert op één oog. De zachte lens zorgt voor een verbeterd comfort, terwijl de harde lens zorgt voor een verbeterde gezichtsscherpte. Een andere indicatie voor

het piggyback systeem zijn de patiënten die leiden aan recurrenente corneale erosies met harde contactlenzen.

Ik vermeld hier tenslotte kort de harde sclerale contactlenzen. Tegenwoordig kunnen zij gemaakt worden in materialen met hoge Dk, zodat de problemen van hypoxie opgelost zijn. Wanneer men een harde corneale contactlens niet meer op een stabiele en acceptabele manier kan aanpassen, zou men op dit type lens kunnen overschakelen: de contactlens vindt een stabiele passing op de sclera, de onregelmatige cornea wordt overkoepeld. Praktisch gesproken zijn weinig oogartsen vertrouwd met de toch wel moeilijke aanpassing, de meeste patiënten zijn niet geneigd om de psychologische barrière tegen deze grote lens te overwinnen en kiezen liever voor een greffe.

Het is belangrijk van te weten dat er geen enkel bewijs bestaat dat contactlenzen de progressie van de conus zouden kunnen tegen houden (anecdotische rapporten).

De behandeling van keratoconus is zelden dringend. De uitzondering is **corneale hydrops**, die resulteert van een breuk in de membraan van Descemet. Een plotse dramatische visusdaling is het gevolg van stroomaal oedeem. Eventueel is er ook roodheid, disconfort en fotofobie. De behandeling kan bestaan in een verband of een verbandlens, cycloplegie, hypertone zoutoplossing en geruststelling. Topische corticoiden zijn zelden nodig en het gebruik ervan lijkt gecorreleerd te zijn met de zeldzame gevallen van hydrops met perforatie.