

Perfil paquimétrico horizontal para a detecção do ceratocone

Horizontal pachymetric profile for the detection of keratoconus

Bernardo Teixeira Lopes^{1,2,3}, Isaac de Carvalho Ramos¹, Marcella Quaresma Salomão^{1,2,3}, Ana Laura Caiado Canedo¹, Renato Ambrósio Jr.^{1,2,3}

RESUMO

Objetivo: Avaliar a capacidade de dados de perfil paquimétrico horizontal, a fim de distinguir o ceratocone de córneas normais, e comparar a precisão de índices com outros tomográficos mais complexos. **Métodos:** Em um estudo retrospectivo, um olho selecionado aleatoriamente de 225 pacientes com ceratocone bilateral e de 335 pacientes com córneas normais foram incluídos. Todos os pacientes foram examinados por um especialista em córnea e foram submetidos ao exame de tomografia de córnea, Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Alemanha). Os dados de perfil paquimétrico horizontal em 6 milímetros passando pelo ápice foi avaliado. Com esses dados, a espessura no ápice corneano (P.ápice), a espessura no ponto mais fino do perfil horizontal (P.min.H), a progressão paquimétrica do ponto mais fino para o mais espesso (PPmin-máx), a progressão paquimétrica média no meridiano temos como referencial a média normal (PPméd) e a adequação a uma linha de tendência polinomial do segundo grau (R^2). Um modelo de inteligência artificial foi construído para combinar esses dados. O desempenho para distinguir ceratocone do normal foi avaliada por curvas ROC. **Resultados:** Todos os índices avaliados foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos ($p < 0,001$). A área sob a curva ROC (AUC) de paquimetria no ápice e no TP foram de 0,904 e 0,938, respectivamente. O índice tomográfico com maior AUC foi o BAD-D (0,997). Em relação ao perfil horizontal, a AUC do P.min.H e PPmin-max foram 0,915 e 0,927, respectivamente. A adequação à linha de tendência para o gráfico de espessura no ápice apresentou AUC 0,896. O melhor desempenho foi obtido com o PPméd (AUC 0,932 Sensibilidade = 84,4% e especificidade de 92,5%). O modelo de inteligência artificial combinando todos os itens derivados do perfil horizontal melhorou o desempenho (AUC 0,991 Sens. = 96% e espec. = 98%). **Conclusão:** O perfil de espessura horizontal permite detectar o ceratocone, com capacidade comparável aos índices mais complexos. Esse tipo de análise pode fornecer o básico para novas abordagens, que utilizem dados presentes em aparelhos mais simples que o tomógrafo, reduzindo o custo para os pacientes.

Descritores: Ceratocone/diagnóstico; Doenças da córnea; Córnea/anatomia & histologia; Tomografia/normas

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the ability of horizontal thickness profile to distinguish keratoconus from normal corneas, and compare the accuracy of these indices with more complex tomographic indices. **Methods:** In a retrospective study, one eye randomly selected from 225 patients with bilateral keratoconus and 335 patients with normal corneas were included. All patients were examined by a corneal specialist and underwent the examination of corneal tomography, Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany). Data of horizontal pachymetric profile passing through the apex of 6 mm was evaluated. With these data, the thickness at the corneal apex (P.ápice), the thickness of the thinnest point of the horizontal profile (P.min.H), the pachymetric progression from the thinnest point to the thickest (PPmin-max), the average pachymetric progression in the meridian as reference the average from the normal population (PPméd) and the fitness with a second degree polynomial trendline (R^2). An artificial intelligence model was built to combine this data. The performance for distinguishing normal keratoconus was evaluated by ROC curves. **Results:** All of these indices were statistically different between the two groups ($p < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) thickness at the apex and TP were 0.904 and 0.938, respectively. The tomographic index with higher AUC was BAD-D (0.997). Regarding the horizontal profile, the AUC of P.min.H and PPmin-max were 0.915 and 0.927, respectively. The fitness to the trendline to the horizontal thickness graph AUC was 0.896. The best performance was obtained with the PPméd (AUC 0.932 sensitivity = 84.4% and specificity of 92.5%). The artificial intelligence model combining all items derived from horizontal profile improved performance (AUC 0.991 Sensitivity = 96% and specificity of 98%). **Conclusion:** The horizontal thickness profile can detect keratoconus, with a capacity comparable to more complex indices. This type of analysis can provide the basics for new approaches, using data present in simpler devices than the tomographer reducing the cost for the patients.

Keywords: Keratoconus/diagnosis; Corneal diseases; Cornea/anatomy & histology; Tomography/standards

¹ Rio de Janeiro Corneal Tomography and Biomechanical Study Group – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

² Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil;

³ Instituto de Olhos Renato Ambrósio – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido para publicação em 01/08/2015 - Aceito para publicação em 25/08/2015

INTRODUÇÃO

O ceratocone, a ectasia corneana mais frequente, teve seu diagnóstico impulsionado nas últimas décadas pela introdução de novas tecnologias à prática oftalmológica^(1, 2). Desde a introdução da análise computadorizada das imagens de Placido, em 1959, por Reynolds e Kratt⁽³⁾ e pela sua evolução concluída por Klyce nos anos 80⁽⁴⁾, com a introdução de mapas coloridos da superfície corneana anterior, o uso de novas ferramentas diagnósticas cresceram em ritmo intenso.

Atualmente dispomos de imagens seccionais da córnea capazes de fornecer imagens das superfícies corneanas anterior e posterior, assim como um mapa paquimétrico completo com medidas de espessura em mais de 10.000 pontos (os tomógrafos corneanos)⁽⁵⁻⁷⁾. Entretanto, junto com esse arsenal propedêutico há um custo associado, que limita seu uso disseminado por toda a população. Ainda mais em país com sérios problemas no sistema de saúde como o nosso.

Tendo isso em mente, há um esforço crescente para tentar extrair o máximo de poder diagnóstico com o mínimo de informações da córnea. Com auxílio das ferramentas de aprendizado de máquina e inteligência artificial, descrevemos uma nova abordagem para o diagnóstico do ceratocone, que utiliza apenas os dados de espessura em 6mm de extensão no meridiano horizontal da córnea tendo como centro o seu ápice.

MÉTODOS

Seleção de pacientes

O presente estudo seguiu as recomendações da resolução do CNS 466/12 e obteve aprovação em comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Em um modelo retrospectivo, os prontuários de pacientes com diagnóstico clínico de ceratocone e pacientes com córneas normais foram revisados. Um olho randomicamente selecionado de cada paciente foi incluído no estudo. Todos os pacientes foram examinados por um mesmo especialista em córnea (RA Jr). Pacientes com diagnóstico neste estudo foram definidos pelos sinais a seguir: achados típicos na topografia de Placido como assimetria ínfero-superior para-central e/ou padrão em gravata de borboleta assimétrica, com ou sem eixos enviesados e ao menos um sinal clínico incluindo: afinamento estromal, protrusão cônica da córnea, anel de Fleischer, estrias de Vogt, aumento dos nervos corneanos, aumento da intensidade do reflexo do endotélio corneano, linhas fibrilares subepiteliais e sinais de Munson e Rizutti.

O uso das lentes de contato foi descontinuado por pelo menos três semanas para as rígidas e uma semana para as gelatinosas antes das medidas. Pacientes com história prévia de cirurgia ocular, cicatriz corneana extensa, doença do tecido conjuntivo ou gestação nos últimos 12 meses foram excluídos.

Exame de tomografia

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de tomografia de córnea por método rotacional de Scheimpflug (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Alemanha). Um examinador experiente adquiriu as imagens de maneira automática após alinhamento correto utilizando o *joystick*. Foram utilizadas 25 imagens simples de Scheimpflug capturadas em 2 segundos para cada olho. A qualidade das imagens foi conferida para que

apenas imagens com boa qualidade fossem incluídas no estudo. Esse tipo de captura automática permite uma maior confiabilidade para identificação do ápice corneano e reprodutibilidade dos resultados do tomógrafo.

Os dados de espessura do meridiano horizontal passando pelo ápice com 6mm de extensão (intervalos de 0,2mm) e centro no ápice corneano foram avaliados. As principais variáveis incluídas na análise foram: a espessura corneana no ápice (P.ápice), o ponto de menor espessura nesse meridiano (P.min.H), a progressão paquimétrica do ponto mais fino para o ponto mais espesso (PPmin-max), a progressão paquimétrica média no meridiano tendo como referencial a média normal (PPméd) e a adequação a uma linha de tendência polinomial do segundo grau (R²), uma vez que o gráfico de paquimetria horizontal nos casos normais forma uma parábola, enquanto nos casos de ceratocone essa forma não é vista na maioria dos casos (figura 1). Os casos de ceratocone foram estadiados em 4 grupos de acordo com o sistema topográfico de classificação presente no pentacam (TKC).

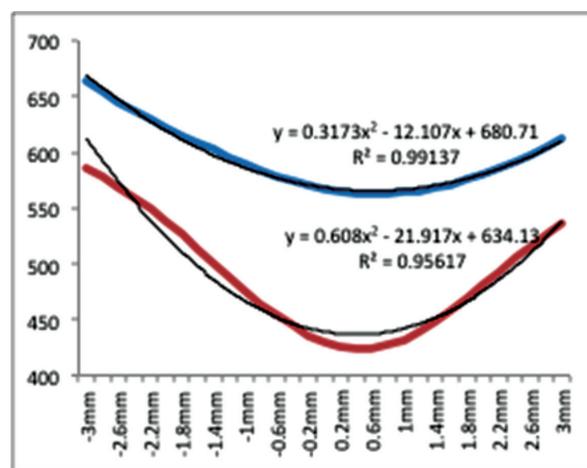


Figura 1: Perfil paquimétrico horizontal de paciente com córnea normal (azul) e com ceratocone (vermelho) e sua adequação ao gráfico polinomial do segundo grau (parábola)

Análise estatística

A normalidade da distribuição das amostras foi inferida através de teste de adesão à normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os grupos foram então comparados pelo método não-paramétrico de Mann-Whitney. Foram construídas curvas ROC para as variáveis com diferença estatisticamente significativa e a acurácia foi medida através da área sob a curva ROC. Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS 20.0 (IBM SPSS statistics, Armonk, Nova Iorque, EUA).

Máquina de vetores de suporte

Em nosso estudo empregamos um método de classificação automatizado utilizando dados de espessura central para discriminar entre olhos normais e com ceratocone de uma maneira objetiva e quantitativa. A máquina de vetores de suporte (do inglês, SVM) foi gerada por algoritmo de inteligência artificial pelo *software* kernlab (R packages, versão 0.9.19). Esse tipo de abordagem é particularmente útil quando o conjunto de dados não é linearmente separável. Nesse caso os dados são mapeados em um espaço dimensional mais avançado onde uma superfície de separação pode ser encontrada (hiperplano). A figura 2 exemplifica o hiperplano.

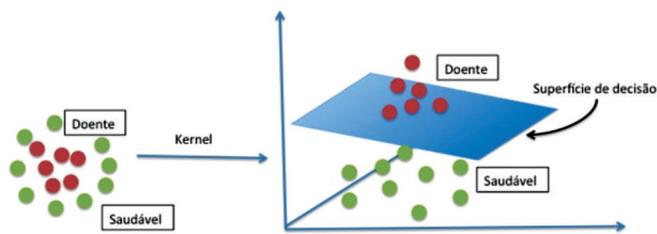


Figura 2: Exemplo do hiperplano otimizado para separar dados não linearmente separáveis

Para avaliar a capacidade de generalização do nosso modelo, utilizamos dentro do algoritmo uma técnica de validação cruzada em dez partições (*10-fold cross validation*). Com isso estimamos o quão acurado é o modelo na prática, ou seja, o seu desempenho para um novo conjunto de dados. Esse método é empregado dividindo aleatoriamente a amostra em 10 subamostras de tamanho aproximadamente igual. Utiliza-se, então, os dados de 9 dessas subamostras para construir o modelo, a amostra omitida é utilizada para avaliar a taxa de erro do modelo. Repete-se o processo 10 vezes e o modelo com a menor estimativa de erro na validação cruzada é o utilizado.

RESULTADOS

Foram incluídos 335 olhos de 335 pacientes com córneas normais e 225 olhos de 225 pacientes com ceratocone. A idade média no grupo normal foi de 35 ± 3.2 anos e 33 ± 5.1 anos. Todos os índices avaliados apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,904 (sensibilidade 81%, especificidade 86%) para a espessura corneana no ápice (P.ápice) e de 0,938 (sensibilidade 85%, especificidade 90%) para espessura corneana no ponto mais fino (P.min).

Em relação aos índices derivados da espessura no ápice corneano. A espessura no ponto mais fino do perfil horizontal (P.min.H) teve AUC de 0,915 (sensibilidade 80,1%, especificidade 88,3%) e a progressão paquimétrica do ponto mais fino para o mais espesso (PPmin-max), AUC 0,927 (sensibilidade 85,8%, especificidade 90,7%). A adequação a linha de tendência (R^2) teve AUC de 0,896 (sensibilidade 75%, especificidade 95%). A melhor performance foi observada na progressão paquimétrica média em relação aos normais (PPméd), AUC 0,932 (sensibilidade 85%, especificidade 92,5%). O modelo gerado com a máquina de vetores de suporte (SVM) teve AUC de 0,991 (sensibilidade 96%, especificidade 98%). As figuras 3 e 4 mostram a distribuição dos pacientes com ceratocone nos seus quatro grupos de estadiamento em comparação ao normal para os índices P.min e SVM. É possível observar que para o SVM, mesmo nos grupos mais leves da doença (I e II) há uma sobreposição pequena entre os portadores de ceratocone e os normais, enquanto que para o P.min essa sobreposição ocorre mesmo nos grupos mais avançados da doença.

Os melhores índices tomográficos considerando toda a área corneana foram a elevação posterior no ponto mais fino (EPPMF) AUC 0,988 (sensibilidade 95,7%, especificidade 97,3%) e o desvio total no display de Belin e Ambrósio (D-total) AUC 0,997 (sensibilidade 98%, especificidade 99%), entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre o desempenho desses índices e o desempenho da SVM. A tabela 1 resume os dados de acurácia.

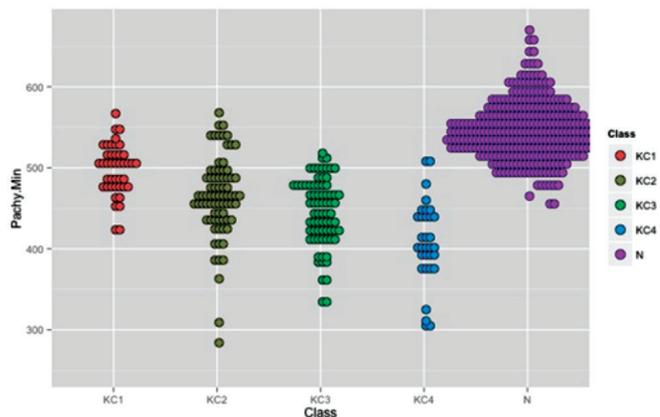


Figura 3: Distribuição dos pacientes com ceratocone nos seus quatro grupos de estadiamento em relação aos normais para o P.min

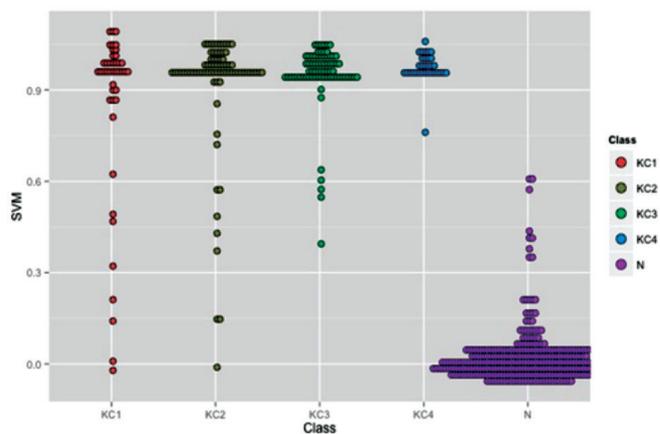


Figura 4: Distribuição dos pacientes com ceratocone nos seus quatro grupos de estadiamento em relação aos normais para o SVM

Tabela 1

Acurácia dos índices derivados do perfil paquimétrico horizontal e de índices de tomografia corneana

	AUC	Sensibilidade %	Especificidade %
Pápice	0,904	81	86
P.min.	0,938	85	90
P.min.H	0,915	80,1	88,3
P.min-max	0,927	85,8	90,7
R2	0,896	85	95
SVM	0,991	96	98
EPPMF	0,988	95,7	97,3
D-total	0,997	98	99

DISCUSSÃO

O diagnóstico do ceratocone ainda se apresenta como um desafio para a prática oftalmológica diária, principalmente em suas formas mais leves. Um arsenal de aparelhos cada vez mais rebuscados se apresenta para tentar solucionar esse problema.

Procuramos com este trabalho avaliar a capacidade diagnóstica de uma abordagem mais simples. Em 1969, Mandell

e Pause adaptaram um paquímetro óptico com registros eletrônicos para mapear a espessura corneana pelo meridiano horizontal e acharam que a diferença do centro para a periferia era maior nos pacientes com ceratocones⁽⁸⁾. Com análises mais complexas dos mesmos dados de espessura horizontal procuramos evoluir esse conceito, a fim de que pudesse servir para separar mesmo os casos mais leves da doença.

O método de inteligência artificial, máquina de vetores de suporte (SVM), é um método amplamente utilizado no reconhecimento de padrões, como reconhecimento facial^(9,10) e reconhecimento de caracteres escritos à mão⁽¹¹⁾. Na área médica já foi aplicado em diversas ocasiões como na detecção do câncer de pulmão⁽¹²⁾ e mesmo na oftalmologia para prever a qualidade de vida relacionada à visão a partir de dados de acuidade e campo visual em pacientes com glaucoma⁽¹³⁾. Esse tipo de abordagem também já foi utilizado para o diagnóstico de ceratocone. Arbelaez e cols. utilizaram dados de tomografia corneana para construir um modelo de SVM e obtiveram sensibilidade de 95% para detecção de ceratocone e especificidade de 97,2%⁽¹⁴⁾.

Utilizando a abordagem do aprendizado de máquina, podemos combinar os dados obtidos apenas a partir do perfil de espessura horizontal. A acurácia dessa análise foi superior aos dados de espessura em pontos únicos, como a paquimetria no ápice e no ponto mais fino. A performance obtida em nosso estudo foi também semelhante à obtida utilizando dados de espessura, curvatura e elevação de toda a córnea por Arbelaez e cols. Assim como foi semelhante aos dados tomográficos em relação à superfície posterior (EPPMF) e à análise de regressão dos dados de espessura, curvatura e elevação (D-total) da nossa amostra.

Esses dados sugerem que uma análise complexa de dados mais simples pode ser igualmente eficaz às análises de dados complexos, mesmo para identificar casos leves da doença (grupos I e II). A vantagem do primeiro método é que ele potencialmente requer menos investimento e pode ser mais amplamente difundido para a população em geral. Não apenas o Pentacam e outros aparelhos baseados no princípio de Scheimpflug se beneficiarão dessa análise, mas virtualmente, qualquer aparelho que forneça um corte transversal da córnea serão contemplados por essa metodologia, como o OCT, UBM, alguns biomêtros e mesmo equipamentos mais simples como alguns autorrefratores que fornecem este tipo de análise. O emprego da validação cruzada nos permitiu inferir a validade externa do modelo, entretanto, estudos prospectivos que confirmem esse resultado são importantes.

REFERÊNCIAS

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
- Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293-322.
- Reynolds A, Kratt H. The photo-electronic keratoscope. *Contacto*. 1959;3(3):53-9.
- Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1426-35.
- Huang D. A reliable corneal tomography system is still needed. *Ophthalmology*. 2003;110(3):455-6.
- Ambrosio R Jr, Belin MW. Imaging of the cornea: topography vs tomography. *J Refract Surg*. 2010;26(11):847-9.
- Belin MW, Khachikian SS, McGhee CN, Patel D. New technology in corneal imaging. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(3):177-89. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(2):182-8.
- Heisele BH, Poggio, T. Face recognition with support vector machines: global versus component-based approach. *Computer Vision, 2001 ICCV 2001. Proceedings Eighth IEEE International Conference; 2001*. Available from: <http://cbcl.mit.edu/cbcl/publications/ps/iccv2001.pdf>
- Kashihara K. A brain-computer interface for potential non-verbal facial communication based on EEG signals related to specific emotions. *Front Neurosci*. 2014;8:244.
- Sk M, Ujjwal B, Swapan KP. Unconstrained Bangla online handwriting recognition based on MLP and SVM. *Proceedings of the 2011 Joint Workshop on Multilingual OCR and Analytics for Noisy Unstructured Text Data; Beijing, China: ACM; 2011*.
- Kureshi N, Abidi SS, Blouin C. A predictive model for personalized therapeutic interventions in non-small cell lung cancer. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2014 Dec 4.
- Hirasawa H, Murata H, Mayama C, Araie M, Asaoka R. Evaluation of various machine learning methods to predict vision-related quality of life from visual field data and visual acuity in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1230-5.
- Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2231-8.

Corresponding Author:

Bernardo Teixeira Lopes
Rua Conde de Bonfim, 211/712 -Tijuca
CEP 20520-050 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: blopesmed@gmail.com