

DĚTSKÁ OFTALMOLOGIE

KLINICKÉ A MEZIOBOROVÉ
SOUVISLOSTI



Kolektiv autorů



Pomáháme lidem lépe vidět

Komplexní portfolio pro oční chirurgii

Alcon
SEE BRILLIANTLY

© 2022 Alcon Inc. CZ-SG-2000009-11-20

VÁŠ ONLINE RÁDCE PRO ŽIVOT BEZ BRÝLÍ
#VasZrakVaseVolba



DĚTSKÁ OFTALMOLOGIE

KLINICKÉ A MEZIOBOROVÉ
SOUVISLOSTI

Kolektiv autorů

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Kolektiv autorů

Dětská oftalmologie

Klinické a mezioborové souvislosti

Editorka:

MUDr. Helena Štrofová

Kolektiv autorů:

doc. MUDr. Drahomíra Baráková, CSc., prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., MUDr. Stanislav Červenka, Ph.D., MUDr. Denisa Darsová, Ph.D., MUDr. Karolína Doležalová, MUDr. Kvetoslava Ferrová, MUDr. Marek Fichtl, MUDr. Věra Flemrová, Mgr. Martina Hamplová, MUDr. Petr Handlos, Ph.D., doc. MUDr. Libor Hejsek, Ph.D., FEBO, prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., MUDr. Michal Hrevuš, FEBO, MUDr. Daniela Humhejová, Mgr. Eva Chasáková, Mgr. Jana Janková, MUDr. Jana Kadlecová, Ph.D., MUDr. Jana Kalitová, MUDr. Marta Karhanová, Ph.D., FEBO, MUDr. Silvie Kelifová, Mgr. Lukáš Kolarčík, MUDr. Hana Kolářová, Ph.D., MUDr. Adam Kopecký, Ph.D., FEBO, doc. MUDr. Jiří Korynta, CSc., MUDr. Bohdan Kousal, Ph.D., MUDr. Jan Krásný, doc. MUDr. Ján Lešták, CSc., MSc., MBA, LL.M., DBA, FEBO, FAOG, prof. MUDr. Petra Lišková, M.D., Ph.D., MUDr. Jiří Malec, MUDr. Ondřej Materna, Ph.D., MUDr. Marcela Michaličková, Ph.D., Dagmar Moravcová, MUDr. Milan Odehnal, MBA, MUDr. Renáta Pelikánová, MUDr. Bořivoj Petrák, CSc., doc. MUDr. Pavel Pochop, Ph.D., Mgr. Veronika Pražáková, prof. MUDr. Frederik Raiskup, Ph.D., DrSc., FEBO, doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D., doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D., doc. MUDr. Karolína Skorkovská, Ph.D., doc. MUDr. Alexandr Štěpanov, Ph.D., MBA, FEBO, MUDr. Jiří Stránský, Ph.D., MBA, MUDr. Markéta Štředová, Ph.D., FEBO, prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., doc. MUDr. Alena Šantavá, CSc., MUDr. et MUDr. Jan Štebánek, Ph.D., MUDr. Helena Štrofová, MUDr. Juraj Timkovič, Ph.D., MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D., MUDr. Martina Vrabcová, MUDr. Milan Zlámal

Recenzent:

prof. MUDr. Anton Gerinec, CSc., FEBO

Klinika detskej oftalmológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Autorkou obrázku 1.1 je MUDr. Denisa Darsová, Ph.D., autorem obrázku 1.2 MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D. Autorkou obrázků 9.17, 9.18, 9.19, 9.21 a 9.22 je MUDr. Věra Flemrová. Autorkou obrázků 9.29 a 9.37 je Mgr. Martina Hamplová. Autorem obrázků 10.1, 10.2, 10.3 a 10.9 je MUDr. Jiří Malec. Autorem obrázků 17.1, 17.15, 17.16 a 17.27 je doc. MUDr. Libor Hejsek, Ph.D., FEBO. Obrázky 1.3, 2.1, 2.2, 6.5, 6.6, 6.7, 6.9a, 6.10, 6.12c, 6.13b, 6.14b, 6.16b, 6.17, 6.25e, 10.23, 19.1, 19.2 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

© Grada Publishing, a.s., 2022
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022
Cover Photo © depositphotos.com, 2022

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 8548. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová
Sazba a zlom Jaroslav Kolman
Počet stran 690
1. vydání, Praha 2022
Vytiskla D.R.J. TISKÁRNA RESL, s.r.o., Náchod

Kapitola 20 byla podpořena projektem institucionální podpory MZ ČR, RVO –FNOs/2016 a RVO – FNOs/2017.
Kapitola 21.2 byla zpracována díky podpoře RVO-VFN64165, NU20-07-00182 a NU22-07-00614.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4931-5 (pdf)
ISBN 978-80-271-3052-8 (print)

Editorka

MUDr. Helena Štrofová
DIPTE s.r.o., Praha 4

Kolektiv autorů

doc. MUDr. Drahomíra Baráková, CSc.
Gemini oční klinika, a.s.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

MUDr. Stanislav Červenka, Ph.D.
Lacrima oční centrum s.r.o., Otrokovice
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Denisa Darsová, Ph.D.
Gemini oční klinika, a.s.

MUDr. Karolína Doležalová
Pediatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Kvetoslava Ferrová
Oční klinika dětí a dospělých 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Motol

MUDr. Marek Fichtl
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Věra Flemrová
Evropská oční klinika Lexum

Mgr. Martina Hamplová
Ortoptika Dr. Očka

MUDr. Petr Handlos, Ph.D.
Ústav soudního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

doc. MUDr. Libor Hejsek, Ph.D., FEBO
Evropská oční klinika Lexum

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Michal Hrevuš, FEBO
Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Daniela Humhejová
Kožní oddělení EUC Kliniky Ústí nad Labem

Mgr. Eva Chasáková
Lexum, Brno

Mgr. Jana Janková
Speciálně pedagogické centrum pro žáky s poruchami zraku, Praha

MUDr. Jana Kadlecová, Ph.D.
Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Jana Kalitová
Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Marta Karhanová, Ph.D., FEBO
Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Silvie Kelifová
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Mgr. Lukáš Kolarčík
Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Hana Kolářová, Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné
fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Adam Kopecký, Ph.D., FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava
a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

doc. MUDr. Jiří Korynta, CSc.

Oční klinika Gemini, Liberec

MUDr. Bohdan Kousal, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jan Krásný

Oční klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

**doc. MUDr. Ján Lešták, CSc., MSc., MBA, LL.M., DBA,
FEBO, FAOG**

Oční klinika JL s.r.o.

prof. MUDr. Petra Lišková, M.D., Ph.D.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné
fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jiří Malec

Oční klinika dětí a dospělých 2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice Motol

MUDr. Ondřej Materna, Ph.D.

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice Motol

MUDr. Marcela Michaličková

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice

PhDr. Dagmar Moravcová

Ordinace zrakové terapie, U dvou srpů, Praha
Centrum zrakových vad, Praha

MUDr. Milan Odehnal, MBA

Oční klinika dětí a dospělých 2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice Motol

MUDr. Renáta Pelikánová

Engramma s.r.o.

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.

Klinika dětské neurologie 2. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice
Motol v Praze

doc. MUDr. Pavel Pochop, Ph.D.

Oční klinika dětí a dospělých 2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice Motol

Mgr. Veronika Pražáková

Neovize Praha

prof. MUDr. Frederik Raiskup, Ph.D., DrSc., FEBO

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum
C. G. Carus, Dresden, SRN

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Klinika hematologie a transfúziologie Lékařskej
fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej
nemocnice Bratislava
Ústav lékařské genetiky Lékařské fakulty Univerzity
Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

Dětská klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

doc. MUDr. Karolína Skorkovská, Ph.D.

Katedra optometrie a ortoptiky Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity
Oddělení nemocí očních a optometrie Fakultní
nemocnice u sv. Anny v Brně

doc. MUDr. Alexandr Stěpanov, Ph.D., MBA, FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
Katedra očního lékařství Lékařské fakulty Univerzity
Karlovy v Hradci Králové

MUDr. Jiří Stránský, Ph.D., MBA

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské
fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Markéta Středová, Ph.D., FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Plzni

doc. MUDr. Alena Šantavá, CSc.

Ústav lékařské genetiky Lékařské fakulty Univerzity
Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. et MUDr. Jan Štembírek, Ph.D.

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty
Ostravské univerzity

MUDr. Helena Štrofová

DIPTE s.r.o., Praha 4

MUDr. Juraj Timkovič, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské
fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Jiří Uhlík, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie 2. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

MUDr. Martina Vrabcová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice
Motol

MUDr. Milan Zlámal

Klinika infekčních nemocí 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské
nemocnice, Praha

Účinná ochrana očí proti alergenům

Oční kapky

Vividrin[®] ectoin[®]

**Prevence a léčba alergického
zánětu spojivek přirozenou cestou**

- Bez oku škodlivých látek
- Bez omezení věku a délky užívání
- Bez obavy z nežádoucích účinků



Zdravotnický prostředek.
Pečlivě čtěte návod k použití.

www.vividrin.cz

VIV.CZ2009-2422

Obsah

Předmluva	XV
Úvod	XVII
1 Prenatální vývoj zrakového ústrojí (<i>Denisa Darsová, Jiří Uhlík</i>)	1
1.1 Vývoj jednotlivých struktur oka	2
2 Postnatální vývoj oka (<i>Helena Štrofová, Jiří Uhlík, Denisa Darsová</i>)	9
2.1 Bulbus	9
2.2 Orbita	10
2.3 Extraokulární svaly	10
2.4 Palpebrální štěrba	10
2.5 Slzné ústrojí	10
2.6 Spojivka	10
2.7 Rohovka	10
2.8 Duhovka	10
2.9 Přední komora	11
2.10 Iridokorneální úhel	11
2.11 Pupila	11
2.12 Nitrooční tlak	11
2.13 Čočka	11
2.14 Sítnice	11
2.15 Zrakový nerv, zraková dráha	12
2.16 Zraková ostrost	12
2.17 Zorné pole	12
2.18 Binokulární vidění, stereopse	12
2.19 Motilita oka	13
2.20 Vývoj refrakce	13

3	Nejčastější vývojové vady oka jako celku <i>(Helena Štrofová, Jiří Uhlík)</i>	15
3.1	Abnormality vyskytující se během vývoje očního vřetku	18
3.2	Abnormality během invaginace očního pohárku	19
3.3	Dermoidy	21
3.4	Dysgeneze předního segmentu oka	22
3.5	Další vývojové vady oka	23
4	Genetika v očním lékařství <i>(Peter Rohoň, Alena Šantavá)</i>	29
4.1	Základní principy dědičnosti, vztah k očním onemocněním	29
4.2	Rozdělení genetických chorob v oftalmologii	35
4.3	Obecné poznámky k dědičnosti některých očních onemocnění	36
4.4	Genová terapie	42
4.5	Průběh genetické konzultace, etické aspekty	42
5	Anestezie v dětské oftalmochirurgii <i>(Martina Vrabcová)</i>	47
5.1	Celková anestezie	47
5.2	Zvláštní aspekty při celkové anestezii v oftalmologii	49
5.3	Anesteziologické postupy u běžných očních operací	52
5.4	Anesteziologické komplikace v oftalmologii	54
5.5	Lokální anestezie	55
6	Vyšetřovací postupy u dětí <i>(Helena Štrofová, Eva Chasáková, Ján Lešták)</i>	57
6.1	Anamnéza <i>(Helena Štrofová)</i>	58
6.2	Aspekce	58
6.3	Palpace	59
6.4	Určení zrakové ostrosti a fixace	59
6.5	Vyšetření postavení očí a změření velikosti úchylny šilhání	62
6.6	Vyšetření motility	65
6.7	Vyšetření binokulárního vidění, retinální korespondence a diplopie	68
6.8	Vyšetření refrakce, předního a zadního segmentu	75
6.9	Další diagnostické metody	82
6.10	Zobrazovací metody <i>(Helena Štrofová, Eva Chasáková)</i>	88
6.11	Elektrofyzilogické metody <i>(Ján Lešták, Helena Štrofová)</i>	97
6.12	Genetické vyšetření <i>(Helena Štrofová)</i>	100
7	Screening zrakových vad u dětí <i>(Jana Kalitová, Marta Karhanová)</i>	103
7.1	Screening v porodnici	103
7.2	Pravidelné preventivní prohlídky	104
7.3	Plusoptix	105
7.4	Vyšetření u ortoptisty	106
7.5	Vyšetření u oftalmologa	106

8	Refrakční vady oka (Helena Štrofová, Jiří Korynta, Veronika Pražáková, Frederik Raiskup)	109
8.1	Refrakční vady oka a korekce brýlovými skly (Helena Štrofová, Jiří Korynta)	110
8.2	Korekce kontaktními čočkami (Helena Štrofová, Veronika Pražáková)	116
8.3	Refrakční výkony (Frederik Raiskup)	130
8.4	Přehled indikací a kontraindikací k refrakčním chirurgickým výkonům u dětí	140
9	Strabismus a amblyopie (Milan Odehnal, Jiří Malec, Věra Flemrová, Martina Hamplová)	143
9.1	Anatomické a fyziologické poznámky (Milan Odehnal, Jiří Malec)	143
9.2	Binokulární vidění a jeho vývoj	144
9.3	Adaptační mechanismy a reakce na vznik strabismu	145
9.4	Strabismus	146
9.5	Prizmatická korekce v oftalmologii (Věra Flemrová)	161
9.6	Ortoptika (Martina Hamplová)	170
10	Víčka a slzné cesty (Milan Odehnal, Jiří Malec, Stanislav Červenka)	181
10.1	Onemocnění víček (Milan Odehnal, Jiří Malec)	181
10.2	Onemocnění slzných cest u dětí (Stanislav Červenka)	198
11	Choroby spojivky (Renáta Pelikánová)	203
11.1	Vrozené anomálie spojivky	203
11.2	Nezánětlivá onemocnění spojivky	203
11.3	Zánětlivá onemocnění spojivky	209
12	Choroby dětské očníce (Pavel Pochop)	221
12.1	Vývoj očníce	221
12.2	Očníce u vývojových anomálií	221
12.3	Cévní afekce	224
12.4	Mukokély	225
12.5	Zánětlivé afekce	226
12.6	Nádory očníce	228
12.7	Systémová onemocnění a očníce	234
12.8	Řešení kosmetických následků patologických stavů očníce	235
13	Obaly oka (Kvetoslava Ferrová, Helena Štrofová)	241
13.1	Onemocnění rohovky (Kvetoslava Ferrová)	241
13.2	Choroby skléry (Helena Štrofová)	271
14	Choroby uvey (Denisa Darsová)	275
14.1	Kongenitální anomálie duhovky	276
14.2	Kongenitální anomálie ciliárního tělíska	279

14.3	Kongenitální anomálie choroidey	280
14.4	Atrofie choroidey	280
14.5	Choroidální dystrofie	280
14.6	Dětská uveitida	281
14.7	Tumory duhovky	295
14.8	Cysty duhovky	298
14.9	Tumory ciliárního tělíska	298
14.10	Tumory choroidey	298
15	Vrozené vady čočky, katarakta (Jan Krásný, Drahomíra Baráková)	301
15.1	Vrozené vady čočky (Jan Krásný)	302
15.2	Dětská katarakta (Drahomíra Baráková)	305
15.3	Morfologie dětské katarakty	310
15.4	Diagnostika dětské katarakty	315
15.5	Léčba dětské katarakty	316
15.6	Pooperační léčba	323
15.7	Komplikace	324
15.8	Pooperační sledování	325
15.9	Optická rehabilitace, léčba amblyopie	326
15.10	Trendy a výzvy v řešení dětské katarakty	327
16	Glaukomy dětského věku (Marek Fichtl)	329
16.1	Minimum pro praxi	329
16.2	Klasifikace dětského glaukomu	329
16.3	Primární kongenitální glaukom (primární vrozený glaukom)	331
16.4	Juvenilní glaukom s otevřeným úhlem	338
16.5	Sekundární glaukomy dětského věku	339
17	Onemocnění sklivce a sítnice (Libor Hejsek, Jana Kadlecová)	343
17.1	Základní anatomie, terminologie, zrakové funkce u dětí	343
17.2	Kongenitální a vývojové abnormality	346
17.3	Hereditární onemocnění a chorioretinální dystrofie	346
17.4	Retinopatie nedonošených	355
17.5	Získaná onemocnění	362
17.6	Základní poznámky k nitrooční chirurgii a léčebným postupům	364
18	Nitrooční nádory (Pavel Pochop)	369
18.1	Úvod do problematiky	369
18.2	Přehled nitroočních nádorů	369
18.3	Terapie nitroočních nádorů	378
18.4	Závěry a výhledy	382

19	Dětská neurooftalmologie (Karolína Skorkovská, Dagmar Moravcová)	389
19.1	Anatomický úvod (Karolína Skorkovská)	389
19.2	Specifika neurooftalmologického vyšetření v dětském věku	391
19.3	Poruchy zornicových reakcí	391
19.4	Vrozené anomálie papily zřakového nervu	393
19.5	Atrofie zřakového nervu	396
19.6	Edém papily zřakového nervu	398
19.7	Poruchy okulomotoriky u dětí	400
19.8	Nystagmus v dětském věku	404
19.9	Bolesti hlavy z pohledu neurooftalmologa	406
19.10	Neurooftalmologické projevy neurodegenerativních onemocnění v dětském věku	407
19.11	Neurooftalmologické projevy systémových a nitrolebních onemocnění	409
19.12	Jiné centrálně podmíněné poruchy vidění	414
19.13	Jiné poruchy zraku (Dagmar Moravcová)	415
20	Oční úrazy u dětí (Juraj Timkovič, Lukáš Kolarčík, Adam Kopecký, Jiří Stránský, Jan Štembírek, Petr Handlos)	421
20.1	Epidemiologie a klasifikace (Juraj Timkovič)	421
20.2	Uzavřená poranění (Juraj Timkovič, Lukáš Kolarčík, Adam Kopecký)	422
20.3	Orbitální traumata (Jiří Stránský, Jan Štembírek, Juraj Timkovič)	425
20.4	Chemická a termická poranění (Adam Kopecký, Juraj Timkovič, Lukáš Kolarčík)	431
20.5	Otevřená poranění (Juraj Timkovič, Lukáš Kolarčík, Adam Kopecký)	434
20.6	Základní aspekty ošetrovatelské péče (Lukáš Kolarčík, Juraj Timkovič)	438
20.7	Soudnělékařská problematika úrazů očí u dětí (Petr Handlos, Juraj Timkovič)	441
21	Oční onemocnění pohledem jiných specialistů (Josef Sýkora, Silvie Kelifová, Hana Kolářová, Bohdan Kousal, Petra Lišková, Tomáš Honzík, Marta Karhanová, Michal Hrevuř, Jana Kalitová, Daniela Humhejová, Helena Štrofová, Peter Rohoň, Milan Bayer, Milan Zlámál, Jan Krásný, Ondřej Materna, Bořivoj Petrák, Karolína Doležalová, Sylva Skálová, Marcela Michaličková, Alexandr Štěpanov, Markéta Středová)	447
21.1	Avitaminózy a jejich oční manifestace (Josef Sýkora)	447
21.2	Oční projevy dědičných poruch metabolismu v dětském věku (Silvie Kelifová, Hana Kolářová, Bohdan Kousal, Petra Lišková, Tomáš Honzík)	450
21.3	Dermatologické choroby a oko (Daniela Humhejová)	466
21.4	Oční projevy u endokrinních onemocnění (Marta Karhanová, Michal Hrevuř, Jana Kalitová)	493
21.5	Gastrointestinální choroby a oční manifestace (Josef Sýkora)	502
21.6	Oftalmologické projevy a komplikace u vybraných hematologických onemocnění (Helena Štrofová, Peter Rohoň)	509
21.7	Choroby pojiva a kostí (Milan Bayer)	512
21.8	Imunologické stavy a oko (Jan Krásný)	519
21.9	Infekční choroby a oko (Milan Zlámál)	524
21.10	Oftalmologické projevy a komplikace u vybraných kardiologických onemocnění (Helena Štrofová, Ondřej Materna)	543

21.11	Neurokutánní onemocnění (<i>Bořivoj Petrák</i>)	548
21.12	Oftalmologické projevy a komplikace u vybraných plicních onemocnění (<i>Karolína Doležalová</i>)	559
21.13	Renální choroby a oční manifestace (<i>Sylva Skálová</i>)	564
21.14	Revmatologické choroby (<i>Marcela Michaličková</i>)	570
21.15	Syndromy s očními projevy (<i>Alexandr Stěpanov, Markéta Středová</i>)	579
21.16	Systémové choroby s retinálními abnormalitami (<i>Alexandr Stěpanov, Markéta Středová</i>)	587
22	Péče o zrakově postižené dítě, zraková terapie (<i>Dagmar Moravcová, Jana Janková</i>)	599
22.1	Příčiny vrozených a získaných poruch zraku (<i>Dagmar Moravcová</i>)	599
22.2	Stupně zdravotního postižení podle skupin zrakové ostrosti	599
22.3	Zraková terapie	600
22.4	Podpora dětí a mládeže sociálními službami pro osoby se zrakovým znevýhodněním	618
22.5	Speciálně pedagogická centra pro žáky se zrakovým postižením (<i>Jana Janková</i>)	619
Souhrn		625
Summary		626
Medailonky autorů		627
Seznam zkratek		655
Rejstřík		661

Předmluva

Představujeme vám knihu Dětská oftalmologie. Klinické a mezioborové souvislosti.

Jak začal její příběh? Po několikaleté spolupráci mne oslovila šéfredaktorka MUDr. Michaela Lízlerová s nápadem vydat novou publikaci Dětská oftalmologie. Také jsem si byla vědoma toho, že na trhu podobná komplexně pojatá kniha chybí, proto jsem oslovila své kolegy, dětské oftalmology, lékaře a odborníky z řady dalších specializací. Ukázalo se, že jde o skvělý nápad, který ale budu muset ke svému překvapení také dokončit. A tak jsem se shodou náhod stala i editorkou knihy. Během tří let, kdy kniha vznikala, probíhaly různé změny v obsazení, zažili jsme i těžké chvíle, ale tento příběh patří do jiné knihy.

Sluší se, abychom se jako autoři zmínili o slovenské monografii Dětská oftalmológia od prof. MUDr. Antona Gerince, CSc., vydané v roce 2005, která je pro většinu z nás **biblí** v oftalmologii a také jsme z ní i mnoho informací čerpali. Jsme nesmírně vděční právě autorovi za recenzi této knihy.

Naším cílem bylo a stále je vytvořit takovou publikaci, která by přispěla k zájmu lékařů o dětskou oftalmologii. Snad jim kniha start v oboru usnadní.

Záměrem bylo ale také napsat monografii, která bude v duchu **mezioborové spolupráce**. Stále platí, že bychom na pacienty neměli pohlížet pouze z našeho „očního“ pohledu, ale také si vždy zachovávat celostní přístup. Je zároveň důležité vzdělávat se i v jiných oborech. Proto jsem kolegy z dalších oborů oslovila, a vznikla tak velmi rozsáhlá a přínosná kapitola Oční onemocnění pohledem jiných specialistů, kteří přinesli jiný úhel pohledu a původní téma rozšířili a významně

obohatili. Z mezioborové spolupráce vycházejí i kapitoly Péče o zrakově postižené dítě, Zraková terapie nebo podkapitola Ortooptika a další.

Dále jsme se zaměřili na to, aby čtenáři v knize našli nejen základní, až triviální informace, ale zároveň i velmi rozšířené. Kniha je totiž určena nejen začínajícím dětským oftalmologům, ale i oftalmologům pro dospělé a kolegům lékařům z jiných oborů, aby i oni mohli zpětně proniknout zase do „našeho“ oboru, a dále je užitečnou pomůckou také pro kolegy nezdravotníky. A protože jsou zde i úplné základy, důležitost anamnézy nevyjímaje, míříme též do řad studentů, které oftalmologie oslovila či teprve osloví. Neboť právě **anamnéza** (a to není žádné klišé, ale velká pravda, jak mne učili a sama jsem si ověřila) je polovina diagnózy a klíčem k úspěchu. A jak říkával prof. MUDr. Jan Deyl: „... *jeho jedinou zvědavostí je vniknout v podstatu nemoci. Lékař musí slyšet nejen hlasitý vzlyk, ale už šepot neštěstí, jen tehdy může a dovede pomáhat.*“ Řídil se heslem: „*Neпоškodit nemocného.*“ (Kurz, Neubert, 1985, s. 58). Pro mne je prof. Deyl jedním z mnoha vzorů. V knize si tedy má každý najít to své: „Něco známe, mnoho neznáme.“

A nyní to nejdůležitější:

Velmi děkuji doc. MUDr. Pavlu Pochopovi, Ph.D., za pomoc na knize, kritický pohled, doladění jednotlivých kapitol a přispění ke konečné podobě knihy.

Dovolte mi dále poděkovat všem autorům za důvěru, pomoc, ochotu, trpělivost a skvěle odvedenou práci.

Mé obrovské „děkuji“ patří také prof. MUDr. Antonu Gerincovi, CSc., za náročnou a výborně odvedenou recenzi, za laskavý přístup a podporu.

Také šéfredaktorce MUDr. Michaela Lízlerové a jejímu týmu za všechny roky spolupráce a skvělou práci na knize.

Zvláštní poděkování patří MUDr. Martě Karhanové, Ph.D., FEBO, doc. MUDr. Drahomíře Barákové, CSc., a MUDr. Renatě Pelikánové za přátelskou podporu a důvěru.

Nechci zapomenout poděkovat za odbornou pomoc prof. MUDr. Jarmile Heissigerové, Ph.D., MBA, MUDr. Janu Krásnému za poskytnuté snímky z praxe, ale i všem ostatním, za snímky i konzultace. Nechci opomenout všechny kolegy z tehdejší Fakultní Thomayerovy nemocnice, se kterými jsem se zde potkala, spolupracovala a od nichž jsem se hodně naučila. Seznam by byl velmi dlouhý, děkuji všem kolegům, s nimiž jsem se setkala i mimo nemocnici, pracovala jsem s nimi, psala články. Všem ze srdce děkuji.

Mé poděkování patří také doc. PhDr. Lee Květoňové, Ph.D., za podporu a předávání znalostí z ostatních oborů.

Děkuji svým kolegům pedagogům právě za to mezioborové. A děkuji studentům za zpětnou vazbu.

A v neposlední řadě Evče Ecksteinové a Ing. Lence Zdražilové za obrovskou podporu, své rodině, mamce a tatškovi, sourozencům (Petě, Pájovi), své babičce, a především svému **manželovi a synovi** za shovívavost, podporu v těžkých dobách a IT podporu, prostě za to, že tu jsou pro mne, když potřebuji.

Milí kolegové, otevíráte knihu – naši první českou dětskou oftalmologickou publikaci, buďte shovívaví, ale i kritičtí. Doufám, že další podobné souhrnné publikace v našem oboru, ale i v jiných oborech, budou přibývat.

S úctou

Helena Štrofová (h. strof@seznam.cz).

Pozn.: Kurz J, Neubert FK. Deylův první český ústav pro nevidomé. Praha: Ústřední výbor svazu invalidů v ČSR, 1985:1–236.

Úvod

Kniha Dětská oftalmologie. Klinické a mezioborové souvislosti je rozdělena do 22 kapitol. Prvních šest kapitol se věnuje vývoji oka, vývojovým vadám i genetice, anestezii a vyšetřovacím metodám v dětském věku. V kapitole 7 až 9 je podrobně popsána problematika zrakových funkcí a jejich poruch, od screeningu zrakových vad, který má nezastupitelnou roli v oftalmologii, přes refrakční vady až po strabismus a amblyopii, včetně možností prizmatické korekce a jejich využití v diagnostice. Kapitola 7 se zabývá problematikou kontaktních čoček a refrakčních výkonů v dětském věku.

Ústřední část knihy mapuje onemocnění jednotlivých částí oka a jeho adnex. V prvních kapitolách (kapitola 10, 11, 12) této části se popisují patologické stavy víček, slzných cest, spojivky a očnic. Další kapitoly se týkají patologie obalů oka (rohovka, skléra – kapitola 13), uvey (kapitola 14), vrozených vad čočky, a především problematiky dětské katarakty (kapitola 15). Následuje neméně důležitá kapitola dětských glaukomů (kapitola 16), v kapitole 17 o patologických stavech sklivce a sítnice se podrobně zpracovává téma retinopatie nedonošených, problematice nitroočních nádorů se věnuje kapitola 18. Tématy dvou závěrečných kapitol této části (kapitola 19, 20) jsou dětská neurooftalmologie a traumatologie.

Následuje obsáhlá mezioborová kapitola (kapitola 21). V jejích podkapitolách odborníci z pohledu různých oborů předávají své zkušenosti s oftalmologickou problematikou. Je zde popsáno mnoho syndromů a celkových onemocnění, která se k očnímu lékařství vztahují.

Poslední kapitola (kapitola 22) se zaměřuje na péči o slabozraké a nevidomé pacienty a celý systém péče v České republice. Autoři seznamují čtenáře například s metodami vyšetření zrakových funkcí, zrakového vnímání z pohledu speciální pedagogiky v preverbálním věku, u nekomunikujících pacientů, dále s možnostmi zrakové terapie a využití optických i neoptických pomůcek vedoucích k maximálnímu využití zbytků zrakových funkcí u slabozrakých dětí.

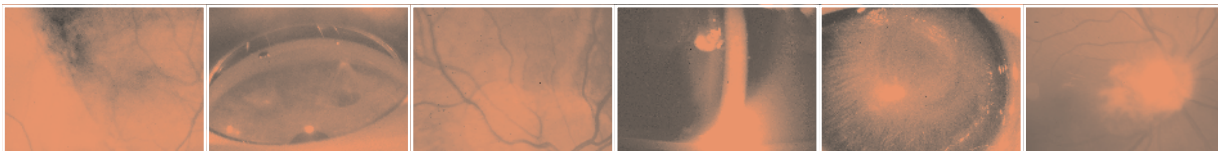
Mnohá onemocnění nepostihují pouze jednu oční strukturu, proto se o nich zmiňujeme v různých souvislostech a částech knihy, i s nutnými odkazy na tyto kapitoly. Přesto by to nemělo ovlivnit čtivost textu a pevně doufáme, že knihu čtenáři příznivě přijmou.

Za kolektiv autorů

Helena Štrofová
Praha, srpen 2022

Děkujeme za finanční podporu vydání knihy
společnosti URSAPHARM spol. s r.o.





Prenatální vývoj zrakového ústrojí

Denisa Darsová, Jiří Uhlík

Vývoj oka začíná již ve třetím týdnu gravidity a pokračuje po celé období embryonální organogeneze, ve fetálním období i postnatálně (tab. 1.1).

vývoje. Děje se tak ovšem nestejně, neboť v nazální a dolní části probíhá vchlipování rychleji. Tím se na okraji očního pohárku vytváří stranově symetrický

Tab. 1.1 Fáze vývoje embryonálního oka

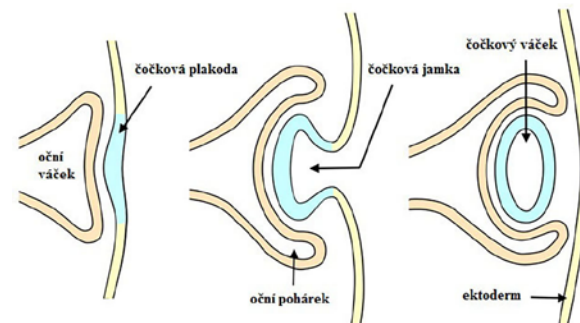
1. zárodečný terčik	→	2. neurální ploténka	→	3. oční brázdička (22. GD)	→	4. oční váček (25. GD)	→	5. oční pohárek (28. GD)	→	6. embryonální oko
---------------------	---	----------------------	---	----------------------------	---	------------------------	---	--------------------------	---	--------------------

GD – den gravidity

Již u embrya starého 22 dnů dochází v ektodermovém neuroepitelu neurálních valů v místě vyvíjejícího se předního mozku k invaginaci povrchu a ke vzniku očních brázdiček (mělkých vkleslin). Při uzávěru neurální trubice se oční brázdičky vyklenou směrem k povrchovému ektodermu a změni se v oční váčky. Stěna očních váčků je jednoduchá, je tvořena jednovrstvným neuroepitelem. Dutiny očních váčků jsou s dutinou předního mozku spojeny stopkou, která se v průběhu vývoje prodlužuje a zužuje. Povrchový ektoderm se v místě kontaktu s očními váčky ztlusťuje a vytváří čočkové plakody (obr. 1.1).

Tyto plakody působí svými produkty na distální konec očního váčku, který se začne oplošťovat a vchlipovat. Tímto procesem se vytváří oční pohárek, který má již stěnu dvojitou a je základem sítnice. V budoucí optické části sítnice se zevní vrstva stěny diferencuje na pigmentový epitel sítnice, vnitřní vrstva stěny ve fotoreceptory, bipolární a gangliové buňky. Mezi oběma vrstvami zůstává intraretinální prostor. Vchlipování očního pohárku pokračuje až do 7. týdne intrauterinního

vývoje. Děje se tak ovšem nestejně, neboť v nazální a dolní části probíhá vchlipování rychleji. Tím se na okraji očního pohárku vytváří stranově symetrický



Obr. 1.1 Vývoj oka (upraveno podle <https://evolutionunderthemicroscope.com/eyes01.html>)

1 listu sítnice se stopkou. Tímto spojem následně vstupuje do oka arteria hyaloidea a vystupuje zrakový nerv. V 7. týdnu vývoje vzniká embryonální oko, ve kterém bude i nadále probíhat diferenciací očních tkání. Celý vývoj oka je iniciován kontrolním genem *PAX6*.

1.1 Vývoj jednotlivých struktur oka

1.1.1 Vývoj rohovky

Vývoj rohovky je vícestupňový proces, který zahrnuje buněčné interakce mezi jednotlivými tkáněmi pocházejícími z povrchového ektodermu, neuroektodermu a z neurální lišty (tab. 1.2).

Tab. 1.2 Vývoj jednotlivých struktur oka ze zárodečných listů

Neuroektoderm	sítnice
	epitelová výstelka ciliárního tělíska a duhovky
	musculus dilatator pupillae
	zrakový nerv
Povrchový ektoderm	čočka
	epitel rohovky
	epitel spojivky
	slzný aparát
	pokožka víček
Neurální lišta	bělma
	cévnatka
	endotelová výstelka očních cév
	Bowmanova membrána a stroma rohovky
	Descemetova membrána a endotel rohovky
	stroma duhovky a musculus sphincter pupillae
	musculus ciliaris
	závěsný aparát čočky
	sklivec
	pojivová tkáň a kostěná část očníce
Mezoderm	extraokulární svaly

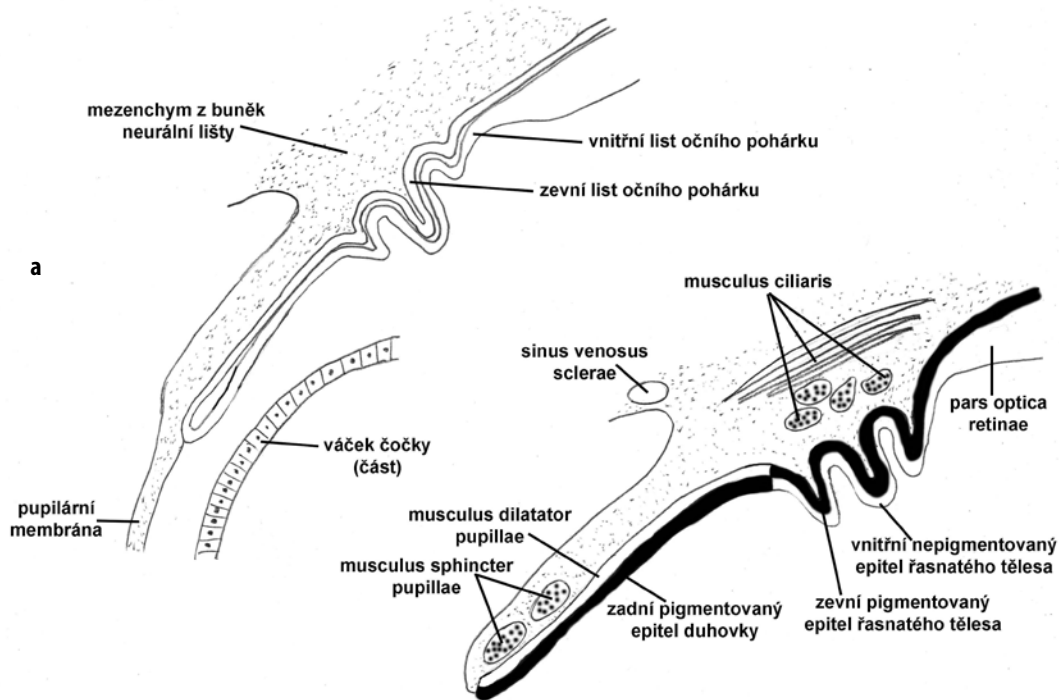
Bilaterální buněčnou interakcí mezi neuroektodermem očního vřetku a kranálními povrchovým ektodermem vzniká z povrchového ektodermu epitel rohovky a ostatní epitelové buňky povrchu oka. Interakce mezi buňkami uzavírající se neurální trubice a přilehlého ek-

todermu vede k vývoji buněk neurální lišty. Tyto multipotentní buňky mají vysoký migrační potenciál. Stěhují se po základu nitrooční čočky mezi ni a vznikající epitel a diferencují se v rohovkový endotel a mezenchymové buňky, jež jsou základem stromálních keratocytů. Tímto procesem zároveň dochází k oddělení základu čočky. Mezi čočkou a tvořící se rohovkou postupně vznikne přední komora oka. Stromální keratocyty tvoří elastická a kolagenní vlákna stromatu rohovky. Pod epitelem rohovky se tato vlákna zahušťují v Bowmanovu membránu, která je diferencovatelná ve 4. měsíci intrauterinního vývoje. Descemetova membrána je patrná až v 6. měsíci intrauterinního vývoje. Tato membrána je produktem endotelových buněk. Endotel vytváří ve 12. až 16. týdnu vývoje (4.–5. měsíci) zonulae occludentes, těsné spoje nepropouštějící komorový obsah do rohovky. Prostor přední komory se prohlubuje začátkem 7. týdne vývoje růstem očního pohárku dopředu a zanořováním základu nitrooční čočky. Zadní část přední komory se ohraničuje vaskularizovanou pupilární membránou a duhovkou. Senzitivní nervová vlákna, která intenzivně inervují rohovkové stroma, pocházejí z trigeminálního ganglia.

1.1.2 Vývoj duhovky, řasnatého tělíska a zornice

Duhovka se vyvíjí ve druhé polovině 4. měsíce intrauterinního vývoje. Dva listy očního pohárku umožňují v přední části vznik pars caeca retinae. Ta vytváří dvě zadní vrstvy duhovky a dva epitelové listy řasnatého tělíska. V oblasti duhovky se zevní vrstva mění ve speciální pigmentovaný myoepitel a stává se z ní musculus dilatator pupillae. Vnitřní vrstva je rovněž pigmentovaná. V oblasti řasnatého tělíska je pigmentovaný jen zevní list pars caeca retinae. Vnitřní epitel řasnatého tělíska je nepigmentovaný. Z předního okraje očního pohárku vrůstá od ekvátoru čočky do centrálních předních částí pohárku mezenchym neurální lišty, čímž vytváří mezenchymální základ stromatu duhovky. Přední část duhovky má tedy základ v mezenchymu, zadní část duhovky potom v neuroepitelu (obr. 1.2).

V 5. měsíci intrauterinního vývoje duhovka utváří úzký pás schovaný za limbem. Oko tak působí dojemem aniridie. Teprve po narození se plně dokončí vývoj přední části duhovky současně s její pigmentací. Musculus sphincter pupillae se vyvíjí z mezenchymu neurální lišty. Plně je funkční od 4. měsíce. Musculus dilatator pupillae se začíná vyvíjet až od 6. měsíce z buněk předního listu pars caeca retinae, jak je popsáno výše. Buňky obou svalů mají tedy neuroektodermální



Obr. 1.2 Vývoj duhovky a řasnatého tělíska: a) 15 týdnů, b) novorozenec.

původ. Vaskularizace duhovky se od 6. týdne gravidity vytváří z hyaloidního systému jako membrana vasculosa a od 12. týdne vývoje se z ciliárních arterií a velkého duhovkového cévního kruhu vyvíjí radiálně uspořádané duhovkové cévy, pocházející z mezenchymu, stejně jako cévní větve pro řasnaté tělísko.

Řasnaté tělísko se začíná formovat od 13. týdne vývoje, kdy se přední část očního pohárku začíná řasit. Tyto záhyby tvoří ciliární výběžky řasnatého tělíska, které se prodlužují a dosahují ekvátoru čočky v 16. týdnu vývoje. Z povrchových buněk ciliárních výběžků se od 20. týdne vývoje utváří závěsný aparát čočky. Ve 20. týdnu se také zvětšuje stroma řasnatého tělíska a z mezenchymu neurální lišty se vyvíjí ciliární sval. Jeho součástí je Brückeův meridionální sval (zabývá se uvolněním akomodace a vyvíjí se v 5. měsíci) a Müllerův koncentrický sval (zabývá se akomodací a diferencuje se až v období 6. měsíce intrauterinního vývoje). V posledním trimestru gravidity se duhovka a řasnaté tělísko posouvají dozadu na úroveň sklerální ostruhy. Tento posun souvisí s prohlubováním přední komory a vytvářením iridokorneálního úhlu.

Ukončení proliferace mezenchymu z okrajů přední části očního pohárku determinuje i rozsah zornice. Reakce zornice na světlo je vázaná na vývoj sfinkteru zor-

nice. Poprvé se objevuje v 30. týdnu. Rozměr zornice se ustálí na hodnotě v rozmezí 1,8 mm až 5,4 mm.

1.1.3 Vývoj iridokorneálního úhlu

Vložením mezenchymální tkáně mezi okraj očního pohárku a základ rohovky se skléróu dochází k vytvoření tkáně iridokorneálního úhlu. Iridokorneální úhel prochází třemi fázemi vývoje. První fáze začíná v 15. týdnu vývoje, kdy se diferencuje přední mezenchym na korneosklérální a iridociliární oblast. V druhé fázi, ve 27. týdnu vývoje, dochází k separaci mezenchymu na ciliární sval, výběžky řasnatého tělíska a Schlemmův kanál. Třetí fáze zahrnuje růst rohovky, trámčiny a ústup endotelu rohovky z recesu iridokorneálního úhlu, což postupně pokračuje do narození. Diferencovaný růst přední části oka zejména v posledním trimestru gravidity ústí do posunu kořene duhovky, řasnatého tělíska a recesu iridokorneálního úhlu dozadu s cílem otevření trabekulárních odtokových cest. Odtok nitrooční tekutiny a počátky její filtrace sahají do 5. měsíce intrauterinního vývoje. Nitrooční tekutina je za normálních podmínek hypertonická. Na mechanismu tvorby nitrooční tekutiny se podílí dva procesy. Jedná se o pa-

1 sivní ultrafiltraci krevní plazmy z kapilár do stromatu výběžků ciliárního tělíska a následnou aktivní sekreci komorové tekutiny pomocí epitelu ciliárního tělíska do zadní komory.

1.1.4 Vývoj pupilární membrány

Pupilární membrána je jemná, cévami propletená blanka, která se rozprostírá na přední ploše čočky a současně překrývá budoucí zornici. Spolu s hyaloidním systémem se membrána podílí na výživě oka v intrauterinním stadiu života. Její cévní pleteně se utvářejí ze zadních dlouhých ciliárních arterií. Formování pupilární membrány se odehrává v období vzniku endotelu rohovky. Vychází z mezenchymové tkáně, která se začíná posouvat po tkáni duhovky směrem dozadu a upíná se na periferním okraji musculus sphincter pupillae. Před narozením dítěte pupilární membrána zaniká. Regrese začíná v 5. měsíci intrauterinního vývoje, ale nemusí být vždy úplná. Při vyšetření předního segmentu oka je potom patrná jako perzistentní pupilární membrána v zornici.

1.1.5 Vývoj čočky

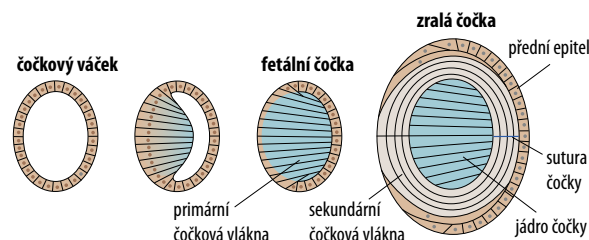
Formování nitrooční čočky začíná ve 4. týdnu vývoje zesílením povrchového ektodermu do podoby čočkové plakody. Čočková plakoda se následně invaginuje v čočkovou jamku (obr. 1.1) a během 5. týdne se odděluje od povrchového ektodermu jako čočkový váček. Čočková plakoda a oční pohárek jsou na začátku spojené pevnou adhezí, která se jen pomalu uvolňuje, aby se zabezpečila centrální poloha čočky v optické ose oka. Tento proces separace začíná v 5. týdnu vývoje. Geny odpovědné za vývoj čočky jsou *PAX 6*, *PITX 3*, *MAF* a *SOX*. Čočkový váček je zprvu dutý a lemovaný jednou vrstvou epitelu (obr. 1.3). S postupnou invaginací čoč-

kového váčku se v něm tvoří velká centrální dutina. Navenek je obalený bazální membránou, z které se vyvine budoucí pouzdro. Elongací epitelálních buněk v zadní části váčku vznikají primární čočková vlákna. Postupně utváří embryonální jádro čočky. Čočková vlákna se dále zmnožují, objem čočky se zvyšuje a celá buněčná stavba čočky se přemění v čočková vlákna. Pouze v přední části a při ekvátoru zůstávají kubické buňky. Ty vykazují mitotickou aktivitu s tvorbou sekundárních čočkových kortikálních vláken do konce života. Ve fetálním období se tato sekundární čočková vlákna spolupodílí na vzniku fetálního čočkového jádra. Sekundární čočková vlákna probíhají cirkulárně dopředu a dozadu, přičemž se spojují v Y-sutury v přímém postavení vpředu a opačném Y tvaru vzadu. Při narození se celá čočka skládá z embryonálního i fetálního jádra a z nepatrné vrstvy kůry, která se výrazně zvětšuje až postnatálně. Pouzdro se tvoří jako produkt sekrece epitelových buněk ve 2. měsíci intrauterinního vývoje.

1.1.6 Vývoj sklivce a cévního systému

Vývoj sklivce probíhá, stejně jako vývoj řasnatého tělíska, ve třech vývojových fázích. Nejprve vzniká primární sklivec (arteria hyaloidea), následně sekundární (definitivní) sklivec a terciární sklivec (zonula). Jak již bylo řečeno výše, přes choroidální štěrbinu vznikajícího očního pohárku vstupuje do oka vaskularizovaný mezenchym a postupně vyplňuje sklivcový prostor a vytváří vláknitou síť (syncytium). Postupně se ustanoví přírodní arteria hyaloidea a kapilární síť. V 6. týdnu vývoje se čočka od sklivce izoluje a je celá obalena ve vaskulární membráně hyaloidního systému, který tvoří základ primárního sklivce. Jeho strukturu tvoří mezenchymální buňky, kolagenový fibrilární materiál, hyaloidní cévy a makrofágy. Arteria hyaloidea, větev primitivní arteria ophthalmica, se začíná vyvíjet v oční stopce ve 4. týdnu. Za zadní plochou čočky se rozvětňuje. Větvě a. hyaloidea anastomozují s anulárními větvemi pupilární membrány. Tato fibrovaskulární spleť obklopuje čočku a tvoří se tunica vasculosa lentis. Postupně se zvětšováním sklivcové dutiny nabývá primární fibrovaskulární sklivec vějířovité struktury. V oblasti ekvátoru čočky se vytváří prstenec hyaloidokapsulárního ligamenta. Po 12. týdnu hyaloidní systém postupně regreduje a kompletně mizí v 7. měsíci intrauterinního vývoje.

Po uzavření choroidální štěrbinu začíná sítnice produkovat sekundární sklivec. Skládá se z jemných vláken uspořádaných paralelně se sítnicí a z gelové mat-



Obr. 1.3 Vývoj čočky (upraveno podle <https://evolutionunderthemicroscope.com/eyes02.html>)

rix secernované z hyalocytů. Postupně vyplňuje celou sklivcovou dutinu mimo centrální část mezi papilou a čočkou. Poruchy resorpce primárního sklivce mají za následek vznik kongenitální katarakty, pupilární a vaskulární membrány.

Terciární sklivce a závěsný aparát se začíná vyvíjet ve 4. měsíci v okamžiku, kdy sekundární sklivce vyplňuje 70 % sklivcové dutiny a primární sklivce je zatlačený do centrální oblasti mezi papilou a čočkou. Terciární sklivce představuje akumulaci kolagenových fibril mezi ekvátorem čočky a očním pohárkem, tzv. Drualtův marginální svazek. Je prekurzorem závěsného aparátu čočky a baze sklivce.

1.1.7 Vývoj cévnatky a skléry

Cévnatka a skléra pochází z mezenchymální tkáně neurální lišty. Přední část skléry se vyvíjí kondenzací mezenchymální tkáně jako pokračování rohovky. Ekvátoru dosáhne přibližně v 8. týdnu vývoje a zrakového nervu ve 14. týdnu. O tvaru a velikosti bulbu však rozhoduje vývoj sítnice, nikoli skléry. Zpočátku skléra zasahuje až za oblast, kde se vytváří základy řasnatého tělíska. Postupně se však rohovka posouvá směrem dopředu a s ní se rozšiřuje i skléra. Elastická vlákna jsou součástí skléry až od 3. měsíce intrauterinního vývoje. Ze stejného materiálu jako skléra vzniká i Tenonova membrána. Plně vyvinutá je skléra až v 5. měsíci.

Primitivní vaskulatura cévnatky se objevuje jako plexus endotelem vystlaných prostor v těsné blízkosti vnějšího listu očního pohárku ve 2. měsíci intrauterinního vývoje. Ve 3. měsíci se spojí se zadními krátkými ciliárními arteriemi. Postupně vytvoří anastomózy s dlouhými ciliárními arteriemi. Všechny tři vrstvy (suprachorioidea, stroma, choriocapillaris) má cévnatka v 5. měsíci. V 7. měsíci pronikají do cévnatky pigmentové buňky.

1.1.8 Vývoj sítnice

Základem sítnice je dvojvrstevný oční pohárek. V oblasti pars optica retinae se vnější list neuroektodermových buněk přemění na pigmentový epitel sítnice a vnitřní list na její senzorkou část. Invaginace očního váčku způsobuje, že vrcholy buněk senzorké sítnice jsou otočené směrem k pigmentovým buňkám. Primitivní pigmentová buňka epitelu sítnice je cylindrická, po 4. týdnu vývoje mění tvar na kubický s obsahem pigmentu. Ve 4. měsíci nabývají pigmentové buňky he-

xagonální tvar s mikrokly, které jsou v kontaktu s fotoreceptory. Bruchova membrána se začíná utvářet ve 4.–6. týdnu.

Koncem 4. týdne se vnitřní list očního pohárku diferencuje na vnější (jadernou) vrstvu sítnice a vnitřní (bezejadernou) zónu. Buněčná proliferace se uskutečňuje ve vnější nukleární vrstvě s následnou migrací buněk do vnitřní anukleární zóny. Tímto procesem se vrstvy v 7. týdnu mění ve vnitřní a vnější neuroblastickou vrstvu sítnice, které jsou vzájemně oddělené tzv. Chiewitzovou vrstvou nervových vláken. V 15. týdnu buněčné mitózy ustávají a začínají se tvořit synaptická spojení mezi retinálními neurony. Diferenciace pokračuje z vnitřních do vnějších vrstev sítnice a z centra směrem do její periferie. Vrstva nervových vláken zesiluje a směřuje k zrakovému nervu. Vnější neuroblastická vrstva se přeměňuje v bipolární, amakrinní a horizontální buňky a v 6. měsíci intrauterinního vývoje také ve fotoreceptory. Z fotoreceptorů nejdříve dozrávají čípky, jejich jádra se uspořádávají v řadě blízko vnější limitující membrány. Jádra tyčinek jsou lokalizována více směrem k vnitřním vrstvám. V procesu diferenciace fotoreceptorů plní důležitou úlohu gen guanylátcyklázy 1 na chromosomu 17, při jehož mutaci vzniká porucha vývoje fotoreceptorů s obrazem Leberovy amaurozy.

Makula se diferencuje až od 6. měsíce intrauterinního vývoje. Nejprve je tvořena početnými vrstvami gangliových buněk. Následně se v centru makuly vyvíjejí čípky a v periferii tyčinky. V 7. měsíci se vnitřní vrstva sítnice roztáhnou do stran a vytvoří foveolární depresi. Denzita čípků se zvýší a postupně se jejich tvar elonguje. Při narození obsahuje fovea už jen jednu vrstvu gangliových buněk, jednu vrstvu bipolárních buněk a vnější plexiformní Henleho vrstvu. Přibližně šest měsíců po narození gangliové a bipolární buňky z makuly a fovey zcela vymizí (viz také kap. 2.14).

Cévní zásobení sítnice pochází ze dvou cévních systémů: z cévnatky a z cévního systému arteria centralis retinae. Předpokládá se, že normální embryonální a fetální sítnice je do 4. měsíce intrauterinního vývoje avaskulární. Do té doby je vyživována difúzí z cév cévnatky. Vývoj fotoreceptorů, které jsou největším spotřebitelem kyslíku, indukuje vaskularizaci sítnice. Vaskularizace začíná ve vrstvě nervových vláken v 5. měsíci luminizací solidních pruhů mezenchymálních buněk. Regresí hyaloidního systému se od 4. měsíce vytváří centrální sítnicová arterie, která roste z papily zrakového nervu do periferie sítnice a formuje temporální a nazální arkády. Ekvátoru sítnice dosahuje přibližně v 5. měsíci. Nazální periferie dosahuje v 7. měsíci, tem-

1 porální až při narození. Při narození může být ještě maximální periferie temporální části sítnice fyziologicky avaskulární.

1.1.9 Vývoj zrakového nervu

Zrakový nerv se vyvíjí od 3. týdne vývoje ze spojení rostoucího očního váčku s diencefalem. Oční stopka tvořená neuroektodermem obsahuje od 4. týdne pouze arteria hyaloidea s mezenchymovým obalem. Do prázdného prostoru oční stopky od 6. týdne vrůstají axony gangliových buněk vyvíjející se sítnice. Vyvíjí se primitivní papila s epitelální částí lamina cribrosa. V 5. měsíci doroste i mezenchymální část lamina cribrosa a duřální pochva zrakového nervu. Myelinizace začíná v 7. měsíci v chiasmatu a pokračuje k bulbu, kde se ukončuje v úrovni lamina cribrosa.

1.1.10 Vývoj víček

Oční víčka se vyvíjejí z povrchového ektodermu od 6. týdne vývoje. Z neurální lišty vzniká podkožní struktura víček – tarzus. Svaly víček mají původ v mezodermu. Horní víčko roste z nazálního a temporálního základu, dolní víčko má jen jeden základ. V 9. týdnu vývoje dochází ke spojení horního a dolního víčka. Epitel obou víček splývá a vytváří souvislou vrstvu mezi nimi. Od 3. měsíce intrauterinního vývoje je dobře diferencovaná tarzální ploténka a začíná se vyvíjet lanugo z kožní strany, které přetrvává až do narození. Separace spojených víček začíná v 6. měsíci intrauterinního vývoje od nazální strany. V 7. měsíci se vývoj očních víček včetně jejich struktur ukončuje diferenciací musculus orbicularis na jeho jednotlivé části.

1.1.11 Vývoj okohybných svalů

Okohybné svaly jsou odvozené z paraaxiálního mezodermu hlavových somitomer. Jejich vývoj začíná v 5. týdnu. Koncem 2. měsíce se mezodermální buňky budoucích svalů mění na svalová vlákna. Ve 3. měsíci již svaly vytváří úpony v přední části skléry a v 6. měsíci je vyvinuta Tenonova kapsula. Jako poslední sval se diferencuje musculus levator palpebrae oddělením od musculus rectus bulbi superior v 6. měsíci. Poruchou tohoto procesu dochází k vrozené ptóze s parézou m. rectus superior. Motorické nervy rostou k okohyb-

ným svalům v pořadí: n. oculomotorius, n. abducens a poslední n. trochlearis.

1.1.12 Vývoj slzného aparátu

Slzná žláza se začíná vyvíjet v 8. týdnu vývoje proliferací bazálních epitelálních buněk temporálního horního fornixu spojivky do subepitelálního prostoru. V 5. měsíci vzniká její orbitální a palpebrální část, žláza se postupně luminizuje s tvorbou acinů.

Slzné cesty se tvoří z plných epitelálních provazců, které vrůstají mezi nazální canthus a nosní dutinu v 7. týdnu vývoje. Další epitelální provazec roste směrem z nosní dutiny. Asi ve 3. měsíci nastane fúze, vytvoří se základ ductus nasolacrimalis a horní část slzných cest pokračuje v růstu rozvětvením k oběma očním víčkům. Přibližně ve 4. měsíci se vytvoří základ slzného vaku a slzných kanálků postupnou luminizací epitelových provazců. Luminizace epitelového provazce pravděpodobně vzniká současně na více místech slzných cest. Začíná kolem 16. týdne u nazálního canthu. Slzná punkta se utvářejí jako poslední. Nejkritičtější úsekem ve vývoji distální části slzných cest je oblast ústí nazolakrimálního ductu do dutiny nosní. Jeho otevření do dolního nosního průchodu je ovlivněno dvěma faktory. Postavením dolní skořepky vůči laterální stěně nosní a perforací membrány (Hasnerova řasa) mezi nazolakrimálním duktem a dolním průduchem. Pouze 30–40 % novorozenců má slzné cesty při narození absolutně průchodné. Přestože většina novorozenců nemá při narození slzné cesty plně vyvinuté, nemusí být v prvních třech měsících života přítomny žádné klinické příznaky neprůchodnosti. Epifora se objevuje až s nástupem reflexního slzení, tedy kolem druhého až čtvrtého měsíce věku (viz také kap. 2.5).

Protože ontogenetický vývoj pokračuje i po narození, dojde ve většině případů k perforaci membrány v oblasti Hasnerovy řasy během prvních měsíců života. Spontánnímu zprůchodnění slzných cest napomáhá i postnatální růst lebky novorozence, a to především její maxilární části.

1.1.13 Vývoj spojivky

Tarzální část spojivky se vyvíjí jako součást očních víček od 6. týdne vývoje, její bulbární část je pokračováním povrchového epitelu rohovky, který vzniká od 4. týdne vývoje.

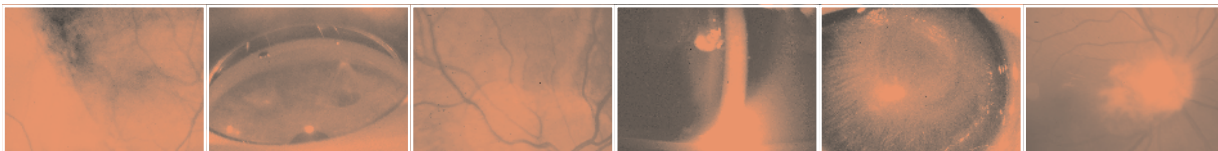
1.1.14 Vývoj očníce

Kostěná část se vyvíjí z mezenchymu neurální lišty a je dobře diferencovaná ve 3. měsíci intrauterinního vývoje. Obsah očníce pochází rovněž z mezenchymu neurální lišty kromě okohybných svalů, jež jsou z paraaxiálního mezodermu (podrobněji v kap. 12).

Literatura

- Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 6. vyd. Elsevier, 2019.
- Gerinec A. Dětská oftalmologie. Bratislava: Osveta, 2005.
- Komínek P, Červenka S, Müllner KJ. Nemoci slzných cest, diagnostika a léčba. Praha: Maxdorf, 2003.
- Kvapilíková K. Anatomie a embryologie oka. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000.
- Sadler TW. Langman's medical embryology. 14. vyd. Wolters Kluwer, 2019.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, et al. Larsen's human embryology. 5. vyd. Elsevier Churchill Livingstone, 2015.
- Trattler W, Kaiser PK, Friedman NJ. Review of ophthalmology. 2. vyd. Londýn: Elsevier, 2004.





Postnatální vývoj oka

Helena Štrofová, Jiří Uhlík, Denisa Darsová

Vývoj oka a zraku nekončí narozením dítěte, ale pokračuje i v postnatálním období až do 6. roku věku. Makula, zraková dráha i okcipitální lalok jsou při narození nezralé a diferenciací probíhá teprve po narození. Při narození je již sítnice spolu s makulární krajinou vyvinuta, přesto nejsou čípky, které se vyvíjejí 12. týden gravidity, ještě zcela diferencovány a uspořádány. Pro tuto nezralost vnímá novorozenec převážně periferii sítnice, tedy světlo a tmu spolu s jednoduchými tvary a kontrastními pruhy. Potvrzuje to výbavný fotomotorický reflex zornice při vyšetření novorozence.

Vývoj makuly s postupnou převahou centrální oblasti sítnice je dokončen v 6. měsíci života. Fotoreceptory však dosahují počtu a funkce jako u dospělého oka až v 11. měsíci. Rovněž teprve po narození, až když je oko stimulováno světlem, začíná myelinizace nervových vláken v korové zrakové oblasti mozku. Nejpozději jsou vytvořeny asociační dráhy mezi oční senzickou a motorickou částí. Z toho důvodu není ještě u novorozence dokonale vyvinuta fixace na světelný vjem. Novorozenec reaguje na světelný zdroj nedokonalé koordinovanými konjugovanými pátracími pohyby očí. Jeho oči bloudí okolo světelného předmětu, aniž se mu podaří na něj zahledět. Fixace se může střídat mezi oběma očima.

Ve 2. měsíci se fixace stává aktivní. Dítě zaujme především pohybující se předměty, ale i obličej. Ačkoli se ještě sledovací a konvergenční pohyby dějí trhaně, objevuje se již krátkodobá binokulární fixace blízkých předmětů. Dítě sleduje předměty souhlasně oběma očima.

Ve 3. měsíci je dítě schopno konvergence a divergence, ve 4. měsíci začíná akomodovat. Dovede intenzivně fixovat svou vlastní ruku. Začíná se rozvíjet fúze obrazu z obou očí. Do 6. měsíce věku se upevňuje binokulární spolupráce, koordinace oko–ruka a fúze. Ke konci 1. roku se binokulární souhra zdokonaluje pomocí chůze, která přispívá k rozvoji prostorového vidění, smyslu pro vzdálenost, velikost a polohu předmětu. Vztah mezi konvergenčí a akomodací je v tomto období pevnější. Sledovací pohyby ve vertikále a horizontále jsou plynulé. Binokulární funkce se ale zdokonalují až do 5. až 6. roku.

Vývoj zrakové ostrosti však není v dokonalé korespondenci s morfologickým vývojem jednotlivých struktur makulární oblasti sítnice ani s vyzráváním dalších oddílů zrakové dráhy. Metodou zrakové preference (preferential looking – viz kap. 22.3.1, s. 601) se zjistilo, že vnímání hloubky prostoru u kojence se mezi 3. a 6. měsícem života rozvíjí rychleji než zraková ostrost, která je kolem 1. roku věku orientačně na úrovni 0,4 Snellenových optotypů podle preferenčního testu. Zraková ostrost dosahuje hodnoty dospělých asi kolem 4.–6. roku věku.

2.1 Bulbus

Objem bulbu novorozence je cca 2,8 cm³. Objem dospělého je 6,8–7,5 cm³. Postupně se navyšuje do 14 let věku. Skléra je celulární, elastická a poddajná. Axiální délka bulbu novorozence je v průměru 16 mm (u do-

spělého odpovídá 24 mm). Nejrychlejší růst je v prvních 24 měsících. Ve věku 6–15 let se snižuje refrakce rohovky a čočky, zvětšuje se hloubka přední komory a objem sklivce.

2.2 Orbita

Objem oční novorozence je cca 10,3 cm³, v prvním roce je kolem 20,6 cm³ (podrobněji viz kap. 12).

2.3 Extraokulární svaly

Okohybné svaly jsou po narození vyvinuté, funkční, ale jejich délka se s věkem prodlužuje. První reflexy, které kontrolují postavení očí, jsou vyvolávány z vestibulárního aparátu, mozečku a šijového svalstva. Jsou to posturální reflexy. Mezi vrozené reflexy patří sevření víček při působení ostrého světla.

Slabé a úzké okohybné svaly novorozence mohutnější a kolem druhého roku věku již prakticky docilují rozměrů svalů dospělých. V souladu s tím se zvětšuje vzdálenost úponu okohybných svalů od limbu. Vývoj svalových funkcí začíná *in utero*, při narození je přítomen optokinetický nystagmus a fixační reflex.

S mírnou exotropií se setkáváme až u 70 % zdravých novorozenců, do dvou měsíců se však vyrovnává (esotropie je vzácnější). Vestibulárně řízené pohyby se vyskytují již před 34. gestačním týdnem. Konjugované horizontální pohyby jsou přítomny při narození. Od 2. měsíce je kojenec schopen sledovat objekty pohybující se v horizontále i vertikále konjugovanými pohyby očí, které se postupně zdokonalují.

Fúzní konvergence je již v 6. měsíci dobře vyvinutá, prokazatelná je i stereopse. Postavení očí v primárním postavení je v 6. měsíci paralelní. Do jednoho roku se binokulární souhra zdokonaluje.

2.4 Palpebrální štěrbin

Oční štěrbin je při narození vertikálně úzká, s horizontální délkou 18 mm. V prvním roce je výška 9 mm, délka asi 20 mm. Mění se na elipsoidní tvar a mívá horizontálně až 30 mm u dospělého.

2.5 Slzné ústrojí

Slzné ústrojí není při narození vyvinuté. Bazální sekrece slz je přítomna při narození a celý život se výrazně nemění, reflexní sekrece začíná zhruba kolem 4. měsíce po narození (novorozenci „pláčou bez slzení“), kvantitativně narůstá cca do 20. roku, potom již reflexní sekrece slz celoživotně klesá. Ductus nasolacrimalis došedného novorozence je již v celé své délce dutý. Často se ovšem vyskytuje membranózní překážka průchodnosti v oblasti Hasnerovy chlopně, která u většiny dětí spontánně perforuje v následujících několika měsících.

2.6 Spojivka

U novorozence má spojivka více epitelálních buněk, je pevnější a hrubší. Fornix novorozence horizontálně měří 18 mm, vertikálně 15 mm, v první dekádě dosahuje horizontálně 25 mm, vertikálně 29 mm. Spojivkový vak je při narození sterilní, od 5. dne obsahuje běžnou mikroflóru.

2.7 Rohovka

Po narození dochází k velkým změnám rohovky stran morfologie i refrakce. Během prvních let života se rohovka zvětšuje, zplošťuje, ztenčuje a její transparence se zvyšuje. Optická mohutnost rohovky se snižuje z 51,2 D u novorozence na průměrně 43 D u dospělého. Horizontální diametr u novorozence je 9–10,5 mm, vertikálně je nepatrně větší.

Průměr rohovky je možné vypočítat podle rovnice:

$$\text{diametr} = 0,0015 \times \text{porodní hmotnost} + 6,3$$

2.8 Duhovka

U bílé rasy je duhovka novorozence světlá – má modré nádechy, ve stromatu duhovky se nachází málo melanocytů. Pigmentový epitel je již s melaninem. Ke změně barvy duhovky dochází kolem 6. měsíce, do 12. měsíce se barva duhovky ustálí.

2.9 Přední komora

Objem přední komory novorozence odpovídá 75 % objemu dospělého. Postupně se komora prohlubuje – u novorozence je hloubka 2 mm, v 15. roce věku 3,5 mm.

2.10 Iridokorneální úhel

Vyvíjí se do 6. roku. Filtrační systém funguje. U novorozence je trávčína transparentní, trabekulum se pigmentuje postupně.

2.11 Pupila

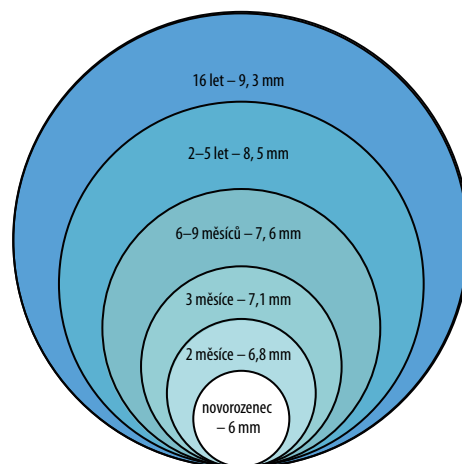
U novorozence je zornice malá, s průměrem 3,6 mm. Za patologické hodnoty se považují průměry pod 1,8 mm nebo nad 5,4 mm. Musculus dilatator pupillae je u novorozence neúplně vyvinutý. Fotoreakce zornice je u novorozence výbavná. Anizokorie u novorozence je maximálně 0,5–1 mm.

2.12 Nitrooční tlak

Názory na normální hodnoty nitroočního tlaku u novorozenců, kojenců a batolat naměřené v celkové anestezii i v bdělém stavu se různí, někteří považují za normu 8–13 mmHg, další akceptují horní limit normy kolem 21 mmHg. Zvýšení nitroočního tlaku u novorozence bývá při zavírání očí, při pláči. Od narození do 5. roku věku se nitrooční tlak zvyšuje zhruba o 1 mmHg za rok. Ve školním věku dosahuje nitrooční tlak hodnot jako u dospělých, normální rozsah nitroočního tlaku nabývá hodnot 10–21 mmHg.

2.13 Čočka

Postnatálně čočka roste z buněk ekvátoru čočky, sekundární čočková vlákna tvoří kortex. Čočka má při narození horizontální průměr 6 mm, v dospělosti se zvyšuje na 9 mm apozicí kortikálních vláken. Růst čočky probíhá po celý život. Optická mohutnost čočky se snižuje z 34,4 D u novorozence na 18,8 D u dospělého (obr. 2.1).



Obr. 2.1 Vývoj průměru lidské čočky (upraveno podle Heinmiller a Levin, 2017)

2.14 Sítnice

Periferní část sítnice je po narození vyvinutá, makula je ale neúplně vytvořená. Vyvíjí se zhruba do 4. roku věku. Počet smyslových buněk je po narození konečný. Čípky mají jinou stavbu než ve zralé podobě. Jsou široké a rozmístěné daleko od sebe. Přesunují se z periferie do makulární krajiny. Naopak buňky bipolární a gangliové oblast fovey opouštějí. Plocha sítnice u novorozence je asi 600 mm², v dospělosti představuje dvojnásobek.

Fáze vývoje makuly:

1. Makulární pigmentace: Nastává po 34. gestačním týdnu, makula má poté tmavočervený vzhled.
2. Anulární prstenec makuly: Jde o cirkulární reflex kolem fovey. Je přítomen v 35. gestačním týdnu, kdy se diferencují gangliové buňky.
3. Diferenciace fovey: Foveolární reflex je projev zralosti makuly. Jde o ztenčení vnější a vnitřní nukleární vrstvy fovey. Objevuje se v 37. gestačním týdnu.
4. Diferenciace čípků: Zraková ostrost se zlepšuje diferenciací čípků ve foveole, redukcí beztyčinkové zóny makuly, vzestupem denzity foveálních čípků.

Kolem 15. měsíce dozrávají vnitřní segmenty čípků, prodlužují se, ztenčují a zvyšuje se jejich denzita.

Cévní oběh sítnice je při narození centrálně kompletní, šířka avaskulární zóny odpovídá šíři dospělého. Ještě několik týdnů po narození nedosahují cévy temporálně až k ora serrata. Choroidální systém je plně funkční již při narození.

2.15 Zrakový nerv, zraková dráha

2

Zrakový nerv a zraková dráha nejsou při narození plně vyvinuté. U novorozence je disk bělavý, zásobený ze Zinnova kruhu zadních krátkých ciliárních arterií. Od 4. měsíce je terč růžový. Předčasně narození mají různou fyziologickou exkavaci a mohou mít nepatrné zbytky hyaloidního embryonálního systému. Myelinizace je do 4. měsíce ukončena.

2.16 Zraková ostrost

Vývoj zrakové ostrosti závisí na vlastnostech optických prostředí oka, zrání makuly, zrakové dráhy a kortexu. U novorozenců, kojenců a batolat se zjišťuje pomocí PL (preferential looking test) a VEP (visually evoked potentials).

Zraková ostrost u novorozence odpovídá orientačně vizu 0,05 na Snellenových optotypech, ve 4. měsíci je 0,1, v 6. měsíci 0,2, v 1. roce 0,4 a kolem 6. roku 1,0 (tab. 2.1).

Tab. 2.1 Vývoj zrakové ostrosti u dítěte (upraveno podle Heinmiller a Levin, 2017:13)

Věk	Podle optokinetického nystagmu	Podle preferenčního testu (Tellerovy karty)	Podle VEP
novorozenec	20/400 (0,05)	20/545–20/200 (0,04–0,1)	20/200–20/100 (0,1–0,2)
2.–3. měsíc	20/400 (0,05)	20/285 (0,07)	20/80 (0,25)
4. měsíc	20/200 (0,1)	20/167 (0,1)	20/80 (0,25)
5.–6. měsíc	20/100 (0,2)	20/120–20/100 (0,17–0,2)	20/40–20/20 (0,5–1,0)
12. měsíc	20/60 (0,3)	20/50 (0,4)	20/20 (1,0)

Věk	Podle Snellenových optotypů
3 roky	0,6–0,8
5 let	0,8–1,0
7–17 let	1,0

2.17 Zorné pole

Zorné pole novorozence nepřesáhne 30°. I zorné pole se postupně zvětšuje, v 1. roce horní zorné pole odpovídá dospělému, dolní zorné pole dosáhne úrovně dospělého až v 10. roce života (obr. 2.2).

2.18 Binokulární vidění, stereopse

Jednoduché binokulární vidění (JBV) je koordinovaná senzomotorická činnost, schopnost mozku spojit separátní obrazy každého oka v jeden prostorový vjem. Je to získaná schopnost, začíná se vyvíjet po narození v souvislosti s dozráváním sítnice a makuly. Pro normální vývoj JBV je nutný fyziologický vývoj oka a jeho okolí, přibližně stejná refrakce očí, centrální – foveolární fixace, normální rozsah zorných polí obou očí, intaktní zraková dráha, správně fungující okohybný aparát a v neposlední řadě neporušená funkce CNS.

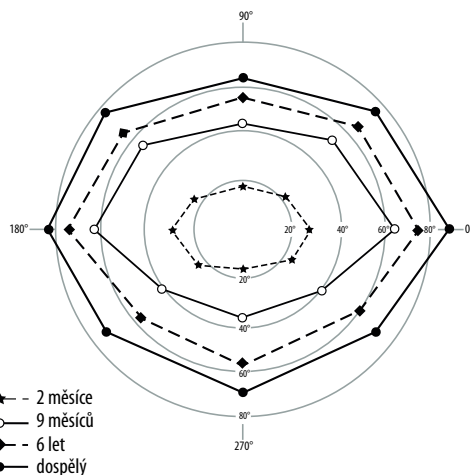
Vývojové stupně JBV:

Simultánní vidění (superpozice): Schopnost vnímat obraz sítnicemi obou očí.

Fúze: Umožňuje dokonalejší spojení obrazu z obou očí do jednoho vjemu.

Stereopse: Schopnost prostorového, hloubkového vnímání. Jde o nejvyšší stupeň JBV.

Fáze S1 – vývoj monokulárního vidění. Zralý novorozenec nemá dokončený vývoj sítnice – přesně makuly, mozkových zrakových korových center ani myelinizaci zrakové dráhy.



Obr. 2.2 Vývoj zorného pole (upraveno podle Zihl a Dutton, 2015)

Po narození je zraková ostrost 0,05, převažuje periferní vidění, novorozenec rozeznává pohyb ruky a diferencuje prsty, je výbavná fotoreakce zornic.

Po narození je přítomen optokinetický nystagmus (vznikající fyziologicky při rychlém střídání obrazů promítajících se na sítnici, směřuje vždy proti směru sledovaného pohybu).

V 5. týdnu je již přítomna foveální fixace, novorozenec se dívá střídavě jedním a druhým okem.

V 2.–3. měsíci nastává rapidní zlepšení zrakové ostrosti. Toto období se nazývá fáze kritické senzitivity vizuálního vývoje (je-li patologická – vzniká deprivční amblyopie a toto porušení vývoje zrakových funkcí dané překážkou stimulace je nevratné).

V 6. měsíci – není-li přítomna centrální fixace a sledovací pohyby, je nutné neurologické vyšetření.

Fáze S2 – vývoj binokulárního vidění. Binokulární kortikální buňky jsou přítomny od narození.

Ve 2. měsíci se již zjišťuje binokulární vidění – kojeneček se začíná dívat oběma očima současně, sleduje obličeje a blízké předměty, navazuje oční kontakt, objevuje se fúze, 3.–6. měsíc stereopse.

Postupně probíhá proces zdokonalení, upevnění a stabilizace jednoduchého binokulárního vidění do 6.–7. roku věku. Strabismus a s ním spojená amblyopie, absence centrální retinální fixace nebo anizometropie vedou k poruše vývoje JBV. Fúze a stereopse chybí při aniseikonii.

Zasáhne-li do vývoje binokulárního vidění a zrakové ostrosti v kritickém období nějaká porucha, normální vývoj se přerušuje a pokračuje dále patologicky. V důsledku korové plasticity vznikají adaptační procesy na novou situaci. Objevuje se šilhání, útlum, tupozrakost, anomální retinální korespondence (viz kap. 9). Citlivost zrakového systému na zrakový podnět a zrakovou zkušenost je jedním z mechanismů adaptace vyvíjejícího se organismu na své okolí. Podstata této korové plasticity však není jasná. Jedná se o schopnost centrálního nervového systému (CNS) adaptovat se podle potřeby na změny a vlivy okolí. Díky korové plasticitě je v dětském věku možná funkční zraková rehabilitace (tab. 2.2).

2.19 Motilita oka

Při narození jsou pohyby sakadované – přerušované, trhavé, ve 3. týdnu se zlepšuje zraková ostrost a objevují se sledovací pohyby. Od 2. měsíce je kojeneček schopen sledovat předměty pohybující se v horizontále

Tab. 2.2 Fyziologický vývoj vidění

Věk	Vývoj vidění, reflexy – rozvoj, upevnění a základní pohyby bulbů
Novorozenec	skotopické vidění a stejnosměrné, konjugované, pátrací pohyby očí – verze, pupilomotorický reflex
2. týden	počátek fotopického vidění
1. měsíc	počátek monokulární periferní fixace, fixační a pohledový reflex
2. měsíc	počátek binokulární periferní fixace, konjugované pohyby – verze
3. měsíc	počátek centrální fixace a protisměrné, diskonjugované pohyby – vergence
4. měsíc	centrální fixace, plná akomodace, akomodačně konvergentní reflex, převaha fotopického vidění
6. měsíc	dokončení vývoje fovey a foveoly, trvalá centrální fixace, počátek fúze
9.–12. měsíc	upevnění binokulárních reflexů
3 roky	upevnění fúzního reflexu
4–6 let	poznání souvislosti prostorového vidění, upevnění binokulárního vidění

skotopické vidění – vidění za šera, je zprostředkováno tyčinkami a slouží k detekci pohybujících se nekontrastních předmětů a změn v prostoru, fotopické vidění – vidění nehybného, vysoce kontrastního předmětu za světla a vnímání barev, fúze – mozek spojuje obrázky obou očí v jeden prostorový vjem, binokulární reflexy – fixační, akomodačně konvergenční a fúzní reflex

i vertikále stejnosměrnými pohyby očí, které se postupně zdokonalují.

Od 3. měsíce sleduje bližší i vzdálenější předměty za pomoci protisměrných pohybů očí.

2.20 Vývoj refrakce

U novorozence bývá refrakce variabilní, nejčastěji hypermetropie i astigmatismus nad 1 D. Postupně se posouvá k emetropii – tzv. emetropizace, neboť se zvyšuje axiální délka bulbu, roste a oplošťuje se rohovka i čočka. Emetropizace se ukončuje mezi 6. až 9. rokem. Převážná většina dětí emetropizuje, u části přetrvává od narození hypermetropie a u některých se objevuje myopie nejčastěji kolem 7 až 10 let, která progreduje během puberty.

2.20.1 Vývoj hypermetropie

2

Hypermetropie je pro dětský věk typická, ale hypermetropie +2 D v 5 letech věku již zřídka klesne v průběhu dalšího růstu oka. Předpokládá se, že nekorigovaná nízká hypermetropie stimuluje vznikem neostrého obrazu na sítnici růst oka do té míry, které nelze dosáhnout geneticky naprogramovaným růstem. Z toho důvodu není preskripce brýlové korekce při jinak fyziologickém očním i celkovém stavu dítěte v tomto věku při nízké hypermetropii indikována.

2.20.2 Vývoj astigmatismu

Až 80 % dětí do 6 let věku má astigmatismus. U většiny dětí má totiž rohovka v horizontálním průměru typicky větší optickou mohutnost než v průměru vertikálním, což vede ke vzniku astigmatismu proti pravidlu. Po 18. měsíci věku však tento vývojový astigmatismus rychle klesá a v šesti letech má 81 % dětí již jen zbytkovou astigmatickou vadu ve výši 0,25 D a menší. Vysokou incidenci astigmatismu proti pravidlu v dětství pravděpodobně ovlivňuje množství faktorů souvisejících s geneticky naprogramovaným vývojem a růstem oka. Malé dětské oko má relativně široký úhel kappa. (Úhel, který svírá optická osa oka s osou pohledovou. Fyziologický je při kladné hodnotě a o velikosti 3°–5° odpovídající 10 pdpt u dospělých a 20 pdpt u novorozenců.) Široký úhel kappa v dětském věku je daný menší axiální délkou dětského bulbu a tím excentricky uloženou makulou temporálně (patologicky u dětí s retinopatií nedonošených). Vývojově se tak měří vyšší osový astigmatismus a může docházet k nadhodnocení výskytu astigmatismu proti pravidlu. Dalším z faktorů ovlivňujících vyšší výskyt astigmatismu proti pravidlu u dětí je tvar dětského oka. Protože je vertikální diametr oka kratší než horizontální, je rovina čočky sklopena horní částí o 2°–3° dopředu, čímž vzniká astigmatismus proti pravidlu. Předpokládá se, že hypermetropický stav oka indukují sklerální tenzi a následnou elongaci bulbu spolu s pozvolnou relaxací zonulárního aparátu a zpomalením růstu nitrooční čočky mohou zpočátku vést k vyššímu náklonu čočky a přechodnému vyššímu výskytu astigmatismu proti pravidlu. Růst a vývoj oka následně umožňuje optimálnější naklonění čočky a pokles astigmatismu proti pravidlu u předškolních dětí. Astigmatismus proti pravidlu může tedy být známkou vývojových změn rozměrů struktur oka. Rozvoj mírného astigmatismu proti pravidlu v dětství může být známkou růstu a vývoje předního segmentu očního. Astigmatismus

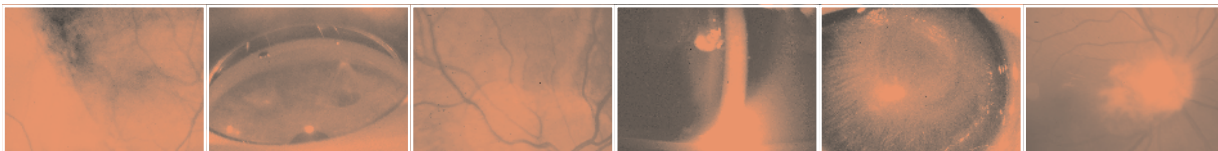
vyšší než 1 D by měl být však vždy řešen brýlovou korekcí tak, aby se zajistil ostrý obraz na sítnici a nedocházelo k rozvoji myopie v dospělosti.

2.20.3 Vývoj myopie

Rizikovými faktory rozvoje myopie v dětském věku jsou: 1. oba rodiče dítěte s myopickou refrakční chybou, 2. index AL/CR ≥ 3 (poměr mezi axiální délkou oka a poloměrem křivosti přední plochy rohovky), 3. esoforie do blízka, 4. exotropie do dálky, 5. insuficience akomodace. Známkou pravděpodobného rozvoje myopie je i malý nárůst astigmatismu proti pravidlu u dětí v raném školním věku.

Literatura

- Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the cornea: structure, function, and development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:7–23.
- Filouš A. Vrozený glaukom, diagnostika a terapie. Praha: Galén, 1998.
- Gerinec A. Dětská oftalmologie. Turany: Osveta, 2005.
- Gwiazda JE, Kenneth GJ, Thorn F. Astigmatismus and the development of myopia in children. *Vision Res.* 2000;40:1019–1026.
- Heinmiller LJ, Levin AV. Normal postnatal ocular development. In: Levin AV, Enzenauer RW. *The eye in pediatric systemic disease.* Springer, 2017:1–23.
- Iribarren R. Crystalline lens and refractive development. *Prog Retin Eye Res.* 2015;47:86–106.
- Khurana AK. Review of ophthalmology. 6th ed. India: Jaypee, 2015:1–6.
- Kuchynka P, a kol. Oční lékařství. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016.
- Lee MH, Kim SD. Normal intraocular pressure of neonates measured with Tono-pen. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2002;43:1212–1216.
- Nelson LB, Olitsky SE. *Harley's pediatric ophthalmology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 6th ed. 2014:57–71.
- Reddy SC, Alias R. Tono-pen measurement of intraocular pressure under topical anaesthesia in full term normal newborns. *Int J Ophthalmol.* 2014;7:92–94. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.01.16
- Scheiman M, Wick B. Clinical management of binocular vision. Heterophoric, accommodative and eye movement disorders. 4th ed. 2008. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Zihl J, Dutton GN. Cerebral visual impairment in children. Springer-Verlag Wien, 2015:22–23.



Nejčastější vývojové vady oka jako celku

Helena Štrofová, Jiří Uhlík

Úvod

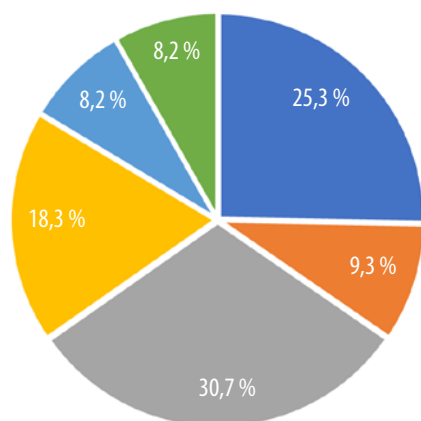
Během ontogeneze se objevují genetické i jiné vlivy, které mohou narušit vývoj bulbu i jednotlivých struktur a dávají vznik vrozeným anomáliím oka. Oko je nejcitlivější na vznik vývojové vady mezi 4.–7. týdnem embryonálního vývoje.

Údaje ÚZIS ČR (Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky; Národní registr reprodukčního zdraví – Vrozené vady oka) z let 2000–2018 ukazují, že nejčastější vrozenou vadou oka je vrozený zákal čočky, který tvořil 28,4 % ze všech vrozených vývojových očních vad u živě narozených. Dalšími čas-

tými vadami jsou vrozené stenózy a striktury slzovodu (14,6 %), mikroftalmie (7,3 %), kolobom duhovky (5,2 %) a vrozený glaukom (3,4 %) (obr. 3.1, tab. 3.1).

Etiologie:

- **dědičná,**
- **okolní vlivy** – mechanické, fyzikální – záření, ultrazvuk, hypoxie, hypotermie, chemické – Li, Se, Mg, Pb, Ta, léky, infekce – viry (herpesviry, rubeola, chřipka), protozoa (toxoplazmóza), poruchy zdraví u matky – nedostatek či nadbytek vitaminů, endokrinní choroby, alkoholismus, imunologické vlivy,
- **multifaktoriální vlivy.**



- Q10 – vrozené vady očních víček, slzného ústrojí a očnice
- Q11 – anoftalmie, makroftalmie, mikroftalmie
- Q12 – vrozené vady čočky
- Q13 – vrozené vady předního segmentu oka
- Q14 – vrozené vady zadního segmentu oka
- Q15 – jiné vrozené vady oka

Obr. 3.1 Vrozené vady oka u živě narozených, kterým byla vrozená vada diagnostikována do 1 roku věku v letech 2000–2018 v ČR

Tab. 3.1 Vrozené vady oka u živě narozených, kterým byla vrozená vada diagnostikována do 1 roku věku v letech 2000–2018 v ČR

Dg. MKN-10	Počet v letech 2000–2018
Q10 – Vrozené vady očních víček, slzného ústrojí a očnice	276
Q100 – Vrozená ptóza	16
Q101 – Vrozené ektropium	1
Q103 – Jiné vrozené vady očního víčka (kolobom víčka, blefarofimóza aj.)	52
Q104 – Chybění nebo ageneze slzného ústrojí	3
Q105 – Vrozená stenóza a striktura slzovodu	159
Q106 – Jiné vrozené vady slzného ústrojí	40
Q107 – Vrozené vady očnice	5
Q11 – Anoftalmie, mikroftalmie a makroftalmie	101
Q110 – Cystický bulbus oční	2
Q111 – Jiná anoftalmie	13
Q112 – Mikroftalmie	80
Q113 – Makroftalmie	6
Q12 – Vrozené vady čočky	336
Q120 – Vrozený zákal čočky	310
Q121 – Vrozené přemístění čočky	5
Q122 – Kolobom čočky	10
Q123 – Vrozená afakie	2
Q128 – Jiné vrozené vady čočky	3
Q129 – Vrozené vady čočky, NS	6
Q13 – Vrozené vady předního segmentu oka	200
Q130 – Kolobom duhovky	57
Q131 – Chybění duhovky (aniridie)	17
Q132 – Jiné vrozené vady duhovky (vrozená anizokorie, korektopie aj.)	45
Q133 – Vrozený zákal rohovky	27
Q134 – Jiné vrozené vady rohovky (mikrokornea, Petersova anomálie aj.)	14
Q138 – Jiné vrozené vady předního segmentu oka (Riegrova anomálie aj.)	23
Q139 – Vrozené vady předního segmentu oka, NS	17
Q14 – Vrozené vady zadního segmentu oka	89
Q140 – Vrozené vady sklivce	14
Q141 – Vrozené vady sítnice	26
Q142 – Vrozené vady disku zrakového nervu (kolobom disku)	20
Q143 – Vrozené vady cévnatky	10
Q148 – Jiné vrozené vady zadního segmentu oka	12
Q149 – Vrozená vada zadního segmentu oka, NS	7
Q15 – Jiné vrozené vady oka	89
Q150 – Vrozený glaukom	37
Q158 – Jiné určené vrozené vady oka	27
Q159 – Vrozené vady oka, NS	25

NS – neklasifikované; Zdroj: ÚZIS ČR – Národní registr reprodukčního zdraví – Vrozené vady

Vady lze dělit podle období, kdy vznikají:

- časné vady v 1.–4. embryonálním týdnu (anoftalmie, synoftalmie, kyklopie, kongenitální odchlípení sítnice, afakie),
- vady vznikající v 5.–8. embryonálním týdnu (kolobom, vrozená katarakta, aniridie, stafylom, mikroftalmie s cystou),
- vady vznikající ve fetálním období – od 9. týdne až do porodu (mikroftalmie, kryptoftalmie, perzistující pupilární membrána, perzistence arteria hyaloidea, kolobom víčka, kongenitální glaukom, persistent fetal vasculature – PFV – a poruchy pigmentace duhovky).

Mikroftalmie

Mikroftalmie je jedna z **nejčastějších vývojových vad**.

Jde o velkou škálu anomálií vzniklých během celého období vývoje oka od založení optického vřetka až po ukončení fetálního růstu.

Etiologie: dědičnost – AD (autosomálně dominantní), AR (autosomálně recesivní), GR (gonosomálně recesivní), prenatální – alkohol, rubeola, součástí syndromů.

Klinický obraz:

- menší orbitální dutina,
- oko je malé, může být malformované,
- extraokulární svaly, slzná žláza i slzné kanálky jsou obvykle přítomné – ale je tam často hypoplazie,
- často hypoplazie zrakového nervu,
- zkrácená víčka,
- úzké palpebrální rýhy (obr. 3.2).

Diagnóza: klinický obraz, palpce očníce, měření rohovkového průměru (u novorozenců norma 9–10,5 mm), UZ (ultrazvuk) – B-scan – ke zhodnocení vnitřních struktur oka, CT (výpočetní tomografie),



Obr. 3.2 Mikroftalmie s kataraktou vlevo

MR (magnetická rezonance) orbit a mozku k určení polohy oka, přítomnosti zrakového nervu, extraokulárních svalů.

Diferenciální diagnostika: mikrokornea, vysoká hypermetropie.

Dělení mikroftalmie: nanoftalmus, prostá a komplexní mikroftalmie.

Nanoftalmus

Má menší bulbus, oční šterbina zúžená. Celá polovina těla je mnohdy neúplně vyvinutá. Častým nálezem je vysoká hypermetropie až +10 D, hypoplazie makuly, primární glaukom s úzkým úhlem, na sítnici tortuózní cévy, disk s obrazem pseudoneuritidy.

Příčina: dědičnost – AD, AR.

Diagnóza: menší průměr rohovky, mělká přední komora na OCT (optická koherenční tomografie), UZ – B-scan.

Léčba: léčba glaukomu.

Prognóza: dobrá při včasné terapii glaukomu.

Prostá mikroftalmie

Menší oko, systémová anomálie (fetální alkoholový syndrom, achondroplazie, myotonická dystrofie, mentální retardace, mukopolysacharidóza VI, mukolipidóza III). Bulbus bývá se střední hypermetropií kolem +7 D. Často bývá sporadická, bilaterální.

Komplexní mikroftalmie

Menší oko, malformace oka (dysgeneze předního segmentu, abnormální čočka, kolobomy, persistent fetal vasculature, retinální dysplazie).

Mikroftalmie s primárním sklivcem

Bývá vždy jednostranná, jde o poruchu involuce hyaloidního systému od 4. měsíce gravidity. Nález bývá variabilní, od reziduí po perzistenci primárního hyperplastického sklivce. Úroveň zrakových funkcí je variabilní.

Léčba: lensektomie a extrakce hyaloidního systému.

Kolobomatózní cysta orbity

Jde o anomálii oka a očníce, varianta mikroftalmie, cystický útvar fixovaný zdola ke stěně bulbu. Vzniká variabilní komplex vrozených anomálií z období uzavírání choroidální šterbiny ve 4.–5. týdnu. Většinou bývá jednostranná.

Klinický obraz: bulbus má často deformovaný tvar i velikost a vyskytuje se různý stupeň mikroftalmie (kolobomy, primární hyperplastický sklivce, sklerokornea). Lokalizace a velikost cysty je variabilní, někdy

cysta vyklenuje dolní víčko, modře prosvítá a dislokuje bulbus nahoru.

Diagnóza: UZ orbity, CT a MR orbity.

Diferenciální diagnostika: encefalokéla, kapilární hemangiom a teratom.

Léčba: závisí na konkrétním nálezu, v některých případech může být z kosmetického hlediska přínosná enukleace a odstranění cysty.

Viz také kapitulu 12.

Anomálie očního bulbu – oční dysgeneze

Anomálie očního bulbu shrnuje tabulka 3.2.

Tab. 3.2 Klasifikace očních dysgenezí (upraveno podle Gerinec, 2005)

Abnormality vyskytující se během vývoje očního váčku
anofthalmie – extrémní mikroftalmie (narušená tvorba očního váčku z prosencefala nebo vývoj začne, ale poté degeneruje)
kyklopie (narušené formování obou očních váčků spojené s určitým stupněm neúplné fúze)
Abnormality založené po ukončeném vývoji očního váčku s poruchou invaginace do očního pohárku různého stupně
aberrace spojené s involucí očního váčku
kongenitální cystický bulbus (kompletní aretace vývoje očního váčku do očního pohárku)
kongenitální odchlípení sítnice (neukončení invaginace očního pohárku)
abnormality spojené s poruchou uzavření choroidální fisury
kolobomy
kolobomatózní cysty orbity (často spojené s mikroftalmií)
obecné poruchy vývoje bulbu zpravidla bez jasné etiologie
mikroftalmie

3.1 Abnormality vyskytující se během vývoje očního váčku

3.1.1 Anofthalmie – extrémní mikroftalmie

Anofthalmie je absence bulbu v orbitě. Vyskytuje se zřídka.

Etiologie: nejčastější příčinou je dědičnost – nejčastěji autosomálně dominantní s variabilní expresivitou. Byla nalezena asociace s polydaktylií, s mediálním rozštěpem tváře s agenezí slzných cest. Je způsobena supresí vývoje optické brázdičky, kompletní supresí

celé přední části neurální trubice a atrofií či degenerací očního váčku.

Dělí se na primární, sekundární a degenerativní.

Primární anofthalmie

Je velmi vzácná a vzniká supresí vývoje optické brázdičky po formaci základu prosencefala u embrya 2 mm velkého na konci 3. týdne vývoje. Bývá oboustranná.

Klinický obraz: orbita je hypoplastická a plochá, adnexa jsou vyvinutá, menší a oční štěrбина je rudimentární. Bulbus se v očnici nenachází. Dutina je vystlána spojivkovým epitelem, slzná žláza je přítomna s menší sekrecí slz. Zrakový nerv je nevyvinutý nebo hypoplastický, stejně tak i okcipitální lalok (obr. 3.3).

Sekundární anofthalmie

Vzniká kompletní supresí celé přední části neurální trubice.

Klinický obraz: chybí bulbus i orbita, je spojena s těžkými abnormalitami mozku a tváře, často neslučitelná se životem.

Degenerativní anofthalmie

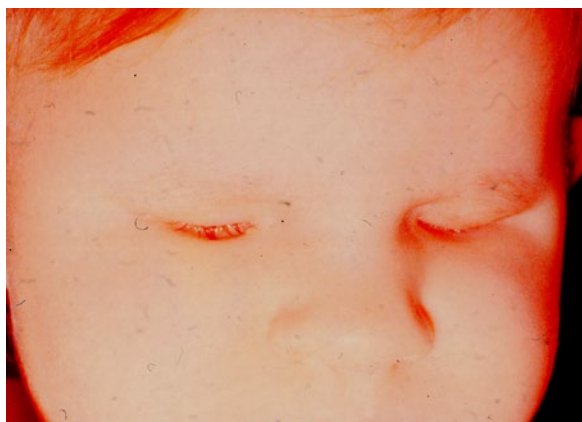
Degenerativní anofthalmie je stav, při němž se optický váček vyvinul, ale poté podlehl destrukci či degeneraci.

Klinický obraz: v orbitě se nachází jen rudiment bulbu s neurálními elementy, dysplastickou sítnicí, s primárním sklivcem, opacitní mikrokorneou a zkalenou čočkou. Může se vyskytovat i cystický bulbus s reziduem zrakového nervu.

Často bývá oboustranná s výraznou asymetrií.

Diagnóza: klinický obraz, UZ – B-scan.

Léčba: lze aplikovat implantáty – silikonové, lipodermální, hydroxyapatitové a porézní polyetylenové – k zamezení hypoplazie orbity. Vzhledem k tomu, že bývá malá i očnice, úzká oční štěrбина a spojivky je



Obr. 3.3 Oboustranná anofthalmie

málo, plastické výkony jsou spojeny s četnými komplikacemi – odhoyování atd. Pokud je malá očnice, doporučuje se nejdříve pracovat na její distenzi a pak při malém bulbu s rudimentem rohovky vkládat oční protězu. To jako stimulace dalšího růstu zpravidla stačí.

3.1.2 Malformace oka, mozku a tváře

Holoprosencefalie

Výskyt jedné mozkové hemisféry.

Anencefalie

V důsledku defektu uzávěru mozkových váček následuje defekt měkkých i tvrdých tkání lebky. Bulbus je obvykle normálního tvaru, ale chybí zrakový nerv a vrstva nervových vláken v sítnici. Tato vada je stoprocentně letální, většina postižených plodů se samovolně potrácí či odumírá intrauterinně. Postnatální přežívání postižených novorozenců je jen krátkodobé. Anencefalie patří mezi tzv. rozštěpové vady neurální trubice.

Encefalokéla

Encefalokéla je neuzavření či otevření neurální trubice, nejčastěji v období 4. embryonálního týdne. Jde o výhřez tkání centrálního nervového systému se současným defektem kostí lebky a kožního krytu. Též je řazen mezi tzv. rozštěpové vady neurální trubice. Encefalokélu lze rozdělit na meningokélu a meningoencefalokélu. Meningokéla: pouze výhřez mozkových plen skrz rozštěp kostěného obalu. Meningoencefalokéla: cystický výhřez mozkových plen s částí mozkové tkáně.

Cefalokélu dělíme dále na přední frontonazální a na zadní sfenoorbitální.

Přední frontonazální cefalokéla

Kostním defektem se vysouvá intrakraniální obsah do podkoží, nejčastěji v oblasti kořene nosu. Je přítomen hypertelorismus (nadměrná vzdálenost očí), palpační nález je elastický a pulzuje. Oko může být dislokováno různým směrem (nejčastěji zevně a dolů), slzné cesty jsou často neprůchodné vlivem mechanického tlaku.

Zadní sfenoorbitální cefalokéla

Defekt sfenoidálních tkání diagnostikovaný výpočetní tomografií. Projevuje se vrozenou protruzí oka s dislokací, s mírnou pulzací a poruchou motility, také strabismem a amblyopií.

Diagnóza: rtg lebky, příp. CT. Nicméně kostní defekt nemusí ani CT odhalit a pak je průkazná pouze histologie.

Léčba: encefalokély se řeší neurochirurgicky.

Viz také kapitulu 12.

Frontonazální dysplazie

Frontonazální dysplazie je tvářová deformace spojená s hypertelorismem.

3.1.3 Kyklopie a synoftalmie

Narušené formování obou očních váček spojené s určitým stupněm neúplné fúze.

Kyklopie

Mediální oko, které vzniklo včasným defektem v separaci očních váček. Obsahuje neukončenou diferenciaci struktury oka jako primární sklivec, dysplastickou retinu, čočkový váček.

Synoftalmie

Jde o formaci dvou inkompletních spojených bulbů. Jsou zde duplikované, ale nedodiferencované struktury oka.

Bývá porušeno rozdělení telencefala na dvě hemisféry s výskytem velké mediální dorzální cysty.

Bývají součástí chromosomálních aberací – trisomie 13, 18, duplikace 3p+, delece 11q-, 18r, 18p-.

3.2 Abnormality během invaginace očního pohárku

3.2.1 Aberace spojené s involucí očního váčku

Kongenitální cystický bulbus

Porucha invaginace a vzniku očního pohárku u embrya dlouhého 2–7 mm.

Kongenitální cystický bulbus je stav, kdy jsou oční tkáně nahrazeny cystickou tkání.

Klinický obraz: očnice je vyplněná cystickou dutinou vytlačující uzavřená víčka shora dopředu. V přední části cysty se nachází tkáň senzorické retiny. Cysta vytlačuje horní víčko, může být jedna velká cysta či s více komorami s anomálním čočkovým váčkem, dysplastickou retinální a gliální tkání. Dále obsahuje rudimenty choroidey, svalů a zrakového nervu.

Diferenciální diagnostika: encefalokéla, kolobomatózní cysta s mikroftalmií a teratom.

Léčba: exstirpace a aspirace cysty.

Kongenitální odchlípení sítnice

Neukončení invaginace očního pohárku koncem 5. týdne.

Stav, kdy dochází k nesplynutí vnitřní a vnější vrstvy očního pohárku, zřetelný nerv se vůbec netvoří.

Klinický obraz: bulbus je mikroftalmický, čočka je často zkalená. Mnohdy bývají přítomné kolobomy a primární sklivec. Amauróza.

3.2.2 Abnormality spojené s poruchou uzavření choroidální fisury v období 5.–8. týdne

Kompletní kolobomy

Kompletní kolobomy zahrnují všechny části choroidální fisury – duhovku, čočku, řasnaté těleso, choroideu, disk zřetelného nervu, sítnici. Častěji bývají bilaterální a vyskytují se také s mikroftalmií.

Parciální kolobomy

Parciální kolobomy představují jen poruchu uzavření menší části choroidální štěrbin.

Etiologie: idiopatická či hereditární – AR, AD, GR či jsou součástí syndromů (např. syndrom CHARGE, Lenzův syndrom, Patauův syndrom aj.).

Kolobomy duhovky

Bývají nejčastěji inferonazálně. Jde o defekt všech vrstev duhovky dole či jen menší zářez do pupily, tzv. Brücknerův kolobom.

Symptom: izolovaně nezpůsobují obtíže, při větším defektu způsobují fotofobii.

Klinický obraz: transluminační defekt, iris bicolor, zornice tvaru slzy (obr. 3.4).

Viz také kapitulu 14.

Kolobomy duhovky, choroidey a řasnatého tělesa

Bývají součástí různých syndromů (syndrom CHARGE, kočičího oka, Lenzův syndrom...).

Uveální kolobomy

Jsou součástí následujících syndromů: **trisomie 13, Lenzův syndrom** – kolobomatózní mikroftalmie, **syndrom CHARGE** – kolobomatózní mikroftalmie, srdeční defekty, mentální retardace, urogenitální a ušní malformace, **Meckelův syndrom** – kolobomatózní mikroftalmie, okcipitální encefalokéla, srdeční a renální defekty, **cat syndrom** – kolobomatózní mikroftalmie, anální atrezie, preaurikulární apendixy, aberace 22. chromosomu, **Rubinsteinův-Taybiho syndrom** – kolobomy, katarakta, ptóza, mentální retardace, malý vzrůst,

krátké prsty, srdeční a renální anomálie, **syndrom karcinomu bazálních buněk** – kolobom duhovky, katarakta, hypertelorismus, névus bazálních buněk.

Kolobomy zonulárního aparátu

Vyskytují se často s kolobomy duhovky a řasnatého tělesa.

Viz také kapitulu 14.2.

Typické kolobomy retiny a choroidey

Vyskytují se v 60 % bilaterálně.



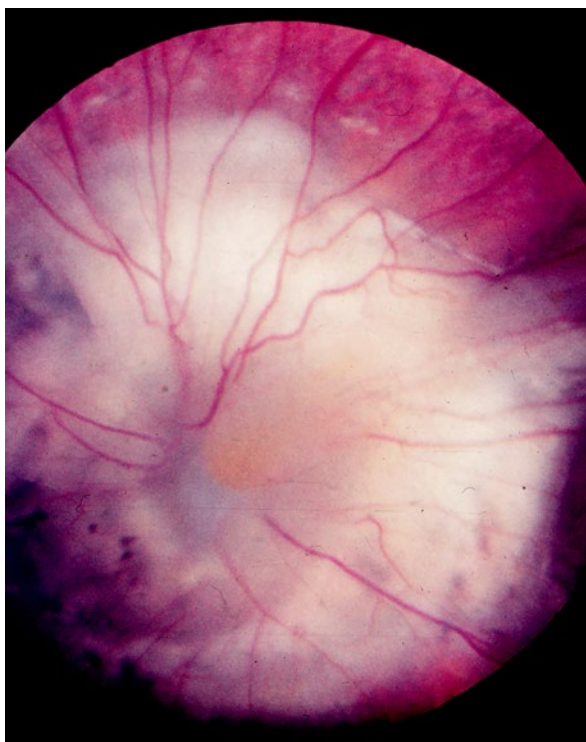
Obr. 3.4 Kolobom duhovky



Obr. 3.5 Kolobom retiny a choroidey



Obr. 3.6 Kolobom disku zrakového nervu



Obr. 3.7 Morning glory syndrom

Klinický obraz: jde o bělavá kolobomatózní místa s bělavou sklerální spodinou a pigmentovým lemem ohraničujícím defekt. Tvar bývá oválný, nejčastěji bývají umístěné dole, zčásti nazálně, tedy v místě původní choroidální fisury. Vaskularizace kolobomu je anomální. Může být přítomen i stafylom. Zrakové funkce odpovídají umístění kolobomu. Mohou být kombinované s kolobomem optiku, řasnatého tělesa a duhovky (obr. 3.5).

Viz také kapitoly 14.3.1 a 17.

Kolobomy disku zrakového nervu

Jde o různý stupeň postižení zrakového nervu. Výskyt může být sporadický i AD, jedno- i oboustranný.

Klinický obraz: terč bývá zvětšený s rozšířenou exkavací disku hlavně dole, kde chybí dolní neuroretinální lem. Kolobom je někdy rozšířený na přilehlou sítnici a choroideu, často ve spojení s mikroftalmií. Při rozsáhlém stupni tvoří kolobom zrakového nervu až retrobulbárně uloženou cystickou dutinu. Zrakové funkce jsou mírně až těžce postižené (obr. 3.6).

Diferenciální diagnostika: atypický kolobom, toxoplazmová chorioretinitida, jamka zrakového nervu, morning glory syndrom (viz také kapitolu 3.5) (obr. 3.7).

Léčba: prevence amblyopie, terapie očních komplikací (katarakty, odchlípení sítnice ad.).

Viz také kapitolu 19.

3.2.3 Obecné poruchy vývoje bulbu zpravidla bez jasné etiologie

Mikroftalmie

Uvedeno výše.

3.3 Dermoidy

3.3.1 Bazální (limbální) dermoid

Viz také kapitolu 13.1.3 (obr. 3.8).

3.3.2 Lipodermoidy (choristomy)

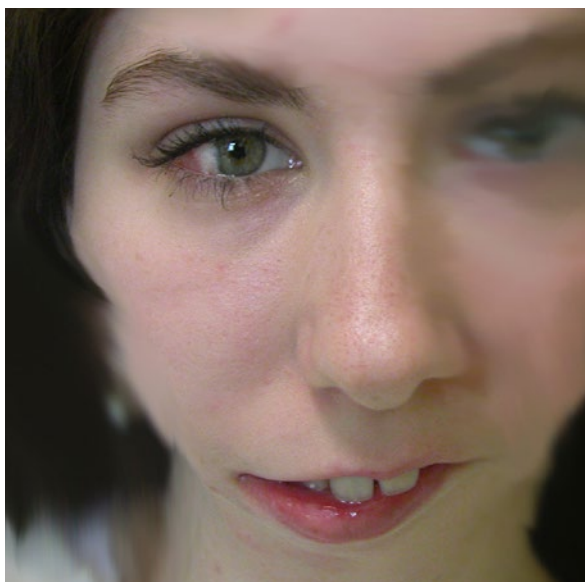
Choristomy tohoto typu se vyskytují samostatně nebo jako součást Goldenharova syndromu (obr. 3.9, obr. 3.10). Viz také kapitolu 11.2.3.



Obr. 3.8 Limbální dermoid



Obr. 3.9 Epibulbární lipodermoid



Obr. 3.10 Goldenharův syndrom

3.4 Dysgeneze předního segmentu oka

Jde o spektrum malformací, které často postihují rohovku, duhovku a čočku. Zahrnují zadní embryotoxon, Axenfeldův-Riegerův syndrom, Petersovu anomálii, Alagillův syndrom, kongenitální ektropium uvey, primární kongenitální glaukom, iridokorneální endoteliální syndrom (ICE), zadní keratokonus, zadní polymorfni dystrofie rohovky, kongenitální hereditární endoteliální dystrofie.

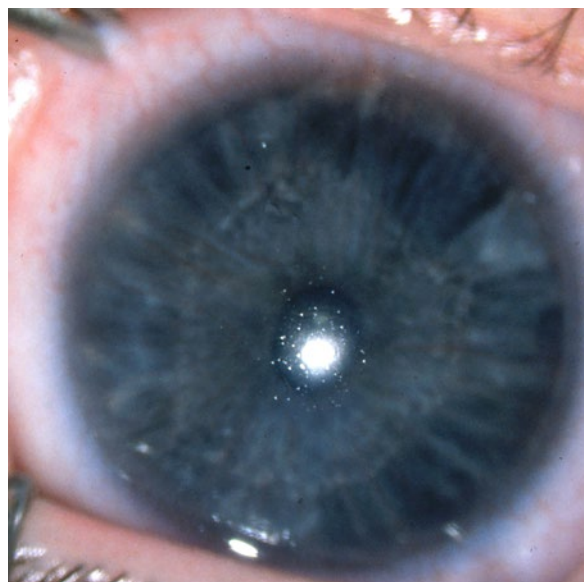
Bývají většinou oboustranné s asymetrickým nálezem. Příčinou je abnormální diferenciací mezenchymálních buněk. Vyskytují se samostatně či se kombinují navzájem i spolu s infantilním glaukomem (syndrom dysgeneze přední komory).

3.4.1 Zadní embryotoxon

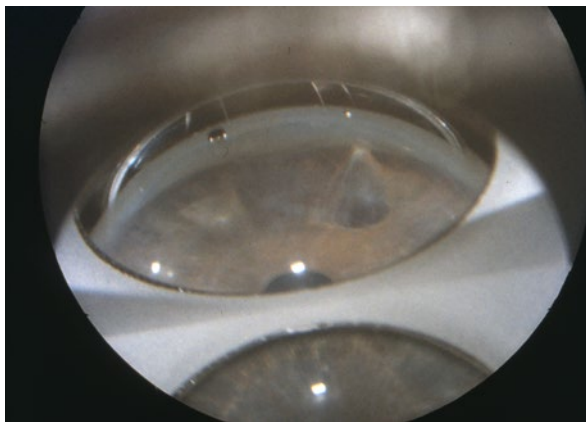
Zadní embryotoxon je označení pro ztlustělou promínující Schwalbeho linii. Často se kombinuje s Alagillovým syndromem (obr. 3.11). Viz také kapitulu 21.16.10.

3.4.2 Axenfeldův-Riegerův syndrom

Viz kapitolu 14.1.5 (obr. 3.12).



Obr. 3.11 Embryotoxon posterius spojený s dysgenézí duhovky



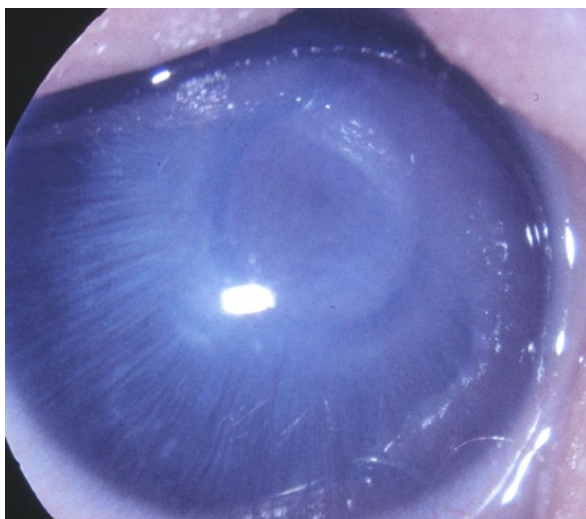
Obr. 3.12 Axenfeldův-Riegerův syndrom (gonioskopie)

3.4.3 Petersova anomálie

Jde o jednostrannou či oboustrannou anomálii, s centrální rohovkovou opacitou s odpovídajícími defekty ve stromatu, Descemetově membráně a endotelu s adhezencemi duhovky nebo čočky. Pokud se vyskytuje s kongenitálním postižením mozku, postižením srdce a kraniofaciálními anomáliemi, jedná se o tzv. Petersův plus syndrom. Viz také kapitulu 13.1.3, s. 246 (obr. 3.13).

3.4.4 Kongenitální ektropium uvey

Vrozené přemístění nebo přetažení zadního pigmentovaného epitelu zornice způsobené kontrakcí myofibro-



Obr. 3.13 Petersova anomálie – centrální leukom rohovky v rámci přední adrence duhovky při decentraci zornice, přední komora je velice mělká

blastů nad papilárním okrajem. Může být součástí Axenfeldova-Riegerova syndromu, ICE, neurofibromatózy aj.

3.4.5 Iridokorneální endoteliální syndrom

Jde o spektrum poruch charakterizovaných edémem rohovky, glaukomem a abnormalitami duhovky (atrofie duhovky, korektopie, polykorie, pigmentové uzlíky na duhovce). ICE je obvykle jednostranný, s převahou u žen, projevující se v rané dospělosti.

Dělíme ho na:

- Chandlerův syndrom,
- esenciální atrofii duhovky,
- Cogan Reese (iris nevus).

3.4.6 Zadní keratokonus

Jedná se o diskrétní centrální vyklenutí zadního povrchu rohovky s jemným zašednutím stromatu. Onemocnění je většinou jednostranné a neprogresivní. Zraková ostrost bývá mírně snížena pro nepravidelný astigmatismus.

Primární kongenitální glaukom viz kapitulu 16. Zadní polymorfní dystrofie rohovky, kongenitální hereditární endoteliální dystrofie viz kapitulu 13.

3.5 Další vývojové vady oka

3.5.1 Vrozené vývojové vady víčka

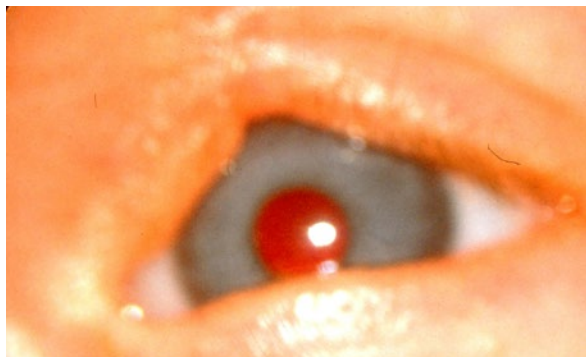
Kolobom víčka: vzácná vada, rozštěp víčka, často spojený s rozštěpy obličeje vznikajícími ve fetálním období, např. po herpetické infekci (viz také kapitulu 10) (obr. 3.14a).

Kongenitální ptóza: dochází k poruše vývoje m. levator palpebrae superioris nebo vznikající poruchou inervace nervus oculomotorius (n. III) (obr. 13.14b).

Kryptoftalmie: vrozená porucha separace obou víček a jejich diferenciací během fetálního vývoje, kůže přechází z čela přes bulbus bez přerušení na tvář. Chybí spojivkový vak, rohovka, řasy (obr. 3.15).

Mezi další vrozené vývojové vady víčka patří epikantus, epiblefaron, euryblefaron, kongenitální ektropium, telekantus, blefarofimóza, ankyloblefaron, distichiaza a retrakce horního víčka.

Vrozené vývojové vady víčka podrobněji viz kapitulu 10.



Obr. 3.14a Kolobom horního víčka



Obr. 13.14b Kongenitální ptóza horního víčka vlevo (archiv MUDr. Heleny Štrofové)



Obr. 3.15 Kompletní kryptoftalmie vlevo a parciální vpravo

3.5.2 Vrozené vývojové vady rohovky

Cornea plana: vzácná vrozená deformace rohovky, rohovky jsou ploché – průměrná keratometrie pod 35 D. Bývá častěji přítomna hypermetropie s astigmatismem.

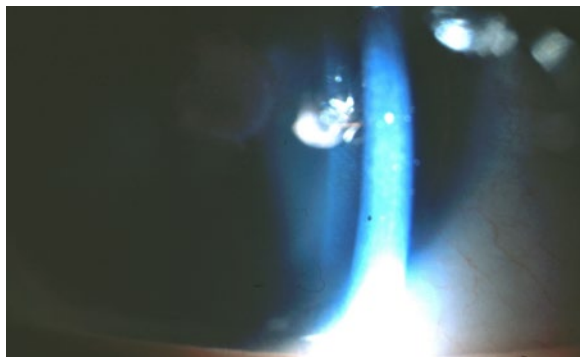
Keratoglobus: globulárně vyklenutá rohovka, celkově ztenčená, s maximem od střední periferie k limbu. Vede k vyšší křivkové a indexové myopii.

Megalokornea: anomálie, kdy průměr rohovky je nad 13 mm (u novorozence nad 12 mm), přední komora je abnormálně hluboká.

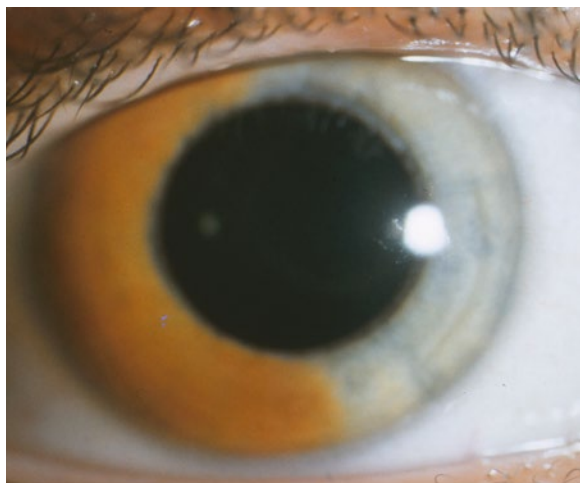
Mikrokornea: průměr rohovky je pod 10 mm, často je součástí dysgeneze předního segmentu.

Sklerokornea: vrozená anomálie oka, ve které se rohovka mísí se sklerou a nemá jasně stanovenou hranici.

Vrozené vývojové vady rohovky podrobněji viz kapitulu 13.



Obr. 3.16 Aniridie



Obr. 3.17 Iris bicolor

3.5.3 Vrozené vývojové vady uvey

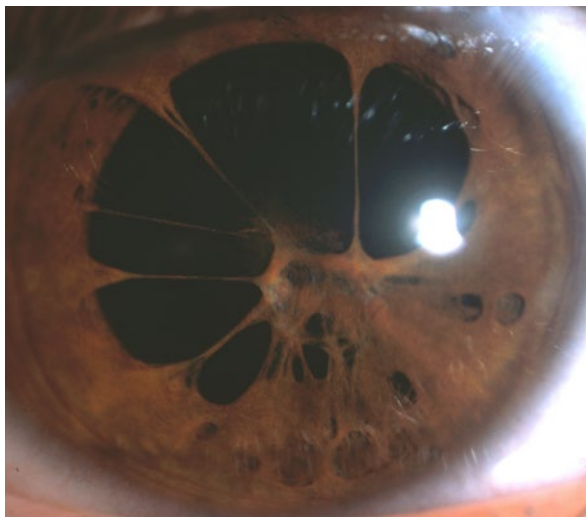
Albinismus: projevuje se nedostatkem pigmentu v organismu. Duhovka má světle modrou barvu, reflex zornice je červený, duhovkou růžově prosvítá. Více viz kapitolu 14.1.8.

Aniridie: často geneticky podmíněné chybění duhovky na podkladě kompletního chybění okraje očního pohárku, chybění je částečné či úplné, vzniká mezi 4.–7. embryonálním týdnem. Afekce se druzí s Wilmsovým tumorem ledviny (obr. 3.16).

Heterochromie duhovky: jedná se o rozdílnou pigmentaci duhovky. Může být klinicky nevýznamná nebo se vyskytuje s jinou oční nemocí. U vrozeného Hornerova syndromu je popisována hypochromatická forma.

Iris bicolor: podmíněna sektorovitou hypoplazií melanocytů, kdy má duhovka tmavší hnědou a světlejší část (modrou či zelenou) (obr. 3.17).

Korektopie: dislokace zornice je často spojena s dislokací čočky a bývá součástí mezodermálních dys-



Obr. 3.18 Perzistence pupilární membrány

genezí. Zornice bývá užší, obleněně reaguje na osvit a mydriatika.

Perzistující pupilární membrána: v nejmírnější formě v podobě drobných pigmentovaných hvězdicovitých útvarů na přední ploše čočky nebo ojedinělých fibrózních vláken upínajících se na přední plochu čočky. Většinou nebrání zrakové percepci. Vznikají často v II. trimestru těhotenství, kdy se nevytvoří otvor v mezenchymu v místě budoucí zornice. Pupilární membrána fyziologicky zaniká ve III. trimestru (obr. 3.18).

Vrozené vývojové vady uvey podrobněji viz kapitolu 14.

3.5.4 Vrozené vývojové vady čočky

Ektopie čočky: vrozený posun čočky z její anatomicky normální polohy (např. u Marfanova syndromu, homocystinurie...).

Kongenitální afakie: chybí základ čočky, porušený je i vývoj přední komory a rohovky. Afakie vzniká v časném embryonálním vývoji.

Kongenitální katarakta: šedavě bílé zkalení čočky vznikající mezi 4.–7. embryonálním týdnem, bývá způsobena např. rubeolou či ionizujícím zářením.

Mikrosférofakie: čočka je menší a kulovitá. Vede ke vzniku refrakčních vad, často bývá subluxována či luxována, neboť je závěsný aparát oslabený.

Přední lentikonus: obvykle oboustranné vyklenutí čočky v předním pólu, např. u Alportova syndromu.

Zadní lentikonus: většinou jednostranné vyklenutí čočky v zadním pólu, často se zákalem čočky.

Kolobom čočky: nepravý kolobom způsobený zploštěním určité části ekvátoru čočky následkem insuficience zonulárního aparátu.

Bývá způsoben traumatem, kongenitálně (poruchy atrofie hyaloidního systému) či hereditárně (počínající stadium Marfanova syndromu, homocystinurie). Jde o náhodný nález, klinicky viditelný při mydriáze. Někdy bývá přítomen myopický astigmatismus pro nepravidelnou sféricitu čočky a vzniká i amblyopie.

Vrozené vývojové vady čočky podrobněji viz kapitolu 15.

3.5.5 Vrozené vývojové vady sklivce, sítnice a terče zrakového nervu

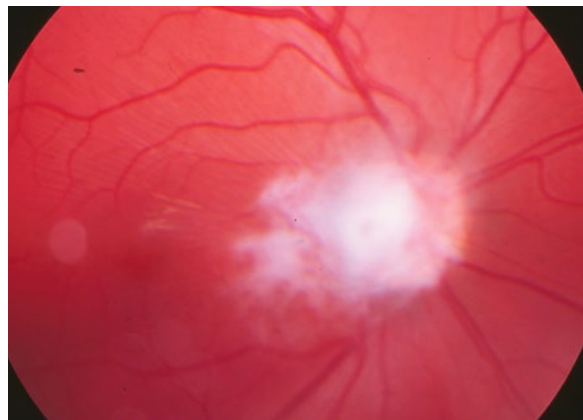
Mikroftalmie s primárním sklivcem: výše.

Persistent fetal vasculature – perzistující fetální vaskulatura (PFV) (dříve perzistující hyperplastický primární sklivce): vzácná anomálie, kdy hustý, bělavý sklivcový pruh vede od terče zrakového nervu k periférii očního pozadí nebo k čočce. V diferenciální diagnostice oboustranných případů Norrie onemocnění. Více viz kapitolu 17.2.

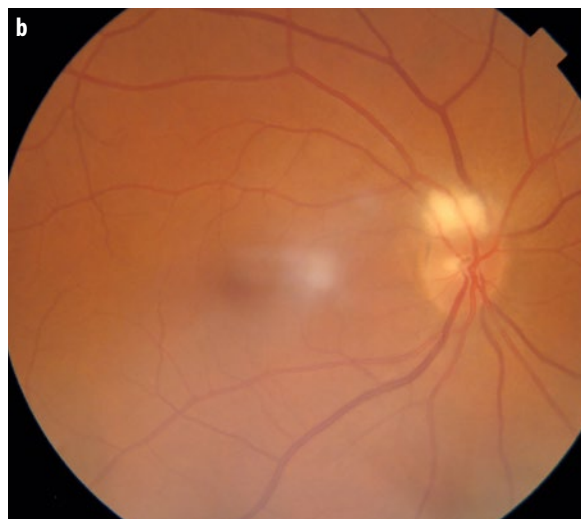
Perzistence a. hyaloidea: vývojová vada vznikající ve fetálním období, přetrvávající volně pohyblivý vazivový pruh mezi optickým diskem a čočkovým pouzdem či nefunkční céva ve sklivci (obr. 3.19). Více viz kapitolu 17.2.

Kongenitální glaukom: vzniká v důsledku anomálie vývoje přední oční komory a resorpce nitrooční tekutiny. Více viz kapitolu 16.

Bergmeisterova papila: perzistence pahýlu a. hyaloidea na terči zrakového nervu prominující do sklivce. Zrak nebývá poškozen.



Obr. 3.19 Perzistence a. hyaloidea a primárního sklivce, Bergmeisterova papila



Obr. 3.20a, b Fibrae medullares (archiv MUDr. Heleny Štrofové)

Epipapilární membrána: perzistence hyaloidního systému, šedobílá blanka na terči zrakového nervu. Zrak nebývá postižen.

Fibrae medullares – anomální myelinizace nervových vláken sítnice, nejčastěji v blízkosti papily (případně z papily vycházející): bílá ložiska obvykle v těsné blízkosti terče zrakového nervu. Většinou nemají vliv na zrakovou ostrost (obr. 3.20a, b).

Handmannova anomálie terče (syndrom morning glory): zvětšená papila s šedobělavou tkání ve středu, sítnicové cévy vystupující z okraje defektu jsou často opouzdřené a radiálně orientované, obraz připomíná květ svačce (angl. morning glory). Centrální zraková ostrost bývá významně snížena.

Hypoplazie papily zrakového nervu: zmenšení papily na 1/3 až 1/2 normálního PD. Navíc je papila lemována žlutavým haló nebo dvojitým prstencem atrofické cévnatky a pigmentového listu. Zraková ostrost bývá snížena.

Tilted disc (inverzní terč): anomálie bilaterální, kdy je horní temporální část terče elevovaná a dolní nazální sektor je posteriorně dislokován. Bývá přítomen i „situs inversus“ retinálních cév, vrozený inferonazální konus, ztenčení retinálního pigmentového epitelu (RPE) a choroidey inferonazálně a bitemporální hemianopsie. Často je přítomna myopie nebo myopický astigmatismus šikmý nebo astigmatismus proti pravidlu.

Jamka na terči zrakového nervu: vzácná anomálie, kráterovitě prohloubení uložené při temporálním okraji terče. Asi u třetiny pacientů se v průběhu života (většinou až ve 2.–3. decenniu) vyskytne serózní odchlípení sítnice v makule s cystoidní degenerací, trvale a významně snižující zrakovou ostrost.

Megalopapila: anomálně větší terč zrakového nervu. Přítomna bývá emetropie či mírná myopie. Zraková ostrost a zorné pole nebývají vážněji poškozeny.

Vrozené anomálie terče zrakového nervu více viz kapitolu 19.

Další vrozené vývojové vady naleznete v příslušných kapitolách.

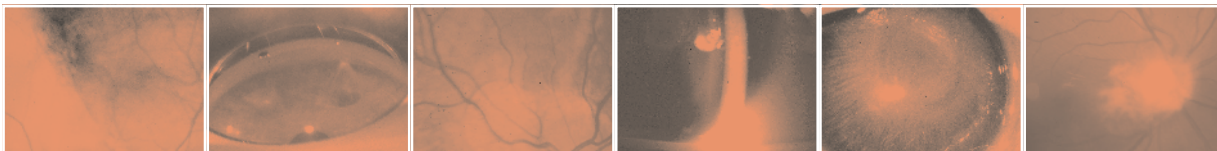
Obrázky poskytl MUDr. Jan Krásný, Oční klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha.

Literatura

- Aronowitz PB, Judge JK. Coloboma of the optic disc and retina. *J Gen Intern Med.* 2017;32:1160.
- Bowling B, Kanski JJ. Kanski clinical ophthalmology: a systematic approach. Edinburgh: Elsevier, 2016:72–78.
- Diallo S, Bakayoko S, Coulibaly B, et al. Bilateral chorioretinian colobome: about a case. *Pan Afr Med J.* 2018;30:261.
- Gerinec A. Dětská oftalmologie. Turany: Osveta, 2005:592 s.
- Gittens A, Gedrich M, Khandelwal M, et al. Isolated presentation of congenital microphthalmia on fetal MRI. *Radiol Case Rep.* 2019;14:1069–1071.
- Heissigerová J, a kol. Oftalmologie. Pro pregraduální i postgraduální přípravu. Praha: Maxdorf, 2018:15–21 s.
- Kuchynka P, a kol. Oční lékařství. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016.
- Lavrich JB. Abnormalities affecting the eye as a whole. In: Nelson LB. Color atlas and synopsis of clinical ophthalmology – Pediatric ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:2–17.

- Manta Skriapa A, Olsson M, Ek U, et al. Optic disc coloboma in children – prevalence, clinical characteristics and associated morbidity. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:478–485.
- Nayak A, Dave TV, Ali MJ, Tiwari A. Lacrimal drainage system anomalies in microphthalmia, anophthalmia, coloboma complex. *Orbit.* 2019:1–5.
- Nischal KK. Developmental anomalies of the anterior segment. In: Wright KW, Spiegel PH. *Pediatric ophthalmology and strabismus.* Springer, 2002:369–390.
- Rozsival P, et al. *Oční lékařství.* 2., přepracované vydání. Praha: Galén, 2017.
- Vegunta S, Patel BC. Optic nerve coloboma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019 Jun 4.





Genetika v očním lékařství

Peter Rohoň, Alena Šantavá

Úvod

Genetika má v očním lékařství, jako i v jiných odvětvích medicíny, stále významnější postavení. Je zacílena na patogenezi očních nemocí s dědičnou komponentou, způsob jejich přenosu do dalších generací, prognózu, možnosti účinné prevence a zatím okrajově, ale perspektivně i na jejich genovou terapii. Sledování očních onemocnění studiím rozsáhlých rodokmenů (genealogickou analýzou) je mimořádně důležité, protože umožňuje zjistit pravděpodobný typ dědičnosti, možnost přenosu do dalších generací a často identifikovat i genovou podstatu nemoci. Důležitým podkladem pro klinického genetika je co nejpřesnější určení očního postižení. Podle demografických údajů je četnost výskytu dědičných očních chorob odhadována přibližně na 1–2/1000 obyvatel. Rovněž výskyt závažných nemocí oka (v souhrnu i nedědičných) u dětí je poměrně častý (3–4 novorozenci/1000 dětí mají těžkou vrozenou poruchu zraku).

Genetické vlivy a jejich podíl na výskyt onemocnění oka lze s jistou mírou zjednodušení rozdělit následovně:

- postižení se objevuje v několika následujících generacích a lze jednoznačně definovat dědičný přenos (může mít různý stupeň penetrance a expresivity) – multigenerační onemocnění (např. autosomálně dominantní nemoci),
- genetický podíl je zjevný (často i molekulárně definovaný), výskyt je omezený na jedince v jedné generaci (sourozenci) se zřídka přecházející do generace potomků (např. autosomálně recesivní nemoci),
- izolovaný výskyt v rodě.

Cave: Při izolovaném výskytu nemoci v rodě může vzniknout např. *de novo* dominantní mutace s 50% rizikem přenosu do další generace.

Významná část geneticky podmíněných onemocnění patří k nemocem vzácným. Onemocnění je v rámci Evropské unie definováno jako vzácné, pokud postihuje méně než 5 osob z každých 10 000. Počet vzácných očních nemocí se odhaduje na 900 – asi v 80 % vznikají na genetickém podkladě. V roce 2016 byla Evropskou komisí vyhlášena výzva k ustanovení Evropských referenčních sítí pro vzácná onemocnění (ERN – European Reference Networks). Bylo schváleno celkem 24 ERN, jednou z nich byla i Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění oka (ERN-EYE). Má zastoupení i v České republice (Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze).

4.1 Základní principy dědičnosti, vztah k očním onemocněním

Pro přesnější popis geneticky podmíněných chorob je důležité definovat některé vybrané pojmy obecné genetiky. Klasická mendelovská dědičnost v nejužším slova smyslu se pro naše účely bude týkat onemocnění autosomálně či gonosomálně dominantních a recesivních. Onemocnění, která jsou způsobena mutací (přesněji patogenní variantou) jediného genu, označujeme jako **monogenní**. Tyto nemoci popisuje databáze Online

Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Dědičnost monogenních chorob se řídí Mendelovými zákony. Existují určité výjimky z klasických principů mendelovské dědičnosti, lze uvést např. tyto situace:

- mitochondriální dědičnost,
- nestabilita repetitivních sekvencí,
- genomový imprinting,
- mozaicismus,
- multifaktoriální (komplexní) dědičnost.

V krátkosti budou v rámci této podkapitoly uvedeny i informace o vztahu numerických a strukturálních aberací chromosomů ke vzniku, rozvoji a případnému přenosu některých očních nemocí.

4.1.1 Autosomálně dominantní onemocnění (AD)

AD nemoci se dědí jako dominantní znak a postižení jedinci jsou zpravidla heterozygoti (tab. 4.1). V případě homozygotní kombinace mutovaných genů lze očekávat závažný průběh nemoci nebo je tato kombinace letální.

Tab. 4.1 Základní principy autosomálně dominantní dědičnosti

1. Postižení obou pohlaví je stejné.
2. Riziko postižení potomků jedince s onemocněním (heterozygota) je 50 % (za předpokladu početi potomka se zdravým partnerem/partnerkou).
3. Při genealogické analýze lze sledovat **vertikální typ** přenosu (onemocnění se většinou objevuje v každé generaci při úplné penetranci genu a za předpokladu, že nemá fatální průběh před dovršením reprodukčního věku).
4. Projevy nemoci závisí na **penetranci** genu (zda se vůbec nemoc projeví) a taktéž jeho **expresivité** (jaký bude výsledný fenotypový projev).

V souvislosti s AD dědičností je důležité zmínit i možnost, že se zcela zdravým rodičům narodí potomek s AD onemocněním. V této situaci lze předpokládat, že mutace vznikla *de novo* a z pohledu dalšího přenosu je významné, zda tato mutace zhoršuje reprodukční schopnosti nositele nebo zda se nositel reprodukčního věku dožije. Riziko opakování mutace u dalšího potomka souvisí s germinálním mozaicismem. Tento jev znamená, že mutace je obsažena v zárodečné buňce, ze které vznikají gamety. Empiricky je riziko narození dalšího potomka s AD nemocí zdravým rodičům asi 1 %, situace se ale může změnit v případě narození dalšího potomka s postižením – zde lze zvážit

preimplantační genetickou diagnostiku (PGD). K nemocem s AD typem dědičnosti a oftalmologickými projevy patří např.:

- retinitis pigmentosa (některé formy),
- Bestova makulární dystrofie,
- neurofibromatóza typu 1 a typu 2,
- tuberózní skleróza,
- retinoblastom,
- von Hippelova-Lindauova choroba (VHL).

Poznámka: K vaskulárním nádorům sítnice řadíme kapilární hemangiom, který je jednou z nejčastějších a také nejvčasnějších manifestací VHL. Na druhé straně existují i sporadické kapilární hemangiomy bez přítomnosti VHL.

4.1.2 Autosomálně recesivní onemocnění (AR)

AR nemoci se vyskytují vzácně a v menším zastoupení v porovnání s chorobami s AD typem dědičnosti. Manifestují se pouze u jedinců, kteří mají obě alely mutované (alelu zděděnou od matky i od otce – přenašečů nemoci, tab. 4.2). Mluvíme proto o recesivních homozygotech nebo složených (compound) heterozygotech (dvě různé patogenní varianty jednoho genu, každá získaná od jednoho z rodičů). Mezi typické AR nemoci patří většina metabolických chorob (např. fenylketonurie) a taktéž nemoci s vysokou frekvencí zdravých nosičů (např. cystická fibróza, spinální muskulární atrofie). Část geneticky podmíněných převážně

Tab. 4.2 Základní principy autosomálně recesivní dědičnosti

1. Postižení obou pohlaví je stejné.
2. Rodiče jedince s AR onemocněním jsou zpravidla bezpříznakovými přenašeči (heterozygoty) a riziko výskytu nemoci u dalších potomků je 25 %. Všichni potomci jedince s AR onemocněním budou bezpříznakovými přenašeči nemoci (za předpokladu početi potomka se zdravým partnerem/partnerkou s vyloučením přenašečství).
3. Při genealogické analýze lze sledovat **horizontální typ** přenosu (onemocnění může být v několika generacích němé a následně se projeví v jediné linii potomků – sourozenecká linie).
4. Vyšší výskyt AR onemocnění může mít souvislost s příbuzenským vztahem rodičů (konsanguinní vztah).

Poznámka: Narození potomka s AR nemocí u obligatorního bezpříznakového přenašeče a zdravého partnera/partnerky závisí na frekvenci přenašečů v populaci. U populačně častých a klinicky závažných onemocnění se proto přenašečství doporučuje vyšetřit prekoncepčně i u zdravé osoby (bližší informace viz Průběh genetické konzultace, etické aspekty).

AR onemocnění podléhá povinnému novorozeneckému screeningu z těchto základních důvodů:

- Lze odhalit onemocnění u jedince před rozvojem příznaků.
- Je možné zajistit preventivní léčebná opatření.
- Je možné zjistit nosičství genové mutace u rodičů a následně jim a geneticky příbuzným osobám poskytnout genetické poradenství.

AR nemoci se často objeví jako důsledek náhodného svazku dvou zdravých nositelů (heterozygotů), hlavně u nemocí s vysokou frekvencí přenašečství. Jiná situace nastane v případě izolovaných populací nebo skupin osob s vyšší pravděpodobností příbuzenských sňatků z důvodu např. náboženských či sociálních. Míra konsanguinity (lat. consanguinitas, společná krev) je vyjádřena pravděpodobností (koeficientem inbreedingu), že jedinec získal homozygotní kombinaci recesivního znaku od společného předka. Typickým příkladem je Tayova-Sachsova choroba, která se vyskytuje izolovaně u aškenázských Židů. U jiných populací je výskyt této nemoci téměř nulový. Právě u aškenázských Židů je ale dostupný screeningový program zaměřený na vyhledávání přenašečů celého spektra převážně AR nemocí – z oftalmologického pohledu lze zmínit např. retinitis pigmentosa typu 1, 28, 59, 62 nebo Starardtovu nemoc typu 1.

Poznámka: Tayova-Sachsova nemoc patří do skupiny lyzomálních střádavých chorob, které jsou důsledkem poruchy degradace sfingolipidů. Biochemickou poruchou je deficit hexosaminidázy-A s dominantním projevem nemoci v CNS (místa syntézy sfingolipidu GM2-gangliosidu). Onemocnění má fatální průběh – po 3–6 měsících normálního vývoje dochází postupně k progredujícímu poškození mentálních funkcí a postupující slepotě (třešňově červená skvrna retiny, červená fovea centralis). Smrt nastane ve 2–4 letech dítěte.

Mezi časté oftalmologické nemoci s AR typem dědičnosti patří např.:

- retinitis pigmentosa (některé formy),
- Leberova kongenitální amauroza,
- Usherův syndrom, Bardetův-Biedlův syndrom (syndromy s retinitis pigmentosa).

4.1.3 Onemocnění s vazbou na chromosom X (X-vázaná dědičnost, X-linked, XL)

V případě, že je gen lokalizovaný na nehomologní části chromosomu X (příp. Y), definujeme jeho dědičnost

jako gonosomální (pohlavně vázanou). V této situaci dochází k určitým odlišnostem od pravidel dědičnosti určených pro geny lokalizované na autosomech (tab. 4.3 a 4.4). Souhrnně lze upozornit na určitá specifika:

Muži jsou **hemizygoti** pro X-vázané geny nehomologní oblasti, v případě recesivních genů se u nich projevuje tzv. **pseudodominance** (fenotypový projev u jedné recesivní alely při chybění druhého analogického gonosomu X).

U žen je dvojitá genová dávka z gonosomů kompenzována procesem tzv. **inaktivace** nebo **lyonizace** druhého chromosomu X (je to náhodný proces, ke kterému dochází v časných fázích embryonálního vývoje pomocí epigenetických mechanismů; v každé ženské somatické buňce jsou pak aktivní geny buď na maternálním, nebo na paternálním chromosomu X) – druhý chromosom X je heterochromatický a v interfázi se jeví jako Barrovo tělísko.

X-vázaná dědičnost může být recesivní (XR) nebo dominantní (XD), obecně jsou tyto nemoci vzácnější v porovnání s autosomálními.

Gonosomy X a Y vykazují homologii pouze v distálních úsecích dlouhých a krátkých ramen (pseudo-

Tab. 4.3 Základní principy X-vázané dominantní dědičnosti

1. Ženy jsou postiženy přibližně dvakrát častěji než muži.
2. Postižená žena (se zdravým partnerem) přenáší s 50% rizikem onemocnění na své syny i dcery. Postižený muž (se zdravou partnerkou) má všechny syny zdravé a všechny dcery s onemocněním.
3. Při genealogické analýze lze sledovat **vertikální typ** přenosu nemoci.
4. Onemocnění může mít u žen mírnější průběh, pro muže je často letální.

Tab. 4.4 Základní principy X-vázané recesivní dědičnosti

1. Postižení jsou prakticky výhradně muži.
2. Postižený muž přenáší mutovaný gen na všechny dcery (přenašečky, obecně zdravé heterozygotky), všichni jeho synové jsou zdraví (zdědili chromosom Y).
3. Při genealogické analýze lze sledovat výskyt nemoci v každé druhé generaci (**generační přeskok**) – synové heterozygotních žen mají 50% riziko postižení a jejich dcery 50% riziko přenašečství.
4. Onemocnění se může objevit i izolovaně jako důsledek *de novo* mutace.

Poznámka: XR nemoci se u žen vyskytují vzácně – u tzv. manifestních přenašeček (v závislosti na míře lyonizace) nebo u homozygotní konstituce (extrémně vzácně s ohledem na frekvenci výskytu nemoci v populaci).

autosomální oblasti, PAR), kde dochází při meióze ke crossing-overu, tyto oblasti nepodléhají X-inaktivaci a jejich dědičnost se odvozuje od klasických Mendelových pravidel (např. v PAR oblasti Xp i Yp je lokalizován gen *SHOX* – short stature homeobox gene – s klíčovou úlohou ve vývoji skeletu).

Při lokalizaci genů v nehomologní části chromosomu Y dochází k přenosu znaku pouze na jedince mužského pohlaví (tzv. **holandrická dědičnost**) – z klinického hlediska lze zmínit např. mikrolece chromosomu Y v souvislosti se spermiogenezí a možnost přenosu poruchy fertility z otce na syna (při *in vitro* fertilizaci lze v této situaci akceptovat volbu ženského pohlaví se zamezením přenosu poruchy do další mužské generace).

V oftalmologii lze mezi častěji popisované klinické jednotky s X-vázanou dědičností zařadit např.:

- retinitis pigmentosa (některé formy),
- deuteranopii,
- Norrieho chorobu,
- X-vázanou retinoschízu,
- okulární albinismus,
- choroideremii.

Poznámka: Nesyndromová retinitis pigmentosa vykazuje extrémní genetickou heterogenitu. Dědičnost může být autosomálně dominantní, recesivní, s vazbou na chromosom X nebo digenní. Z širokého spektra genů se jeví jako nejčastěji mutovaný gen *RPGR* (Xp11.4).

4.1.4 Mitochondriální dědičnost

Mitochondriální DNA (mtDNA) je uložena v cirkulárním chromosomu a přítomna v buňce v mnoha kopiích (tab. 4.5). Podílí se hlavně na kódování systému oxidativní fosforylace (**OXPHOS**). Po splnutí oocyty a spermie dochází k aktivnímu odstranění mitochondrií otcovského původu, a proto lze v případě přenosu mtDNA do další generace pozorovat dědičnost maternální. Lze ji definovat tak, že charakter mtDNA u potomků je závislý pouze na matce. Mitochondriální dědičnost vykazuje proto významné odlišnosti nejen od Mendelových pravidel, ale vůbec od dědičnosti kódované v nukleární DNA.

K důležitým onemocněním s mitochondriální dědičností a klinicky vázanými oftalmologickými projevy patří např.:

- Leberova atrofie optiku (Leberova hereditární neuropatie optiku),
- Kearnsův-Sayreův syndrom.

Tab. 4.5 Základní principy mitochondriální dědičnosti

1. Při genealogické analýze lze pozorovat výskyt nemoci vázaný na matku a její potomky, jinak řečeno – pouze matka může být přenašečem nemoci podmíněné poškozením mtDNA a tuto změnu přeneše na všechny potomky bez rozdílu pohlaví.
2. Pokud jsou mutací postiženy všechny mitochondrie v buňce (nebo naopak jsou všechny bez mutace), mluvíme o **homoplasmii**, při částečném postižení jde o **heteroplasmii**. Výsledný vliv na fenotyp buňky závisí na:
 - časovém úseku objevení se v průběhu embryogeneze,
 - zásahu do jednotlivých buněčných podtypů/tkání.
3. Ovlivněním systému OXPHOS se mitochondriální nemocí projevují především v tkáních s vysokým energetickým metabolismem (např. CNS).
4. Ne všechny komponenty systému OXPHOS jsou kódovány mtDNA, a proto lze u některých mitochondriálních poruch sledovat mendelovský typ dědičnosti (nemoci kódované nukleární DNA).

U obou nemocí se manifestují nejen oční komplikace, ale také postižení tkání s vysokými energetickými nároky (neurologické příznaky, myopatie a poruchy srdečního rytmu).

4.1.5 Nestabilita repetitivních sekvencí

U genových mutací, které se podílejí na vzniku „klasických“ monogenních chorob, lze předpokládat, že se dědí z generace na generaci v nezměněné formě (mutace jsou stabilní). Při repetitivních sekvencích jde často o opakující se trinukleotidy (ale i tetra-, penta-nukleotidové repetece či repetece s jiným opakujícím se počtem bází), které vykazují dynamický charakter. Dělí se na dvě základní skupiny:

Amplifikace exonu (tzv. polyglutaminové poruchy, triplet CAG) neovlivní transkripci genu, ale vzniklý protein je abnormální (např. Huntingtonova choroba).

Mutace s amplifikací v nekódující oblasti genu (v promotoru nebo v intronu) vede ke změně exprese genu (např. syndrom fragilního chromosomu X, myotonická dystrofie).

Nemoci způsobené nestabilitou repetitivních sekvencí jsou vesměs neurodegenerativní poruchy a mají další specifické charakteristiky, kterými se liší od jiných chorob:

- **Anticipace** (paradox Shermanové) znamená, že projevy nemoci se z generace na generaci zhoršují nebo je jejich nástup včasnější.
- Obecně zvyšující se počet repeticí koreluje se stupněm závažnosti nemoci.

- Amplifikaci a následnou expanzi trinukleotidové repetice ovlivňuje **porucha párování sklouznutím** – během DNA replikace může v dlouhých sekvencích docházet k inzerci až expanzi vedoucí k překročení fyziologického počtu repetit v důsledku vzniku „bublin“ v oblasti dceřiného vlákna DNA při formování replikační vidlice.
- Nosičství **premutace** (podprahového zvýšení počtu repetit u zdravých nosičů) znamená, že u jejich dětí může v důsledku expanze trinukleotidů vzniknout plná mutace s klinickým projevem.
- Pohlaví rodičů ovlivňuje expanzi trinukleotidů:
 - Syndrom fragilního chromosomu X – při přenosu z matky na syna můžeme pozorovat změnu premutace na plnou mutaci.
 - Myotonická dystrofie – má charakter AD nemoci s variabilní expresí (např. babička trpí bilaterální kataraktou → dcera má již slabost obličejového svalstva, ptózu a bilaterální katarakt → u jejího syna se projeví těžká forma kongenitální myotonické dystrofie).
 - Huntingtonova choroba – pozorována expanze počtu trinukleotidů při paternálním přenosu.
- Různý typ kombinace klasické mendelovské dědičnosti (např. X-vázaný, dominantní) a vlastností dynamických mutací.

4.1.6 Genomový imprinting

Je označení situace, kdy je exprese alely závislá na tom, od kterého rodiče byla zděděná. Vlastní exprese je řízená specifickým úsekem DNA označovaným jako imprintingové centrum. Imprinting je reverzibilní epigenetický proces. Onemocnění, která vznikají v důsledku poruchy imprintingu, mají celé spektrum příčin: mikrorodelece, bodové mutace nebo uniparentální disomie (chromosomální pár u potomka pochází od jednoho rodiče). K nejznámějším nemocem vznikajícím poruchou imprintingu, u nichž se setkáváme také s očními projevy, patří syndromy Praderův-Williho, Angelmanův, Beckwithův-Wiedemannův a Silverův-Russellův.

4.1.7 Mozaicismus

Přítomnost dvou a více geneticky odlišných buněčných linií v jednom organismu (tkáni) označujeme jako mozaicismus (pocházejících z jedné zygoty). V zásadě rozlišujeme mozaicismus:

Somatický – postižené buněčné linie jsou přítomny v somatických buňkách jedince a vznikají během života (prenatálně i postnatálně), není zde zvýšené riziko přenosu na potomky – z oftalmologického hlediska je důležitá např. segmentální mozaika u neurofibromatózy typu 1.

Germinální – je spojený s přítomností mutací v zárodečných buňkách a představuje riziko narození potomka s onemocněním zdravým rodičům (viz Autosomálně dominantní dědičnost).

Jako chimerismus označujeme situaci, kdy jsou v organismu přítomny alespoň dvě buněčné linie pocházející z více než jedné zygoty.

4.1.8 Multifaktoriální (komplexní) dědičnost

Na výsledném fenotypu se u polygenní dědičnosti podílí větší počet genů s vlastním malým účinkem. Při vzniku většiny nemocí, které nejsou podmíněny mutacemi jednoho genu (nebo malé skupiny genů), se předpokládá vliv multifaktoriální dědičnosti – interakce genetického pozadí (polygenního systému) a působení vnějšího prostředí. Choroby s multifaktoriální dědičností (např. mnohé kardiovaskulární či psychiatrické) jsou odhaleny s vyšší frekvencí v určitých rodech. Nedomůžeme zde určit jednoznačný „vzorec“ dědičnosti. Pomocí rozsáhlých genomových analýz jsou stanovena typická mutační spektra kandidátních genů, je ale obtížné i s ohledem na další nealelické interakce a environmentální vlivy určit výsledný fenotyp nemoci, její závažnost či nástup klinických projevů. Pokud kandidátní gen(y) neznáme, provádí se celogenomové asociční studie (genome-wide association study, GWAS). Z oftalmologického hlediska je důležité připomenout, že dědičný podíl (multifaktoriální) je zřejmý u některých častých nemocí, např. lze uvést:

- refrakční vady oka,
- strabismus,
- izolovaný glaukom u dospělých,
- věkem podmíněnou makulární degeneraci.

I zde je nutné upozornit, že při širší genealogické analýze můžeme určit rozsáhlé rody s AD typem přenosu některých refrakčních vad oka. Refrakční vady oka jsou i součástí určitých syndromů (např. Marfanův, Sticklerův – myopie). Izolovaný konkomitující strabismus je v dětské populaci relativně častý (polygenní), může být ale součástí mnoha syndromů (viz Chromosomální aberace) nebo je pozorován např. u myotonické dystrofie. U onemocnění, kde předpokládáme

dědičnou komponentu a jejich vznik lze vysvětlit s vysokou pravděpodobností polygenním typem dědičnosti, můžeme vyjádřit empirické riziko opakovaného výskytu u sourozenců a potomků na úrovni 10–15 %.

4.1.9 Chromosomální aberace

Chromosomální aberace lze podle projevu v karyotypu rozdělit do dvou základních skupin – numerické a strukturální, obě skupiny mohou zasahovat autosomy nebo gonosomy (tab. 4.6).

Numerické aberace vznikají z důvodu nerovnoměrného rozdělení chromatid nebo chromosomů do dceřiných buněk v průběhu mitózy nebo meiózy. Rozlišujeme:

- **aneuploidie** – změna počtu chromosomů v jedné haploidní sadě (nejčastěji vznikají nondisjunkcí, poruchou oddělení homologních chromosomů nebo sesterských chromatid),
- **trisomie** – jeden nadpočetný chromosom,
- **monosomie** – ztráta jednoho chromosomu,
- **polyploidie** – při zmnožení celé haploidní sady (nejčastěji vznikají poruchou zracího dělení gamet).

Strukturální aberace vznikají z důvodu porušení kontinuity chromosomů buď spontánně, nebo indukovaně působením mutagenních vlivů. Při chromosomovém (chromatidovém) zlomu se volné konce DNA na základě komplementarity terminálníchází opětovně spojí. Obecně rozděluje strukturální aberace na:

- **balancované** (bez ztráty nebo nadpočetného genetického materiálu, obvykle bez fenotypového projevu u nositele – pokud nedochází k poškození důležitého funkčního genu),
- **nebalancované** (chybění nebo nadpočetný genetický materiál se závažnými klinickými důsledky).

I přítomnost balancované translokace představuje hrozbu pro potomky, protože v průběhu vzniku gamet může docházet k nerovnoměrnému rozdělení genetického materiálu se vznikem nebalancované chromosomální aberace. Z oftalmologického pohledu (tab. 4.7) jsou nejvýznamnější nebalancované translokace charakteru delecí (ztráty části chromosomu). Delece můžeme v zásadě rozdělit na terminální (jediný zlom se ztrátou acentrické koncové části) a intersticiální (ztráta části chromosomu mezi dvěma zlomy). Delece větších chromosomálních úseků jsou pro buňku letální. Pojmem mikrodelece (mikrodeleční syndromy) označujeme ztráty skupiny genů uložených v těsné blízkosti

Tab. 4.6 Oftalmologické nálezy u vybraných aneuploidií autosomů a gonosomů

Downův syndrom (trisomie 21) karyotyp: 47,XX,+21 nebo 47,XY,+21 translokační forma (4 %) mozaicismus (1 %)	šikmé oční štěrby epikanty hypoplazie duhovky Brushfieldovy skvrny okraje duhovky keratokonus
Edwardův syndrom (trisomie 18) karyotyp: 47,XX,+18 nebo 47,XY,+18 translokační forma (20 %) mozaicismus	hypertelorismus anomálie víček hypoplastické supraorbitální oblouky
Patauův syndrom (trisomie 13) karyotyp: 47,XX,+13 nebo 47,XY,+13 translokační forma (20 %)	mikroftalmie kolobom vrozená katarakta
Turnerův syndrom karyotyp: 45,X 46,X,i(Xq) mozaiky, delece	kongenitální ptóza vrozená katarakta strabismus
Klinefelterův syndrom karyotyp: 47,XXY vzácně: 48,XXXY, 49,XXXXY	epikanty hypertelorismus zešíkmení očních víček

Poznámka: Translokační forma např. u trisomie 21 znamená, že třetí kopie 21. chromosomu je obvykle přesunuta na jiný akrocentrický chromosom. Jde často o familiární formu a jeden z rodičů je nositelem balancované Robertsonovy translokace. Teoretické riziko opakování translokační formy Downova syndromu u potomků je 33 % (při translokaci na chromosomy 13, 14, 15 nebo 22), ale reálně je nižší. Naopak u t(21;21) je pravděpodobnost narození potomka s Downovým syndromem 100 %.

(segmentální aneusomie, contiguous gene syndromes). Tyto změny zpravidla nelze rozpoznat metodami konvenční cytogenetiky. Je nutné použít metodu FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace s využitím lokus-specifických sond) nebo modernější analýzu chromosomů technikou microarray (CMA). CMA zahrnuje array-CGH (komparativní genomovou hybridizaci) a SNP array (single nucleotide polymorphism). Obě metody umožňují detekci genomových variant CNV (copy number variants, variabilita počtu kopií určitých sekvencí), jakými jsou právě mikrodelece či mikroduplikace.

Nemocní s chromosomálními aberacemi mají často multiorganové postižení. Genetické vyšetření odhalí

Tab. 4.7 Oftalmologické nálezy u vybraných delecí a mikrodelečních syndromů

Cri du chat syndrom karyotyp: 46,XX,del(5)(p?) nebo 46,XY,del(5)(p?)	hypertelorismus epikanty
Williamsův-Beurenův syndrom karyotyp: 46,XX,del(7q11.23) nebo 46,XY,del(7q11.23)	strabismus hvězdčité obrazce duhovky
Wolfův-Hirschhornův syndrom karyotyp: 46,XX,del(4p) nebo 46,XY,del(4p) <i>delece jsou různého rozsahu, nejčastěji pouze subtelomerická oblast 4p16.3</i>	hypertelorismus epikanty mikroftalmus kolobom katarakta strabismus
WAGR syndrom karyotyp: 46,XX,del(11p13) nebo 46,XY,del(11p13)	Wilmsův tumor aniridie genitourinární dysplazie mentální retardace
13q14 mikrodeleční syndrom karyotyp: 46,XX,del(13q14) nebo 46,XY,del(13q14)	retinoblastom faciální dysmorfie vývojové poruchy

Poznámka: Delece chromosomu 22q11.2 je poměrně častá a způsobuje DiGeorgův syndrom (překrývá se s velokardiofaciálním syndromem), duplikace 22q11.2 je nepoměrně vzácnější a způsobuje vznik syndromu kočičího oka (cat eye syndrome) zahrnujícího kolobom duhovky a/nebo optiku a další vývojové abnormality. Nadbytečný segment na chromosomu 22 je obvykle ve třech (trisomie) nebo čtyřech kopiích (tetrasomie).

změny obvykle již v novorozeneckém věku nebo jsou tyto změny známe již prenatálně. Při multiorgánovém postižení podléhají pacienti často komplikacím nemoci ještě před dosažením reprodukčního věku (izolovaný výskyt v rodě).

4.2 Rozdělení genetických chorob v oftalmologii

Jak již bylo uvedeno v předcházejícím textu, významná část očních onemocnění má jasný genetický původ nebo lze při rozvoji nemoci sledovat kombinaci

genetických a environmentálních vlivů. Častá je ale dědičnost polygenní nebo se oční onemocnění pouze projevuje jako nemoc způsobená monogenní mutací bez její přítomnosti (fenokopie). Je taktéž zřejmé, že oční afekce jsou součástí některých syndromů nebo vrozených vývojových vad. Níže uvedená klasifikace představuje významné zjednodušení rozsáhlé problematiky očních chorob a v žádném případě si neklade za cíl vyčerpávajícím způsobem popsat široké spektrum klinických jednotek. Pouze poukazuje na vybrané nemoci v očním lékařství s důrazem na jejich dědičnou komponentu.

Pro detailní popis odkazujeme na vynikající monografie (např. Kuchynka P, a kol. Grada Publishing, 2016).

4.2.1 Onemocnění předního segmentu oka

Rohovka

- rohovkové dystrofie (převážně AD typ dědičnosti),
- abnormality velikosti/zakřivení rohovky (mikrokornea, megalokornea, cornea plana),
- rohovkové ektazie (např. keratokonus – nejčastěji multifaktoriální dědičnost),
- vrozené metabolické/systémové poruchy s projevy na rohovce (např. Kayserův-Fleischerův prstenec – Wilsonova nemoc).

Duhovka

- aniridie (čtyři podtypy, např. WAGR – typ IV aniridie, obecně asociace s mutacemi genu *PAX6*; v jiných situacích součást malformací oka – např. Petersova anomálie),
- heterochromie (izolovaně, Waardenburgův syndrom),
- hypopigmentace (albinismus – okulokutánní, okulární),
- kolobom (syndrom kočičího oka),
- Lischovy uzlíky (neurofibromatóza typ 1).

Čočka

- katarakta,
 - nonsyndromické formy (např. některé vrozené poruchy metabolismu – galaktosemie, deficit galaktokinázy, Wilsonova choroba, ale také např. mutace v genech pro krystaliny),
 - součást syndromů (např. Sticklerův, Marshallův, Walkerův-Warburgův, Loweův, chondrodysplasia punctata), některé aneuploidie,
 - izolované katarakty (nejčastěji AD dědičnost),
- dislokace/ektopie (Marfanův syndrom, homocystinurie).

Glaukom

- primární kongenitální glaukom, juvenilní primární glaukom otevřeného úhlu,
- součást syndromů (např. Marshallův, Sticklerův, Weillův-Marchesaniho, Axenfeldovo-Riegerovo spektrum malformací), resp. obecně v rámci dysgeneze předního segmentu oka.

4.2.2 Onemocnění zadního segmentu oka**Sítnice**

- Leberova kongenitální amauróza,
- retinitis pigmentosa,
 - nonsyndromové formy,
 - součást syndromů nebo jiných očních nemocí (např. Usherův, Bardetův-Biedlův, Kearnsův-Sayreův),
- makulární dystrofie (primární postižení makuly),
 - Bestova choroba,
 - Stargardtova choroba,
- onemocnění s převládajícími abnormalitami funkce čípků,
 - achromatopsie,
 - deuteranopie,
- kongenitální stacionární noční slepota,
- X-vázaná retinoschíza (dědičná vitreoretinopatie),
- nádory a genetické syndromy s vysokým rizikem vzniku nádorů (např. retinoblastom, tuberózní skleróza, von Hippelova-Lindauova choroba),
- Norrieho choroba.

Choroidea

- choroideremie.

Optický nerv

- Leberova hereditární neuropatie optiku,
- dominantní atrofie optiku,
- Wolframův syndrom (DIDMOAD).

Z dědičných onemocnění oka s čtenějším výskytem a vazbou projevů na dětský věk lze uvést např. některá onemocnění s převládajícími abnormalitami funkce čípků, Leberovu kongenitální amaurózu; vzácněji: některé nesyndromové formy retinitis pigmentosa nebo rohovkové dystrofie, glaukomy a dysgeneze předního segmentu oka.

4.3 Obecné poznámky k dědičnosti některých očních onemocnění**4.3.1 Onemocnění postihující rohovku**

Vyskytují se izolovaně nebo jsou součástí poruchy celého předního segmentu oka, příp. představují manifestaci systémových nemocí či akumulaci látek typických pro nemoci střádavé. Dystrofie rohovky zahrnují rozsáhlou skupinu onemocnění se vzácným výskytem a lze je klasifikovat podle lokalizace změn na přední, stromální a zadní. Nejrozšířenější dystrofie jsou spojeny s mutacemi genu *TGFBI* (transforming growth factor beta-induced) nebo jde o makulární dystrofie rohovky (gen *CHST6* s lokalizací 16q21, AR dědičnost). V ČR jsou např. popsány kongenitální hereditární dystrofie (CHED1) a zadní polymorfni dystrofie rohovky (PPCD1) s AD dědičností a asociací k mutacím promotoru genu *OVOL2* genu.

4.3.2 Onemocnění postihující oční čočku

Jde o heterogenní skupinu onemocnění, přičemž pouze část z nich má dědičnou příčinu. Oční čočka je avaskulární struktura a její transparentnost je udržována složitými molekulárními mechanismy. Kongenitální katarakty mají proto výraznou klinickou heterogenitu a mohou být izolované nebo součástí syndromů. Kongenitální katarakta je definována přítomností opacit čočky, které jsou zachyceny již v novorozeneckém věku. Výskyt klinicky závažných vrozených katarakt se odhaduje na 2/10 000 porodů. Asi v 25–50 % lze najít primárně genetickou příčinu. Při pátrání po etiologii vrozené katarakty je důležité vyloučit kongenitální infekci (např. rubeolovou fetopatii). V případě familiárního výskytu katarakty, včasnějšího nástupu nemoci a přidružení poruch obličejového svalstva je důležité pamatovat i na myotonickou dystrofii (viz Nestabilita repetitivních sekvencí). Kongenitální katarakty mohou být podmíněny mutacemi v tzv. vývojových genech nebo v genech kódujících krystaliny.

4.3.3 Glaukom

Primární kongenitální glaukom (PCG) je vzácné onemocnění vyskytující se v prvních třech letech života. Časné formy mají obvykle monogenní příčinu. Hranice

tří let zohledňuje konec růstu oka v závislosti na nitroočním tlaku. Dělení primárního dětského glaukomu viz kapitolu 16.2. Případy dětského glaukomu jsou často spojeny s diagnostickou triádou (fotofobie, blefarospasmus a epifora). Významnou příčinou rozvoje PCG je mutace genu *CYP11B1*, který patří do enzymové skupiny cytochromu P450. Toto onemocnění je např. pozorováno s vyšší frekvencí v některých komunitách Romů na Slovensku. Juvenilní primární glaukom tvoří podskupinu primárního glaukomu s otevřeným úhlem, vykazuje AD dědičnost a nejčastěji se na něm podílí mutace genu *MYOC* (1q24.3). Vyskytuje se od 3. roku života a může mít progresivní charakter. Kombinovaný výskyt glaukomu a dalších orgánových postižení je obvykle součástí genetických syndromů:

- systémové postižení
 - vývojové anomálie úhlu (např. Sturgeův-Weberův syndrom, Sticklerův syndrom),
 - komplexní oční anomálie (např. Marfanův syndrom, Ehlersův-Danlosův syndrom, chromosomální aberace, Rubinsteinův-Taybiho syndrom),
- **výhradně oční postižení** (ectopia lentis et pupillae, některé dysgeneze předního segmentu oka).

Izolovaný glaukom dospělých má komplexní dědičnost a lze empiricky určit zvýšení rizika výskytu u potomků a sourozenců (mírné navýšení v porovnání s obecným populačním rizikem).

4.3.4 Sítňice

Existuje široké spektrum dědičných nemocí postihujících retinu izolovaně nebo jako součást syndromů. V přehledu je pro zjednodušení uvedeno rozdělení, které popisuje jednotky postihující dominantně centrální vizus (onemocnění ze skupiny makulárních dystrofií) a vizus periferní (retinitis pigmentosa) (tab. 4.8).

Retinoblastom

Retinoblastom je nejčastější zhoubný nádor oka u dětí. Manifestuje se obvykle do 3. roku života, výskyt po 6. roce je vzácný. Může být dlouhodobě ohraničený intraretinálně nebo intrabulbárně (např. vrůstání do sklerálních emisárií, do řasnatého tělesa nebo do přední komory), má ale schopnost extrabulbárního šíření (např. cestou optického nervu) nebo vytváří vzdálené metastázy. Jeho incidence je 1/15 000 narozených dětí. Klinicky může mít v počátku nenápadný průběh, lze pozorovat:

- leukokorii – odraz světla od nádorové masy nebo od sekundárně odchlípené sítnice,
- senzorický strabismus,
- méně frekventované: sekundární glaukom, krvácení do sklivce nebo přední komory.

Retinoblastom je ve většině případů způsobený mutací genu *RBI* (tumor supresorový gen, obsahuje

Tab. 4.8 Překryvy klinických projevů a věkového výskytu u některých dědičných onemocnění sítnice (upraveno podle den Hollander, 2010)

Název nemoci	Převažující postižení fotoreceptorů	Poznámka
ACHM	c	stacionární charakter zachování skotopického vidění, fotofobie, poruchy barevného vidění, s přítomností nystagmu nebo bez něj
CD	c	odlišení CD a CRD (hlavně v pokročilém stadiu nemoci) je klinicky obtížné
CRD	c/r	
CSNB	r	klinicky a geneticky heterogenní skupina neprogresivních onemocnění s částečnou nebo úplnou noční slepotou
LCA	c/r	poškozením obou typů fotoreceptorů nebo buněk RPE klinický průběh může vytvářet široký obraz všech uvedených klinických jednotek
MD	c	nejznámější je Bestova a Stargardtova choroba obvykle se projevují v mladším věku a při dalším vývoji onemocnění lze pozorovat určité analogie s CRD
RP	r(c)	iniciálně je poškození periferního vizu, při dalším postižení čípků dochází ke kompletní slepotě

ACHM – achromatopsie, c (cone) – čípký, CD – cone dystrophy (dystrofie čípků), CRD – cone-rod dystrophy (dystrofie čípků a tyčinek), CSNB – kongenitální stacionární noční slepota, LCA – Leberova kongenitální amauroza, MD – makulární dystrofie, r (rod) – tyčinky, RP – retinitis pigmentosa

27 exonů). Kóduje tvorbu fosfoproteinu pRB, který se váže na transkripční faktor E2F a ovlivňuje přechod buněk v buněčném cyklu (mitotická S-fáze). Při poruše tohoto procesu dochází k nekontrolovatelné buněčné proliferaci a vzniku retinoblastomu. Na rozvoji nemoci se zřejmě podílejí i epigenetické faktory (není závislý pouze na *RB1* mutacích).

Dědičnost retinoblastomu je AD s vysokou mírou penetrance (~ 90 %, některé mutace mají penetranci sníženou a jsou nalezeny u zdravých příbuzných), obecně můžeme určit dva základní způsoby výskytu/získání patogenní varianty:

- **familiární** (přenos patogenní varianty genu *RB1* od jednoho z rodičů),
- **sporadický** (vznik nové patogenní varianty *RB1* genu u postiženého jedince).

Pro vlastní rozvoj onemocnění je nutné postižení obou alel genu *RB1* (charakteristické vlastnosti AR dědičnosti). V tomto kontextu je důležité zmínit několik možných scénářů onemocnění:

V případě, že je mutovaná alela přítomna již při oplození (germinální mutace), dochází k přidružené somatické mutaci v retinálních buňkách (oboustranný retinoblastom s včasnou manifestací) a zvýšeným rizikem rozvoje dalších extraokulárních nádorů s určitým časovým odstupem (např. osteosarkom) → vždy jde o zděděné onemocnění.

V případě, že dochází iniciálně k somatické mutaci v obou alelách genu *RB1* v retinální buňce, je retinoblastom zpravidla unilaterální s manifestací do tří let věku.

Existuje možnost tzv. neexprimujícího nosiče predisponující *RB1* mutace se zvýšeným rizikem extraokulárních nádorů (např. sarkomy, melanom), jsou popsány i involuce retinoblastomu projevující se jizevnatými změnami sítnice.

V případě, že nedochází pouze k inaktivační mutaci genu *RB1*, ale k intersticiální delecí 13q s obsahem *RB1*, lze kromě retinoblastomu pozorovat i dysmorfické rysy (např. mikrocefalus, hypertelorismus, ptózu) a různý stupeň mentálního postižení.

Vzácně se na rozvoji retinoblastomu může podílet i deregulace a zvýšená exprese *MYCN* onkogenu.

Z pohledu genetické konzultace dítěte a příbuzných v riziku je důležité stanovit, zda jde o kombinaci mutací:

- germinální + somatická → je přítomna ve všech buňkách,
- somatická + somatická → není přítomna v periferní krvi/gonádách, nízké riziko přenosu mutace.

V případě germinálních mutací lze usuzovat, že:

- Jde o familiární výskyt → vyšetření příbuzných v riziku (i extraokulární nádory).
- Je riziko přenosu na potomky → možnost preimplantační genetické diagnostiky.

Více viz kapitulu 18.

4.3.5 Hereditární ptóza

Při pátrání po příčinách ptózy je samozřejmě důležité vyloučit neurologické příčiny. Hereditární ptóza a katarakta mohou být součástí myotonické dystrofie nebo některých syndromů (např. Noonanové, blefarofimóza).

4.3.6 Vrozené vývojové vady oka

Za kritické období z hlediska vývoje oka považujeme 20.–40. den intrauterinního vývoje. Při nálezů vrozené vývojové vady (VVV) oka je důležité pomýšlet i na možnost intrauterinní infekce (např. rubeola, *Toxoplasma gondii*, CMV) a je důležité i celkové vyšetření k vyloučení multiorgánového postižení. Vybrané VVV jsou uvedeny souhrnně, část z nich již byla nastíněna v předchozím textu:

- anoftalmus/mikroftalmus (aneuploidie – např. Patauův syndrom, Fraserův syndrom – multiorgánové postižení, AR dědičnost; Lenzův syndrom – multiorgánové postižení, X-vázané recesivní onemocnění; kongenitální infekce),
- nanoftalmus (izolované/součást syndromů – např. okulodentodigitální dysplazie),
- dysgeneze předního segmentu oka (Axenfeldovo-Riegerovo spektrum malformací, Riegerův syndrom, Petersova anomálie) – široké spektrum vývojových poruch od izolovaných postižení až po systémové projevy, častá souvislost s mutacemi genů kódujících transkripční faktory s podílem na embryonálním vývoji (např. *PAX6*, *PITX2*, *FOXC1*),
- kolobom duhovky, může přecházet až k zrakovému nervu (např. jako součást syndromu kočičího oka, Wolfova-Hirschhornova syndromu),
- kolobom víček (např. Goldenharův syndrom, Treacherův-Collinsův syndrom),
- afakie (např. trisomie 13, kongenitální infekce – parvovirus B19),
- aniridie,
- kongenitální glaukom,
- kongenitální katarakta.

Více viz kapitulu 3 a příslušné kapitoly.

4.3.7 Neurokutánní syndromy

Neurokutánní syndromy (dříve fakomatózy) jsou onemocnění vycházející z neuroektodermu. Je pro ně typické postižení oka, ale mají obvykle multisystémový charakter změn s častým výskytem nádorových onemocnění nebo s predispozicí k rozvoji neoplazií. Fakomatózy jsou mnohdy dědičné. K nejčastějším onemocněním z této skupiny jsou řazeny:

- neurofibromatóza (typ 1 a 2) – Lischovy uzly, gliomy zrakového nervu, neurofibromy,
- tuberózní skleróza – retinální astrocytom,
- von Hippelova-Lindauova choroba – kapilární retinální hemangiom.

Význam genetického vyšetření lze uvést např. u solitárního kapilárního hemangiomu a podezření na VHL.

Základní informace o vybraných hereditárních očních onemocněních jsou uvedeny v tabulce 4.9.

Tab. 4.9 Přehled vybraných hereditárních očních nemocí a syndromů

Onemocnění (OMIM)	Gen	Typ dědičnosti	Klinická poznámka
achromatopsie (#262300)	<i>CNGB3</i> ~ 50 % všech případů (8q21.3)	AR	porucha tvorby CNG kanálů (cyclic nucleotide gated ion channel) vede k apoptóze čípků a poruše barvocitu CNG kanály se nevyskytují v tyčinkách, noční vidění zůstává zachováno
albinismus – okulkutánní – podtypy 1–4	<i>TYR</i> <i>OCA2</i> <i>TYRP1</i> <i>SLC45A2</i>	AR	snížená pigmentace kůže, vlasů a očních struktur (duhovka, sítnice) vyšší riziko vzniku melanomu nystagmus a fotofobie existuje i forma okulárního albinismu bez kožního postižení (XL, kombinace nystagmu a depigmentace očních struktur)
Bardetův-Biedlův syndrom	<i>BBS1</i> (11q13.2) (nejčastěji)	AR, DR	retinitis pigmentosa, polydaktylie/zkrácení prstů, obezita, hypogonadismus, variabilní mentální postižení, renální abnormality BBS má celé spektrum podtypů způsobených dalšími geny ze skupiny <i>BBS</i>
Bestova choroba (#153700)	<i>BEST1</i> (11q12.3)	AD	nástup obtíží lze pozorovat již v dětství mezi 10.–30. rokem života, nezřídka je diagnóza stanovena i později v oblasti makuly vzniká v určitém stupni rozvoje nemoci oranžové ložisko (viteliformní dystrofie) <i>BEST1</i> gen kóduje vznik bestrofinu 1 (součást chloridového kanálu v bazolaterální membráně buněk RPE)
BPES (blefarofimóza-ptóza – inverzní epikantus) (#110100)	<i>FOXL2</i> (3q22.3)	AD, AR	oboustranná ptóza s horizontálním zkrácením očních štěrbin, inverzní epikantus, laterální posunutí vnitřního koutku u BPES typu 1 – oční příznaky a předčasné ovariální selhání, u BPES typu 2 – fyziologický nástup menopauzy
deuteranopie (#303800)	<i>OPN1LW</i> <i>OPN1MW</i> (Xq28)	XLR	neprogredující nemoc, neschopnost rozlišovat odstíny červené a zelené barvy (porucha trichromatického vidění)
glaukom primární kongenitální – PCG	<i>CYP11B1</i> (2p22.2) nejčastěji (<i>GLC3A</i>)	AR	onemocnění může být spojeno s dysgenézí předního segmentu (ASD, např. hypoplazie duhovky, iridokorneální adheze) s PCG jsou asociovány i další chromosomální lokusy (např. 1p36)

Tab. 4.9 – pokračování

Onemocnění (OMIM)	Gen	Typ dědičnosti	Klinická poznámka
choroideremie (#303100)	<i>CHM</i> Xq21.2	XLD	degenerativní změny choriokapilaris, retinálního pigmentového epitelu a fotoreceptorů progresivní porucha zraku s projevy hlavně u mužů onemocnění začíná zhoršením nočního vidění, postupně se přidává zúžení zorného pole
Kjerova atrofie optiku (dominantní atrofie optiku) (#165500)	<i>OPA1</i> (3q29)	AD	porucha zraku již v dětství, progresse neurologické příznaky (ataxie, porucha sluchu)
kongenitální stacionární noční slepota	~ 13 genů	AR, AD, XL	neprogresivní onemocnění sítnice s částečnou (opožděná šeroslepost) nebo úplnou noční (nyktalopie) slepotou široké spektrum postižených genů i typu dědičnosti
Leberova hereditární neuropatie optiku (#535000)	<i>MT-ND1</i> <i>MT-ND4</i> <i>MT-ND6</i> (nejčastěji)	mit.	nejčastější mitochondriální onemocnění akutní/subakutní ztráta zraku první příznaky kolem 30 let, častější postižení mužů neurologické (ataxie, myopatie) a kardiologické příznaky (arytmie)
Leberova kongenitální amauroza např. LCA2 (#204100)	<i>RPE65</i> (1p31.3)	AR	jedno z nejčastějších onemocnění způsobujících slepotu u dětí v důsledku sítnicové dystrofie častá asociace s psychomotorickou retardací mutace známé asi v 18 genech (vzácně i AD dědičnost)
Loweho syndrom (#309000)	<i>OCRL</i> (Xq26.1)	XLR	okulocerebrorenální syndrom katarakta, mentální postižení, aminoacidurie
Norrieho choroba (#310600)	<i>NDP</i> (Xp11.3)	XLR	včasná slepota (dysplastické změny sítnice) poruchy učení/mentální postižení hluchota (rozvoj po 20. roce života)
retinitis pigmentosa (nesyndromová)	~ 60 genů	AR (50 %) AD (25 %) XL (15 %)	sítnicová degenerace a ukládání tmavého pigmentu postupná progresse a ztráta zraku vzácně i mitochondriální dědičnost a digenní typy
retinoblastom (#180200)	<i>RB1</i> (13q14.2)	AD	nejčastější zhoubný nádor oka u dětí manifestace v prvních třech letech života (leukokorie, strabismus)
retinoschíza X-vázaná (#312700)	<i>RS1</i> (Xp22.13)	XLR	onemocnění se manifestuje již v dětském věku poruchami vizu izolovaný nález intraretinálních cyst, které způsobují „štěpení“ sítnice
Stargardtova choroba (#248200)	<i>ABCA4</i> (1p22.1)	AR	ztráta centrální zrakové ostrosti nejčastěji do 20. roku života, výrazná věková variabilita porucha přenosu all-trans-retinolu z fotoreceptorů do extracelulárního prostoru existuje i onemocnění podobné Stargardtově chorobě (mutace genu <i>ELOVL4</i> – AD nebo <i>PROM1</i> – AR)
Sticklerův syndrom – typ 1 (nejčastější) (#108300)	<i>COL2A1</i> (12q13.11)	AD	variabilní průběh, heterogenita příznaků oční projevy (myopie, katarakta, vitreoretinální degenerace, odchlípení sítnice) variabilně: Pierre Robinova sekvence, poruchy sluchu

Tab. 4.9 – pokračování

Onemocnění (OMIM)	Gen	Typ dědičnosti	Klinická poznámka
Usherův syndrom – typ 1–3	<i>MYO7A</i> <i>USH2A</i> <i>CLRN1</i>	AR	senzoreineurální ztráta sluchu a RP různý nástup sluchových a zrakových poruch podle jednotlivých subtypů jsou uvedeny nejčastěji mutované geny podtypů 1–3
von Hippelova-Lindauova choroba (#193300)	VHL (3p25.3)	AD	onemocnění s predispozicí k rozvoji širokého spektra nádorů i v mladším věku tvorba angiofibromů a hemangiomů v sítnici a mozečku časté jsou feochromocytomy a fibromy kůže zvýšená frekvence tvorby cyst – objevují se v ledvinách, pankreatu a nadvarleti zvýšené riziko vzniku časného renálního karcinomu
Waardenburgův syndrom – typ 1 (#193500)	<i>PAX3</i> (2q36.1)	AD	sluchovo-pigmentový syndrom porucha pigmentace: heterochromie duhovek, bílý vlasový pruh = signální příznak, kožní depigmentace, dystopia canthorum a porucha sluchu existují další podtypy WS (např. typ 4B s mutací genu <i>EDN3</i> má asociaci s Hirschprungovou nemocí)
Weillův-Marchesaniho syndrom (#277600)	<i>ADAMTS10</i> (19p13.2)	AR	porucha vazivové tkáně – malý vzrůst, hypermobilita kloubů, dislokace čočky, glaukom, vývojové vady srdce
Wolframův syndrom (#222300)	<i>WFS1</i> (4p16.1)	AR	diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofie optiku a hluchota (DIDMOAD); diabetes mellitus a atrofie optiku již v dětství (Wolframův syndrom) neurologické a psychiatrické příznaky může být i mitochondriální dědičnost (DIDMOAD)

AD – autosomálně dominantní, AR – autosomálně recesivní, DR – digenní recesivní, mt. – mitochondriální, RP – retinitis pigmentosa, RPE – retinální pigmentový epitel, XL – X-vázaný, XLD – X-vázaný dominantní, XLR – X-vázaný recesivní

Poznámka: Tabulka obsahuje u části klinických jednotek číselné označení podle databáze OMIM (tzv. MIM číslo). Znak (#) před MIM číslem je prefix a určuje, že jde o konkrétní onemocnění (charakterizováno fenotypem) a genem/skupinou genů, které mají k onemocnění příčinný vztah. Vlastní MIM číslo určuje v první číslici typ dědičnosti a další skupina pěti čísel je specifická pro danou nemoc. Z důvodu limitovaného rozsahu kapitoly nelze v plném rozsahu uvést všechna známá MIM čísla výše uvedených klinických jednotek. Přehled nepřináší informace o metabolických (neurometabolických) chorobách souvisejících s oftalmologickými projevy (např. metabolická onemocnění související s rozvojem katarakty: galaktosemie, deficit galaktokinázy, deficit neuraminidázy, homocystinurie, Wilsonova choroba a jiné). Podrobnosti o vrozených poruchách metabolismu popisuje kapitola 21.2.

4.4 Genová terapie

Snahy o využití genové terapie nejsou nové, první informace se objevily v 90. letech minulého století při léčbě čtyřleté dívky Ashanti de Silva s poruchou funkce adenosindeaminázy trpící těžkým kombinovaným imunodeficitem (SCID). Zdálo se, že genová léčba se rozšíří a bude perspektivou pro celé spektrum dědičných chorob. Její přesah do klinické praxe je zatím omezený. Je to důsledek mnoha komplikací, které se objevily při užití virových vektorů, vysoké technologické a finanční náročnosti. Cílem genové terapie je zamezit rozvoji nemoci nebo zmírnit její projevy. Metodicky lze přístupy genové léčby rozdělit do tří skupin:

- nahrazení nebo vnesení (inzerce) normální genové sekvence („wild type“) místo poškozeného genu/genů,
- aktivací funkčně důležité oblasti, která má utlumenou genovou expresi,
- zablokováním exprese genu kódujícího funkčně pozměněný produkt (patologický protein).

Vrozená onemocnění sítnice jsou nejčastějším cílem genové léčby a při správné indikaci jsou referovány i významné úspěchy. Navíc užití genové terapie v oftalmologii při izolovaných afekcích je ovlivněno řadou výhod v porovnání s terapií systémových nemocí: snadná dostupnost, hematookulární (hematoretinální/hemato-kamerální bariéra), možnost kontralaterální kontroly. V průběhu genové terapie je nutné definovat několik důležitých kroků:

- jednoznačná klinická a genetická diagnostika nemoci,
- volba vektoru pro buněčnou transdukcii: obecně se pro léčbu nemocí sítnice využívají virové vektory – retroviry a adenoviry, resp. adeno-asociované viry (AAV); užití např. lentivirů umožňuje pronikat i do nedělících se buněk, ale je zde riziko inzerční mutagenese,
- způsob aplikace vektoru: nejčastěji se vektor podává formou subretinální nebo intravitreální injekce, cílem je iniciovat transdukcii ve vnitřních vrstvách sítnice v oblasti fotoreceptorů a vrstvy buněk retinálního pigmentového epitelu – subretinální aplikace je proto výhodnější, ale i rizikovější.

Nosiče (virové vektory) cílené genetické informace jsou upraveny tak, aby byla eliminována jejich vlastní patogenita a možnost množení. Vkládá se do nich tzv.

expresní kazeta obsahující pouze exonové úseky, tzn. definované kódující sekvence s:

- 5' koncovým promotorem, který spouští expresi,
- 3' koncovým terminátorem transkripce a polyadenylačním signálem, které expresi zastaví.

V souvislosti s použitím vektorů se otevírají další otázky související s jejich účinností a bezpečností:

- klonovací kapacita vektorů (objem možných přenesených genů pro účely transdukce),
- definování léčebné dávky pro jednotlivou aplikaci,
- výskyt neutralizujících protilátek proti virovému vektoru (před zahájením léčby, při opakovaném podání),
- rizika mutagenese – náhodné vkládání genetické informace do genomu, možný zásah do protoonkogenu/tumor supresorového genu (volně upraveno podle Ďudáková L, 2016).

V praxi, jak již bylo zmíněno, probíhají klinické zkoušky u onemocnění sítnice (např. některé podskupiny retinitis pigmentosa, Leberova kongenitální amauroza, choroideremie, Stargardtova choroba, X-vázaná retinoschíza) a v počátcích jsou některá onemocnění rohovky. V současnosti je v reálném užití léčivo genové terapie s názvem voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna) s adeno-asociovaným virem typu 2 (AAV2) jako vektorem. Je určeno pro pacienty s vrozenými poruchami sítnice a bíalelickou mutací genu *RPE65* – s Leberovou kongenitální amaurozou typu 2 (LCA2) nebo retinitis pigmentosa typu 20 (RP20). Léčivo se aplikuje formou subretinální injekce s časovým odstupem minimálně 6 dnů do každého oka. Dosavadní výsledky léčby jsou velmi optimistické. Z nežádoucích účinků se objevují některé závažné komplikace, které mohou souviset i s vlastní aplikací léčiva (např. katarakta, poškození sítnice). Jsou dostupné i informace o možném budoucím klinickém využití onkolytické aktivity např. upraveného adenoviru (VCN-01), který se selektivně replikuje v nádorových buňkách s vysokým obsahem E2F-1 (důsledek porušené aktivace RB1 signální dráhy) u retinoblastomu.

4.5 Průběh genetické konzultace, etické aspekty

Genetické konzultace/poradenství se při oftalmologických onemocněních s dědičnou složkou řídí obecnými pravidly platnými pro jakékoli jiné dědičné onemocnění

(tab. 4.10). Pro genetika je zásadní, aby bylo co nejvíce upřesněno, o které oční onemocnění (nebo okruh onemocnění) se jedná a zda je nemoc oka izolována nebo je asociována i s postižením jiných orgánových systémů. Pro stanovení správné diagnózy je třeba kombinovat informace z klinického vyšetření a dostupných laboratorních analýz. Genetické poradenství při hodnocení jednotlivých případů má ustálenou strukturu (tab. 4.11):

- shromáždění informací (klinická a laboratorní vyšetření, osobní anamnéza, podrobný rozbor rodokmenu – genealogie),
- klinické vyšetření pacienta (zaměření na VVV, přítomnost dysmorfických rysů a v pediatrické populaci důraz na psychomotorický vývoj, stanovení pracovní diagnózy),
- vlastní poradenství (povaha a důsledky onemocnění, riziko rekurence, možnosti dalších vyšetření,

Tab. 4.10 Základní principy genetického poradenství

1. Diagnóza genetického onemocnění má dopad na celou rodinu.
2. Genetická konzultace je z významné části komunikační proces.
3. Genetické poradenství je nedirektivní, má podporovat všechny členy rodiny.
4. Konzultující lékař doporučí informovat i ostatní členy rodiny o jejich riziku a o možnostech, jak toto riziko modifikovat *pro futuro*.
5. Ve všech případech platí základní etické biomedicínské principy (Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 1979):
 - **autonomie** – právo vědět vs. právo nevědět svůj genetický status, právo individuálního rozhodnutí,
 - **prospěšnost** – zásada jednání v nejlepším zájmu pacienta,
 - **nepoškození** – zásada primum non nocere,
 - **spravedlnost** – důraz na rovnost mezi jednotlivci.

Tab. 4.11 Souhrnný algoritmus průběhu genetického poradenství

1. Stanovení klinické diagnózy s podezřením na hereditární složku.
2. Genetická konzultace, návrh laboratorního vyšetření (např. cytogenetické vyšetření, DNA analýzy), další specifikace:
 - možnosti a limitace vyšetření,
 - rozsah (důležitost specifikace vyšetření zárodečných mutací),
 - nevyžádané nálezy,
 - benefit/nevýhody pro pacienta a jeho rodinu.
3. Vyšetření je provedeno vždy s informovaným souhlasem pacienta/zákonného zástupce se specifikací:
 - nakládání s biologickým materiálem,
 - se souhlasem s poskytnutím výsledků vyšetření.
4. Potvrzení klinické diagnózy na molekulární úrovni.
5. Sdělení výsledku, konzultace s klinickým genetikem, doporučení pro pacienta nebo pro vyšetření příbuzných.

možnosti prevence pro další potomky, návrh vyšetření příbuzných osob v riziku, doporučení dalších specializovaných vyšetření),

- další sledování (pokračování klinického hodnocení – hlavně v případě, že není stanovena diagnóza, psychologická podpora).

V rámci genetického poradenství je možné vyčlenit různé skupiny genetických testů s odlišnou výpovědní hodnotou pro pacienta i geneticky příbuzné osoby:

- testy diagnostické,
- testy přenašečství (zdraví jedinci v riziku – např. AD nemoci, zdraví partneři jedinců s nemocí – prekoncepčně, AR nemoci, kaskádové testování),
- prediktivní (presymptomatické) testy u dosud zdravých osob v riziku (opatrnost např. při neurodegenerativních nemocech s pozdním nástupem bez možnosti kauzální léčby nebo hereditárních nádorových syndromech),
- prenatální testování.

Tab. 4.12 Návrh doporučeného postupu pro vyšetření v oftalmogenetice (volně upraveno a doplněno podle: American Academy of Ophthalmology, Recommendations for Genetic Testing of Inherited Eye Disease 2014)

1. Genetické testování lze zahájit u nemocí s jasně definovanou dědičnou změnou a má být provedeno klinickým genetikem (resp. je vhodná spolupráce oftalmologa se zkušeností s dědičnými poruchami zraku a klinického genetika).
2. Je kladen důraz na náležitou laboratorní interpretaci nálezů se sdělením významu nalezených variant.
3. Pacientovi má být předána výsledková zpráva z genetického vyšetření.
4. Nedoporučuje se provádět tzv. DTC testy (direct-to-consumer) – sporná klinická užitečnost, otázka testování nezletilých, obtížná interpretace nálezů. Obecně se nedoporučuje iniciovat takové genetické testy, u kterých není následná možnost interpretace klinickým genetikem.
5. Je vhodné využívat pouze ty testy, které jsou nejspecifičtější pro dané onemocnění (podezření na onemocnění), použití technik WES (celoexomového sekvenování), WGS je nutné pečlivě zvažovat.
6. Nelze doporučit rutinní genetické testování pro komplexní nemoci (např. věkem podmíněná makulární degenerace).
7. Velmi obezřetně je nutno přistupovat ke genetickému testování asymptomatických jedinců s rizikem rozvoje nemoci bez kauzální léčby (např. neurodegenerativní nemoci, nutná specializovaná genetická konzultace).

Poznámka: Informace uvedené v tabulce mají pouze charakter doporučení a konkrétní situace je vhodné konzultovat s klinickým genetikem.

S rozvojem pokročilých diagnostických možností (sekvenování nové generace, NGS), rozsahem analýzy vyšetřovaných úseků genomu (např. WGS – celogenomové sekvenování) se v souvislosti s genetickým testováním otevírají mnohé nevyjasněné otázky a existuje snaha o určitá doporučení i pro oftalmogenetickou praxi (tab. 4.12).

Jednotlivé kroky, postupy a závěry genetické konzultace jsou ilustrovány v kazuistice shrnuté v tabulce 4.13.

Z klinických, laboratorních a genealogických podkladů lze určit některé závěry a doporučení:

Matka (II/3) je zřejmě asymptomatickou přenašečkou Norrieho choroby (potvrzeno genetickým vyšetřením), zároveň je i přenašečkou Wilsonovy choroby.

Otec chlapce (II/2) je přenašečem Wilsonovy nemoci.

Riziko narození dítěte mužského pohlaví s Norrieho chorobou ze svazku rodičů (II/2 a II/3) je 50 % a taktéž riziko narození přenašečky této nemoci. Riziko narození potomka s Wilsonovou nemocí je 25 %. Rodičům lze při plánování dalších potomků nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku.

Probandka (III/1) má Wilsonovu nemoc (potvrzeno při DNA analýze) a existuje 50% riziko, že je přenašečkou Norrieho choroby. Lze proto v době zletilosti (prekoncepčně) doporučit:

- ověřit přítomnost *NDP* mutace způsobující Norrieho chorobu (test přenašečství),
- ověřit přítomnost mutace genu *ATP7B* u budoucího partnera (test přenašečství, vysoká frekvence přenašečů v populaci 1 : 90).

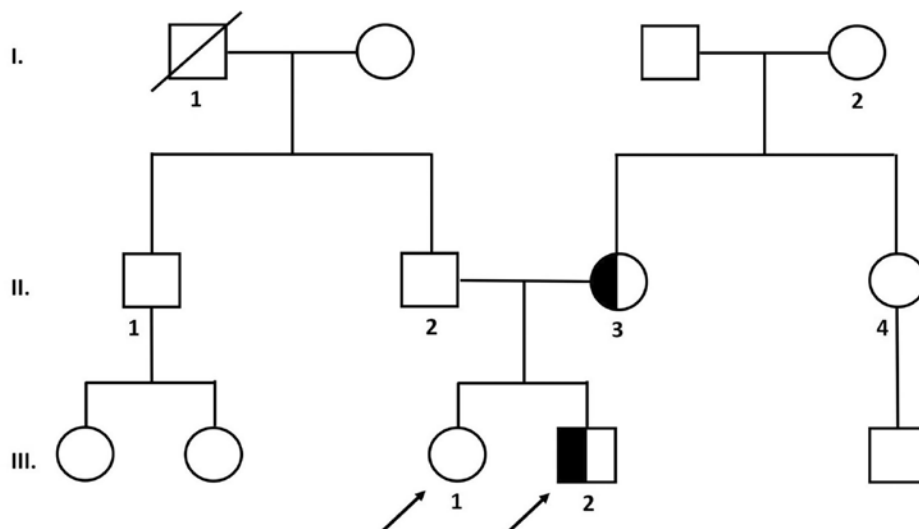
Tab. 4.13 Kazuistika hereditárního oftalmologického onemocnění

Dětská lékařka odeslala ke genetické konzultaci po doporučení hepatologa 4letou holčičku s podezřením na Wilsonovu nemoc:

- nepozorovány dysmorfní rysy,
- náhodný záchyt mírné elevace transamináz – ALT, AST a bilirubinu (opakovaně potvrzeno),
- ultrazvukový nález mírné hepatomegalie a steatózy,
- snížená sérová hladina ceruloplasminu a zvýšené vylučování mědi močí,
- oftalmologický obraz byl normální (bez nálezu Kayserova-Fleischerova prstence).

U děvčátka byla indikována DNA analýza se zaměřením na nález patogenních variant genu *ATP7B* a bylo potvrzeno, že je složeným heterozygotem dvou zárodečných patogenních variant genu *ATP7B* získaných od otce i matky. Součástí genetického vyšetření je i genealogická analýza (obr. 4.1). Při ní bylo zjištěno, že holčička má 8letého bratra trpícího vrozenou oboustrannou poruchou zraku a poruchou učení. Ostatní výsledky genealogického rozboru poukázaly pouze na úmrtí paternálního dědečka (I/1) v 60 letech v důsledku akutního koronárního syndromu.

Z dostupné dokumentace chlapce bylo zjištěno, že postižení zraku se objevilo již časně po narození a zvažovala se blíže nespecifikovaná intrauterinní infekce u matky. Podle aktuálního oftalmologického vyšetření byly potvrzeny ireverzibilní degenerativní změny sítnice (pseudogliom) se žlutavým odrazem v zornici. Souhrnem klinických vyšetření je u chlapce vyjádřeno podezření na Norrieho chorobu (X-vázané dědičné onemocnění). DNA analýzou byla v exonu 3 genu *NDP* nalezena zárodeční patogenní varianta v hemizygotním stavu, která diagnózu Norrieho choroby potvrzuje na molekulární úrovni.



Obr. 4.1 Genealogická analýza

Poznámka: Probandi jsou označeni šipkou. Přítomnost mutace genu *NDP* u členů rodiny je označena tmavě.

Proband (III/2) má Norrieho chorobu (potvrzeno při DNA analýze) a bylo vyloučeno přenašečství Wilsonovy choroby. Všechny dcery probanda budou přenašečky Norrieho choroby.

Sestra matky (II/4) má zdravého syna, to ale nevylučuje, že je také přenašečkou Norrieho choroby a taktéž Wilsonovy choroby. Při plánování dalšího těhotenství jí lze doporučit genetickou konzultaci a vyšetření přítomnosti familiárních mutací genu *NDP* a *ATP7B* (kaskádové testování). Pokud *NDP* mutace nevznikla *de novo*, lze její přítomnost předpokládat i u maternální babičky probandů (I/2).

Bratr otce (II/1) může být přenašečem familiární mutace genu *ATP7B* a lze mu nabídnout vyšetření této mutace.

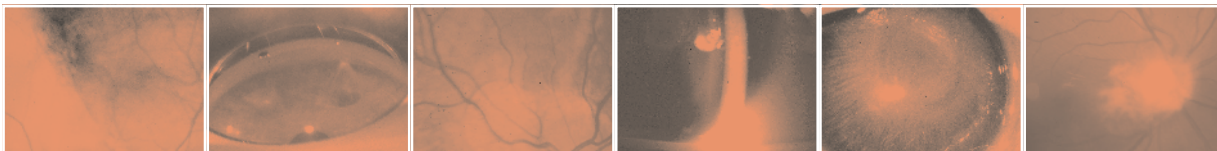
Výsledkem genetické konzultace je potvrzení diagnózy Norrieho choroby a Wilsonovy nemoci u probandů, doporučení dalšího sledování a léčby. Součástí konzultace je i doporučení týkající se možného výskytu patogenních variant genů *NDP* a *ATP7B* u příbuzných v riziku, vyjádření možnosti opakovaného výskytu nemoci u dalších potomků a možnosti prevence. Genetická konzultace je nedirektivní a nemůže intervenovat dále než ke konzultované osobě.

Poděkování za cenné rady a připomínky při vytvoření kapitoly patří prof. MUDr. Petře Liškové, M.D., Ph.D.

Literatura

- Augsburger JJ, Correa ZM. Ophthalmic genetics. In: Riordan-Eva P, Augsburger JJ, et al. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 19. vyd. McGraw-Hill Education LLC: New York, 2018:202 s.
- Baskovich B, Hiraki S, Upadhyay K, et al. Expanded genetic screening panel for the Ashkenazi Jewish population. *Genet Med*. 2016;18:522–528.
- Benjaminy S, Kowal SP, MacDonald IM, et al. Communicating the promise for ocular gene therapies: Challenges and recommendations. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:408–415.
- DaCosta J, Brookes J. Infantile glaucoma in Rubinstein-Taybi syndrome. *Eye*. 2012;26:1270–1271.
- Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet*. 2013;84:132–141.
- Davidson AE, Liskova P, Evans CJ, et al. Autosomal-dominant corneal endothelial dystrophies CHED1 and PPCD1 are allelic disorders caused by non-coding mutations in the promoter of OVOL2. *Am J Hum Genet*. 2016;98:75–89.
- Den Hollander AI, Black A, Bennett J, et al. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest*. 2010;120:3042–3053.
- Dickmann A, Parrilla R, Salerni A, et al. Ocular manifestations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS*. 2009;13:264–267.
- Ďudáková L, Kousal B, Kolářová H, et al. Genová terapie dědičných onemocnění sítnice a zkrakového nervu: současný stav poznání. *Čes Slov Oftal*. 2016;4:128–136.
- European Reference Networks Eye Diseases (ERN-EYE) (www.ern-eye.eu)
- Filouš A. Vrozený glaukom. Diagnostika a terapie. 1. vyd. Praha: Galén, 1998.
- Findeis-Hosey JJ, McMahon KQ, Findeis SK, et al. Von Hippel-Lindau disease. *J Pediatr Genet*. 2016;5:116–123.
- Genead MA, Fishman GA, Stone EM, et al. The natural history of Stargardt disease with specific sequence mutation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5867–5871.
- Gerinec A. Detská oftalmológia. 1. vyd. Martin: Osveta, 2005.
- Gordon K, Del Medico A, Sander I, et al. Gene therapies in ophthalmic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18:415–416.
- Gourdon G, Meola G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:1–14.
- Han Z, Conley SM, Makkia RS, et al. DNA nanoparticle-mediated ABCA4 delivery rescues Stargardt dystrophy in mice. *J Clin Invest*. 2012;122:3221–3226.
- Hladíková A, Balcar A, Černá D. Přínos moderní genetiky pro pediatriickou praxi. *Pediatr Praxi*. 2015;16:98–102.
- Kersten HM, Roxburgh RH, Danesh-Meyer HV. Ophthalmic manifestations of inherited neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:349–362.
- Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:302–308.
- Kolářová H, Honzík T, Ďudáková L, et al. Leberova hereeditární neuropatie optiku. *Cesk Slov Neurol N*. 2017;5:534–544.
- Kousal B, Ďudáková L, Moravíková J, et al. Vzácná oční onemocnění v oftalmologické praxi. *Oftalmologie pro praxi*. 2018;7–11.
- Lew RL, Burnett L, Proos AL, et al. Tay-Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet*. 2015;8:19–25.
- Lišková P, Stejskal D, Krutílková V. Genetika. In: Kuchynka P, et al. Oční lékařství. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2016.
- McKusick JRM. Genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1975;27:240–242.
- Miraldi Utz V, Coussa RG, Antaki F, et al. Gene therapy for RPE65-related retinal disease. *Ophthalmic Genet*. 2018;39:671–677.

- Mitsios A, Dubis AM, Moosajee M, et al. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018;10: 2515841418817490.
- Mitter D, Ullmann R, Muradyan A, et al. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *Eur J Hum Genet.* 2011;19: 947–958.
- Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinosis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:195–212.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Klinická genetika*. 2. vyd. Thompson & Thompson. Praha: Triton, 2004.
- OMIM. Online inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. (www.omim.org).
- Otová B, Kohoutová M, Liška F, et al. *Lékařská biologie a genetika* (I. díl). 2. vyd. Praha: Univerzita Karlova, 2014.
- Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *SciTransl Med.* 2019;11. doi: 10.1126/scitranslmed.aat9321.
- Reis LM, Tyler RC, Eric Weh, et al. Analysis of CYP1B1 in pediatric and adult glaucoma and other ocular phenotypes. *Mol Vis.* 2016;22:1229–1238.
- Soliman SE, ElManhaly M, Dimaras H. Knowledge of genetics in familial retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 2017; 38:226–232.
- Stone EM, Aldave JA, Drack AV, et al. Recommendations of American Academy of Ophthalmology Task Force on Genetic Testing. American Academy of Ophthalmology 2014. Available at: www.aao.org
- Šantavá A, Štellmachová J, Punová L. Typy dědičnosti, stanovení genetických rizik. In: Procházka M, Vodička R, Vrtěl R, et al. *Základy lékařské genetiky*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2018.
- Theriault BL, Dimaras H, Gallie BL, et al. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2014;42:33–52.
- Tolmachova T, Tolmachov OE, Wavre-Shapton ST, et al. CHM/REP1 cDNA delivery by lentiviral vectors provides functional expression of the transgene in the retinal pigment epithelium of choroideremia mice. *J Gene Med.* 2012;14:158–168.
- Vejvalková Š. Genetické choroby v oftalmologii. 1. vyd. In: Procházka M, Vodička R, Vrtěl R, et al. *Základy lékařské genetiky*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2018.
- Winter M, Pankau R, Amm M, et al. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet.* 1996;49:28–31.
- Wissinger B, Kohl S, Langenbeck U. *Genetics in ophthalmology*. Basel: Karger, 2003.
- Wistow G. The human crystallin gene families. *Hum Genomics.* 2012;6:26.
- Wu X, Long E, Lin H, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:28564.
- Yi J, Yun J, Li Z, et al. Epidemiology and molecular genetics of congenital cataracts. *Int J Ophthalmol.* 2011;4:422–432.



Anestezie v dětské oftalmochirurgii

Martina Vrabcová

5.1 Celková anestezie

Většina očních operací se v dětském věku provádí v celkové anestezii k zajištění bezpečnosti výkonu, vyloučení nespokojenosti, strachu a bolesti dítěte a také pro větší komfort oftalmologa. Standardně jsou chirurgické oční operace u dětských pacientů vedené v celkové anestezii. Lokální anestezie je u dětské oftalmochirurgie využívána spíše jako doplněk analgezie k celkové anestezii nebo hluboké sedaci dítěte. Samostatná lokální anestezie je možná při drobných extraokulárních výkonech a očních vyšetřeních. Vždy je třeba zvážit přínos a rizika výkonu v lokální či celkové anestezii vzhledem k bezpečnosti výkonu, věku a spolupráci dítěte a v neposlední řadě i komfortu oftalmologa.

Mezi **nejčastěji prováděné dětské oční operace** patří operace strabismu, ptózy očního víčka, antiglaukomatózní operace, operace vrozené či získané katarakty a implantace umělé nitrooční čočky, dále skleroplastika při těžké myopii, enukleace bulbu při pokročilém stadiu retinoblastomu, kryoterapie či fotokoagulace retinopatie nedonošených a také kanylace slzných cest při jejich neprůchodnosti.

Vzhledem k velmi těžké spolupráci s kojenci a malými dětmi při očním vyšetření je nutné někdy provést podrobné oční vyšetření v celkové anestezii. V tomto stavu lze vyšetřit všechny oční tkáně kromě funkčních testů (zrakové funkce). Mezi **nejčastější vyšetření prováděná v celkové anestezii** patří skiaskopie, kerato-

metrie, gonioskopie, oftalmoskopie, tonometrie, sondáž a průplach slzných cest, test pasivní dukce a další (obr. 5.1, 5.2).

Při podání anestezie pro oční výkony se klade důraz na hladký úvod bez velkých změn nitroočního tlaku a rovněž šetrné vyvedení z anestezie. Protože při očních operacích je oblast hlavy sterilně zakryta, je velmi důležité bezpečné zajištění dýchacích cest a dobrá monitorace pacienta. Pro většinu plánovaných očních operací se pro zajištění dýchacích cest používají laryngální masky – nejlépe flexibilní, které neomezují operátora a je u nich minimální riziko dislokace během výkonu. Při kontraindikaci laryngální masky (nelačný pacient,



Obr. 5.1 Zajištění pacienta musí zajistit oftalmologovi dobré podmínky k vyšetření i operaci

5



Obr. 5.2 Zajištění pacienta musí zajistit oftalmologovi dobré podmínky k vyšetření i operaci



Obr. 5.3 Dítě zajištěné flexibilní laryngální maskou

obezita, předpokládaná velmi dlouhá operace) nebo u novorozenců a velmi malých kojenců z důvodů bezpečnosti je nutná tracheální intubace (obr. 5.3–5.5).

Z anestetik používaných v oftalmologii je třeba vyloučit ta, která zvyšují nitrooční tlak (NOT), což je z intravenózních anestetik ketamin, který rovněž není vhodný pro vyvolání bloudivých pohybů očních bulbů. Z relaxancií suxamethonium – succinylcholinjodid také vede ke zvýšení NOT, jeho použití je však možné pro rychlé zajištění dýchacích cest intubací u akutních výkonů s vysokým rizikem aspirace.

Ostatní anestetika – z intravenózních propofol a také všechna inhalační anestetika používaná v pediatrické anesteziologii – sevofluran, desfluran, event. isofluran – v závislosti na dávce a délce podávání vedou ke snížení NOT.

Z inhalačních anestetik je u dětí nejpoužívanější sevofluran pro svou možnost použití k inhalačnímu úvodu. U všech inhalačních anestetik je nutné počítat s tím, že působí jako spouštěč maligní hypertermie, což je vzácné, ale velmi závažné genetické onemocnění s poruchou vazby kalcia v buňkách a může vést k těžkému stavu hyperkatabolismu s hypertermií a rizikem



Obr. 5.4a U malých dětí preferujeme inhalační úvod do anestezie



Obr. 5.4b Po inhalačním úvodu ihned zajistíme žilní vstup



Obr. 5.5 Pacient připravený k oční operaci

zástavy oběhu. Toto onemocnění může být spojeno s jinými genetickými myopatickými poruchami, např. morbus Duchenne, a proto je u těchto onemocnění nutné inhalační anestetika zcela vyloučit.

Z plyných inhalačních anestetik je dnes používán pouze rajský plyn – N_2O , v pediatrické anesteziologii však již minimálně. Jeho analgetické vlastnosti lze nahradit jinými analgetiky, navíc zvyšuje riziko pooperační nauzey a zvracení (PONV), které je často spojeno

s operacemi strabismu nebo některými nitroočními zákroky. U nitroočních operací s aplikací plynu do oka – vnitřní tamponáda plynem SF₆ + vzduch při vitrektomii – je rajsý plyn kontraindikován zcela pro riziko akutního zvýšení NOT.

5.2 Zvláštní aspekty při celkové anestezii v oftalmologii

5.2.1 Přidružené choroby a předoperační příprava

Většina dětských pacientů podstupujících operační výkon v oční chirurgii jsou jinak zdravé děti. Existuje však několik očních onemocnění či abnormalit, které jsou spojeny s celkovým onemocněním nebo jsou součástí některých vrozených vad. Například různá metabolická onemocnění či vrozené vady jsou spojeny s výskytem katarakty nebo glaukomu. U dětí s retinopatií nedonošených musíme počítat s výskytem dalších systémových abnormalit spojených s jejich extrémní nezralostí. A některé děti podstupující operaci ptózy víček a strabismu mohou trpět myopatickou poruchou.

Přehled očních abnormalit spojených s jinými onemocněními a genetickými vadami, na které by se měl anesteziolog v anamnéze pacienta zaměřit, uvádí tabulka 5.1.

V předoperačním vyšetření je důležitá anamnéza s ohledem na přidružená celková onemocnění, dále rodinná a osobní anamnéza zaměřená na odhalení vyšší incidence maseterového spasmu a maligní hypertermie, zvláště ve spojení s diagnózou strabismu. U očních operací je třeba se zaměřit v pediatrickém vyšetření na infekty horních cest dýchacích a plánované operace provádět až po jejich úplném doléčení vzhledem ke snadné možnosti přenosu infekce do oka a následné pooperační infekční oční komplikaci. V předoperační přípravě je také vhodné připravit rodiče a podle věku i dítě na nutnost zakrytého jednoho nebo i obou očí po operaci. Nemožné vidění z důvodů zakrytých očí nebo po aplikaci masti může probírající se dítě z anestezie velmi vyděsit. U kojenců a malých dětí si tato skutečnost žádá dobrou pooperační sedaci pacienta a přítomnost rodiče u dítěte.

Před většinou očních operací je vhodná anxiolytická premedikace midazolamem podaným 20 až 30 minut před odjezdem na operační sál perorálně v dávce 0,3–0,5 mg/kg.

Tab. 5.1 Genetické, metabolické a systémové nemoci s oční patologií

Apertův syndrom – hypertelorismus, exoftalmus
Downův syndrom – hypotelorismus, epikanty, blefaritida, obstrukce slzných cest
Marfanův syndrom – myopie, ektopie čočky
Sticklerův syndrom – amoce sítnice, katarakta, sekundární glaukom
Crouzonův syndrom – atrofie zrakového nervu, exoftalmus, strabismus
Loweho syndrom – katarakta, glaukom
Sturgeův-Weberův syndrom – vrozený glaukom
Rileyho-Dayův syndrom – syndrom suchého oka a anestezie rohovky
Zellwegerův syndrom – katarakta, degenerace sítnice
trisomie 13 – mikroftalmie, anoftalmie
mukopolysacharidóza – zákal rohovky
homocystinurie – myopie, ektopie čočky, glaukom
galaktosemie – katarakta
neurolipidózy – degenerace sítnice
neurofibromatóza – Lischovy noduly
vrozené myopatie a myotonické dystrofie – ptóza, oftalmoplegie, katarakta
diabetes mellitus – retinopatie
cytomegaloviroza – retinitida
rubeola – retinitida, katarakta, mikroftalmie
toxoplazmóza – retinitida, mikroftalmie
herpes viry – retinitida

U traumatického postižení oka je třeba předoperačně vyloučit bolest, strach a pláč dítěte, které vedou ke zvyšování nitroočního tlaku a hrozí únik nitrooční tekutiny či sklivce. Toho dosáhneme kombinací sedace midazolamem a podáním lokálního anestetika do poraněného oka při příjmu pacienta nebo celkovým podáním analgetik (paracetamol, metamizol). Tramadol vzhledem k vyšší incidenci nauzey a zvracení není příliš vhodný a opioidy podávané intravenózně před operací vyžadují trvalé sledování pacienta vzhledem k možné depresi dýchání.

5.2.2 Nitrooční tlak

Normální nitrooční tlak (NOT) u dětí se pohybuje v rozmezí 10–20 mmHg. Akutní zvýšení NOT během nitroočního chirurgického výkonu může průběh ope-

race velmi zkomplikovat. Hlavní zásadou anesteziologické péče během nitroočních operací a traumat oka je vyloučit všechny faktory, které akutně zvyšují NOT. Přehled perioperačních faktorů ovlivňujících NOT je uveden v tabulce 5.2.

Tab. 5.2 Přehled perioperačních faktorů ovlivňujících nitrooční tlak (NOT)

Perioperační faktory ovlivňující NOT	
Faktory zvyšující NOT	
kašel, námaha, pláč, zvracení, flexe hlavy, Valsalvův manévr	
sukcynylcholin	
ketamin	
laryngoskopie a endotracheální intubace	
hypoxie, hyperkapnie	
vnější tlak na oční bulbus	
akutní hypertenze	
kontrakce extraokulárních svalů a m. orbicularis oculi	
Faktory snižující NOT	
lidokain i. v.	
většina intravenózních a inhalačních anestetik	
hypotermie	
retrobulbární blokáda	
zvýšená poloha hlavy	
diuretika	
systolický TK pod 85 mmHg	
hypokapnie	
hluboké inspirium	

Kromě ketaminu většina intravenózních a inhalačních anestetik v závislosti na dávce snižuje NOT a mohou být bezpečně použita k úvodu a vedení celkové anestezie. Intravenózní podání ketaminu u dětí vedlo ke zvýšení NOT. Intramuskulární podání ketaminu je spojeno se vzestupem i poklesem NOT podle různých studií. Kvůli účinku ketaminu, jako je blefarospasmus a nystagmus, je jeho použití méně vhodné pro oční výkony. Pouze v případě nespolupracujícího dítěte u akutního očního výkonu lze použít intramuskulární podání ketaminu.

Sukcynylcholin vede ke zvýšení NOT o 7–12 mmHg trvajícímu 5–6 minut. Mechanismus tohoto účinku je kontroverzní: původní příčinou tohoto fenoménu se zdála být kontrakce extraokulárních svalů, recentní studie však demonstrovala zvýšení NOT po sukcinylcholinu *in vitro* na izolovaném očním modelu. Většina

dětských anesteziologů preferuje vyloučení sukcinylcholinu u penetrujícího poranění oka.

U menších dětí lze použít metodu intubace v hluboké inhalační anestezii sevofluranem nebo u lačných pacientů zajistit dýchací cesty laryngální maskou bez nutnosti relaxace. Na druhé straně je třeba zvážit riziko aspirace, které je nepochybně vyšší než riziko ztráty zraku způsobené únikem očního obsahu po podání sukcinylcholinu. Vhodnou alternativou sukcinylcholinu je z nedepolarizujících relaxancií rokuronium ve vyšší intubační dávce.

Lidokain podaný intravenózně v dávce 1–2 mg/kg je schopen omezit zvýšení NOT po laryngoskopii a intubaci a po podání sukcinylcholinu, avšak nezruší účinek těchto faktorů na zvýšení NOT zcela. Optimální načasování podání lidokainu je 1–3 minuty před intubací. Alternativou pro zajištění dýchacích cest je použití flexibilní laryngální masky, která snižuje riziko vzestupu NOT v úvodu i při probouzení pacienta na minimum.

K vyloučení vzestupu NOT během nitrooční operace je vhodné vedení anestezie s řízenou ventilací a relaxací. Při analýze primárních příčin ztráty zraku po očních operacích se ukazuje nedostatek neuromuskulární blokády a následný pohyb pacienta během operace.

Po skončení nitrooční operace je vhodná k vyloučení vzestupu NOT extubace v hlubší anestezii, pokud nejsou kontraindikace tohoto postupu (např. plný žaludek, obtížná intubace).

Účinky lokálních oftalmologických léků

Anesteziolog by měl být seznámen s typem lokální oční medikace použité perioperačně a s jejím možným systémovým účinkem. Systémová absorpce topických léčiv je možná buď spojivkou, nebo nosní sliznicí po drenáži léčiva slzným kanálkem. Absorpce nosní sliznicí může být snížena tlakem na vnitřní koutek oka po aplikaci léčiva. Slzný aparát je závislý na aktivním mrkacím reflexu a svalové činnosti, proto je systémová absorpce výrazně snížena během celkové anestezie. Přehled potenciálně toxických léčiv je uveden v tabulce 5.3.

Okulokardiální reflex

Okulokardiální reflex má aferentní dráhu přes dlouhý a krátký ciliární nerv, který tvoří oftalmickou část n. trigeminus (V). Eferentní dráha vede přes n. vagus (X) z mozkového kmene do sinusového uzlu v srdci. Nejčastější manifestací je sinusová bradykardie, méně často se mohou vyskytnout další dysrytmie, např. junkční rytmus, A–V blokáda, síňové i komorové extrasystoly, komorová tachykardie a asystolie. Reflex je spouštěn tahem extraokulárních svalů a spojivky během operace