

虹膜角膜内皮综合征的临床研究现状

施毓琳, 徐国兴

引用: 施毓琳, 徐国兴. 虹膜角膜内皮综合征的临床研究现状. 国际眼科杂志 2020;20(8):1351-1354

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81770948); 福建省科技创新领军人才基金资助项目(No.2016B011)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所

作者简介: 施毓琳, 女, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 晶状体、视网膜疾病。

通讯作者: 徐国兴, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病. fjmuxgx@163.com

收稿日期: 2019-05-16 修回日期: 2020-06-28

摘要

虹膜角膜内皮综合征(ICE综合征)是关于角膜内皮异常改变和虹膜萎缩等病变的一组疾病。常见于中青年女性, 多单眼发病, 一般不涉及遗传倾向, 早期无症状时无需治疗, 当并发角膜水肿、青光眼时, 主要采用对症治疗。在这组疾病中, 其病因、临床表现、治疗等皆有许多相同点, 也有一些相异之处, 国际上尚未形成统一的标准, 因此本文就 ICE 综合征的临床研究现状进行综述。

关键词: 虹膜角膜内皮综合征; 角膜内皮水肿; 虹膜萎缩; 继发性青光眼; 角膜移植术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.11

Clinical research status of iridocorneal endothelial syndrome

Yu-Lin Shi, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81770948); Fujian Provincial Science and Technology Innovation Leadership Talent Foundation (No.2016B011)

Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received:2019-05-16 Accepted:2020-06-28

Abstract

• Iridocorneal endothelial (ICE) syndrome presents a group of ocular pathologies mostly characterized by corneal endothelial abnormalities and iris atrophy.

Iridocorneal endothelial syndrome is typically a unilateral and generally not involving genetic condition, frequently affecting women in early to middle adulthood. There is no treatment for absence of symptoms in early stages. When complicated with corneal edema and secondary glaucoma, treatment is mainly symptomatic. In this group of diseases, there are many similarities and some differences in their pathogenesis, clinical manifestations and treatment. So far no universal information on these features has been published. Recent clinical studies on iridocorneal endothelial syndrome are reviewed in this paper.

• **KEYWORDS:** iridocorneal endothelial syndrome; corneal endothelial edema; iris atrophy; secondary glaucoma; keratoplasty

Citation: Shi YL, Xu GX. Clinical research status of iridocorneal endothelial syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(8): 1351-1354

0 引言

虹膜角膜内皮综合征(iridocorneal endothelial syndrome, ICE综合征)是由 Yanoff 在 1979 年首次提出的一种临床眼病, 其表现为 3 种常见的病症, 即原发性进行性虹膜萎缩、Chandler 综合征、虹膜色素痣综合征(Cogen-Reese 综合征), 是一组临床上较为少见的眼病, 包括角膜内皮增殖、前房角、虹膜结构异常。目前国际上尚未完全阐明 ICE 综合征的病因, 其症状多样, 有很高的致盲率, 早期诊断有利于更好地预防和治疗并发症, 如角膜水肿、继发性青光眼等。

1 ICE 综合征病因及发病机制

ICE 综合征的临床病理体征发生原因以及形成机制, 目前尚无定论, 有以下几种学说。

1.1 神经嵴学说 这是关于阐述 ICE 综合征最早的学说, 临床上有很多涉及角膜内皮细胞的眼病, 根据神经嵴来源的角膜内皮异常可以进行分类, 包括 ICE 综合征、Fuchs 综合征、Rieger 综合征、Peters 异常、Axenfeld 异常、后部多形性营养不良等^[1]。来源于神经嵴的组织可形成角膜内皮细胞、小梁网内皮细胞、角膜实质层细胞和虹膜实质及脉络膜实质等^[2]。ICE 综合征常见的三种病症具有一个共同的病理学基础, 即神经嵴细胞异常增殖。嵴细胞的异常增殖可使前房角覆盖一层异常的基底膜, 阻塞房角致高眼压。然而这个理论仅解释了 ICE 综合征的胚胎学基础, 其结构改变的机制还有待进一步研讨。

1.2 炎症学说 即认为本病与眼内低度炎症反应、虹膜基质炎有关。Li 等^[3]报道, 在患者的虹膜、玻璃体腔存在较

多炎症细胞团块,其组织学检查支持这一学说。据研究,在确诊 ICE 综合征的患者可有轻度虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、角膜后沉着物的出现。Sacchetti 等^[4]提到在 2 例 ICE 综合征患者的角膜内皮无意中发现存在着巨噬细胞,并且在 16 例 Cogan-Reese 综合征中有 10 例伴发轻度慢性虹膜睫状体炎。

1.3 病毒学说 Li 等^[3]报道称,Alvarado 最先提出 ICE 综合征患者的角膜存在 HSV-DNA。在他们的研究中,HSV-DNA 只有在 ICE 综合征的角膜中大量存在,而在其它慢性角膜病变中尚未发现。后来在 ICE 综合征患者的玻璃体标本中也同样检测到 HSV-DNA。近年来发现 ICE 综合征患者的内皮改变与病毒感染性角膜病变相似^[4]。当病毒基因整合到人类基因,将激发原本“安静的基因”。角膜内皮细胞是有丝分裂期后的细胞,属不可分裂再生,在 ICE 综合征中,他们重获有丝分裂的能力,这与恶性肿瘤的发生有相似之处。除了 HSV,EBV 抗体也被发现存在于 ICE 综合征患者的血液中。

2 ICE 综合征临床表现

ICE 综合征多发生在儿童和中青年,以女性较为多见,常为单眼发病,家族性遗传病例极罕见。发病隐匿,随病程缓慢发展,呈现不规则虹膜外观,视力下降,若引起眼压增高或角膜水肿则出现眼部疼痛。Sacchetti 等^[4]对原发性进行性虹膜萎缩(22%)、Chandler 综合征(56%)、虹膜色素痣综合征(22%)随访了 12a 以上,提出对于不同临床表现的 ICE 综合征,其主要分型依据是基于累及虹膜的程度、虹膜异常的形态和严重程度。

2.1 原发性进行性虹膜萎缩 具有显著的虹膜萎缩和虹膜孔洞形成,后者可分为两种亚型:(1)牵引性孔洞:由于瞳孔常向周边虹膜前粘连最严重的方向变形移位,导致对侧虹膜明显变薄,虹膜基质层萎缩、撕裂,色素上皮逐渐暴露,最终崩解形成孔洞。(2)溶解性孔洞:由于虹膜组织缺血,致虹膜逐渐萎缩,前层组织脱落消失。经荧光素造影见虹膜血管壁荧光素渗漏,可存在于虹膜的任何部位。

2.2 Chandler 综合征 最常见的症状是眼痛和视力下降,以角膜内皮异常为特征,而虹膜萎缩和瞳孔变形不明显。在发生严重的角膜水肿时,由于角膜的透明度下降,虹膜及房角结构无法观察,故较难正确诊断出该病^[5]。在这种情况下,角膜内皮的改变可通过角膜内皮镜、角膜共聚焦显微镜进行观察和进一步评估^[6]。ICE 细胞的共同特征是角膜后部多有细小金箔样斑点,细胞密度及体积下降、变异性增加,缺乏均匀一致的六角形态,在胞体中央可见均匀的“鹅卵石”样细胞核^[7]。

2.3 虹膜色素痣综合征 该虹膜表现既可像原发性虹膜萎缩呈现虹膜显著萎缩、瞳孔变形移位,也可类似 Chandler 综合征的角膜表现。但本型的主要特点是虹膜表面粗糙、无光泽,出现多个暗黑色带蒂的圆形色素性虹膜结节、虹膜异色、葡萄膜外翻^[8]。有学者提出该病理基础是由于角膜内皮细胞异常增生,形成内皮细胞膜,覆盖于虹膜和前房角表面。膜收缩致虹膜结节形成,与虹膜痣相似。Holló 等^[9]通过眼前节 OCT,观察 ICE 综合征患眼可发现虹膜表面皱褶、虹膜广泛增厚以及前、后表面层之间的距离增加,均可用虹膜表面出现内皮细胞增殖膜来解

释。因此他们提出,利用眼前节 OCT 可以帮助临床医生诊断 Cogan-Reese 综合征,并与虹膜痣、虹膜黑色素瘤相鉴别。

3 ICE 综合征治疗

迄今为止,对 ICE 综合征尚无理想的治疗方案,目前治疗主要是减轻角膜水肿和控制眼压以阻止视功能的进行性损害。

3.1 治疗角膜水肿

3.1.1 高渗滴眼液及角膜接触镜 单纯角膜水肿时可用高渗盐水或其他高渗剂滴眼,如甘露醇、葡萄糖等。高渗剂在角膜表面形成渗透压差,促进角膜中水向角膜外转移,从而使角膜液体出入量维持平衡,有利于恢复角膜透明。对于希望保守治疗的大泡性角膜病变者,可配戴亲水软性角膜接触镜治疗,辅以抗生素滴眼液,可以促进角膜上皮的修复,有效抑制感染的发生。

3.1.2 角膜移植术 对眼压控制良好的晚期慢性角膜水肿,采取角膜移植术,被认为可以有效改善视功能和减轻眼部疼痛。Alvim 等^[10]报道 14 例行穿透性角膜移植 (penetrating keratoplasty, PKP) 的 ICE 综合征患者,随访 58mo,发现由于 6 例排斥反应和 1 例内皮细胞衰竭,有 50% 的患者出现了早期移植失败。Marianne 等^[11]首次提出应用角膜后弹力层剥除内皮移植术 (descemet's stripping endothelial keratoplasty, DSEK) 治疗 ICE 综合征和顽固性角膜水肿。近年来,还兴起了后弹力层剥除自动角膜内皮移植术 (descemet's stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK),即在 DSEK 手术的基础上采用自动角膜板层刀或飞秒激光制作角膜瓣。与 PKP 相比,因 DSAEK 移植的组织更少,故发生同种异体移植排斥反应较轻微、可能性较小。但 DSAEK 应用于 ICE 综合征是受到一定限制的,比 PKP 更具有挑战性,考虑与狭窄的房角、虹膜形态异常使角膜植片难以准确定位有关^[12-13]。然而,所有这些角膜移植手术都无法完全消除异常的角膜内皮,术后仍存在异常内皮细胞增殖,不能阻止虹膜周边前粘连和继发性青光眼的进展。

3.1.3 Rho 激酶抑制剂 Rho 激酶 (Rho kinase, ROCK) 是具有调整细胞骨架成分、参与细胞有丝分裂等细胞基本生命的重要酶,ROCK 高表达或过度激活均可导致细胞生长不良。ROCK 抑制剂能调节 ROCK 的活性,使其活性有效地保持在对角膜上皮和内皮细胞黏附、迁移和增殖均有促进作用的范围内^[14]。最新研究表明在 Fuchs 角膜内皮营养不良等角膜内皮功能不良性疾病治疗上应用 ROCK 抑制剂,能在一定程度上恢复角膜内皮功能和修复角膜水肿。

Koizumi 等^[15]对 4 例 Fuchs 病患者使用 ROCK 抑制剂滴眼液 (6 次/d,持续 1wk),结果发现 3 例角膜中央厚度较治疗前降低,其中 1 例出现角膜透明,治疗后 2wk 视力提高至 20/20,并且在治疗后 24mo,角膜内皮功能和视力能够较好地维持。只要 ICE 综合征患者尚存一定数量的正常角膜内皮细胞,有望在 ROCK 抑制剂的作用下增殖出正常内皮细胞来替代 ICE 细胞,从而攻克角膜移植排斥反应、角膜供体严重不足等世界性难题。

3.2 治疗继发性青光眼 Chandran 等^[16]在 1988/2013 年

期间对 203 例 223 眼 ICE 综合征患者进行回顾性分析,结果表明,163 眼(73%)并发青光眼,其中 81 眼(50%)可用药物治疗,余下 82 眼(50%)需行青光眼手术,分别为原发性虹膜萎缩占 54%,Cogen-Reese 综合征占 47%、Chandler 综合征占 45%。手术方式包括小梁切除术、Ahmed 青光眼阀植入术、睫状体光凝术等,在这 82 例术中,需再行第 2、3、4、5 次青光眼手术分别有 22 眼(27%)、6 眼(7%)、3 眼(4%)、1 眼(1%),才能达到控制眼压的效果。

3.2.1 药物治疗 早期青光眼可选用局部药物控制眼压作为一线治疗,例如 β 受体阻滞剂、 α 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂等,在临床上都较为普遍使用。由于不能排除 HSV 感染所致的 ICE 综合征,前列腺素类药物应谨慎用于 ICE 综合征继发的青光眼。Villegas 等^[17]报道前列腺素类药物能激发潜伏的 HSV 的复制,长期使用可致复发性疱疹病毒性角膜炎。ICE 综合征继发性青光眼的药物治疗因远期效果不佳,故仅适用于早期控制眼压。当药物治疗无效,出现进展性青光眼、虹膜周边前粘连范围扩大,为了保留尚存的视神经,手术治疗是必要的^[18]。

3.2.2 手术治疗 近年来,治疗 ICE 综合征继发青光眼的术式得到不断的优化和改良,目前较为常见的有复合式小梁切除术及青光眼阀植入术。

加用抗代谢药物的复合式小梁切除术可抑制纤维增生,提高手术成功率,如 5-氟尿嘧啶(5-FU)和丝裂霉素,能显著抑制成纤维细胞的增生及其胶原分泌,已有大量临床研究证实,它们确实能提高很多难治性青光眼滤过性手术的成功率。Chandran 等^[19]对 ICE 综合征继发青光眼的患者 15 例 16 眼行复合式小梁切除术,术后密切随访观察发现,随访 12、36、60mo 时,手术成功率(无需药物眼压控制在 5~21mmHg)分别为 64%、57%、33%,部分成功率(需联合降眼压药物)分别为 82%、71%、60%。尽管复合式小梁切除术能提高继发性青光眼的成功率,但是从长远来看,仅在术后早期控制眼压,多数会发生晚期手术失败并且需要再次手术治疗,因此维持稳定的眼压仍是该术式的一项巨大挑战^[20]。

青光眼阀植入术治疗 ICE 综合征的远期成功率高于小梁切除术联合抗代谢药物^[21]。前者能避开内皮细胞和膜样组织的增生区域,此外引流阀具备自动调节眼压的特点,可减少术后眼压失控、浅前房等并发症。Sacchetti 等^[4]提出引流阀植入术在第 1a 成功率达 70%,3a 后达 40%~70%,5a 后达 53%,其中 20%~50%患者后期需更换或重新复位引流管。因此,有学者提出术中就注意延长引流管,有利于将来引流管的复位以及保证引流管的尖端远离角膜和虹膜组织。部分患者术后眼压仍未能控制,这主要是由于引流板周边的过度纤维化形成纤维包裹,阻碍房水流出。可予滤过泡穿刺以及局部注射 5-FU。术后常见的浅前房、低眼压可能与穿刺口过大、渗漏有关,因此在术中制作巩膜瓣时应注意下方巩膜组织不至于过薄,保证穿刺口有较好的密闭性,避免管周渗漏致滤过过强。

3.3 抗病毒治疗 病毒感染学说提出抗病毒治疗可能在一定程度上有助于 ICE 综合征的治疗。但是目前尚未被证实。至今,仍未出现能够在真正意义上治疗 ICE 综合征

的药物或外科手术,对此,我们最终的目标是对有视力的并发症的预防和治疗,也就是角膜水肿和青光眼。

3.4 虹膜重建术 虹膜变形移位后易引起双瞳、多瞳、单眼复视、眩光等眼部不适。虹膜重建在一定程度上符合美容要求,但是,由于虹膜组织本身不适合缝补、易碎性,虹膜重建术仍具有极大挑战性,远期效果还需进一步观察。近年来,白内障超声乳化摘除术联合囊袋内植入虹膜型张力环的发明为治疗虹膜萎缩提供了一条新的方法。即术中将虹膜型张力环自巩膜隧道切口放入囊袋内,调整方向至虹膜缺损部位,再将人工晶状体植入囊袋。石海红等^[22]对 3 例 6 眼虹膜缺损眼行人工晶状体植入术联合囊袋内植入虹膜型张力环,术后随访 3~18mo,患者畏光症状均较术前减轻,其中 2 眼视力与术前相同,4 眼视力较术前提高,术后均出现轻度前房炎性反应,经激素、散瞳治疗后可吸收,余未发现严重并发症。也有报道,通过白内障超声乳化透明角膜小切口,将可折叠型人工虹膜置于睫状沟,即人工晶状体前,残存自体虹膜后,术后患者对强光的敏感度得到明显改善,对人工虹膜的外观也感到满意。术前准确定制个性化人工虹膜尺寸和预防术后眼压升高是该提高该术式成功率的关键,在有晶状体眼中人工虹膜的植入,其安全性还有待深入研究^[23]。

4 小结

综上所述,目前对 ICE 综合征病因、临床表现、诊断和治疗方案的描述复杂多样,尚无定论,从多种学说来分析,ICE 综合征是多种病因诱发的一系列相关症状的统称。早期表现为角膜内皮形态异常及虹膜萎缩,进而发展为角膜水肿,虹膜周边前粘连最终造成眼压升高。当药物保守治疗效果欠佳时,应及时采取手术治疗,避免角膜坏死、视神经不可逆性受损。相信随着医学的发展,有望对其治疗有更深刻的认识。

参考文献

- 1 杨连洲,杜念祖,王云亮.角膜内皮细胞层的发育及其临床病理学意义.国外医学·眼科学分册 1985;9(3):149-154
- 2 Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81: 736-784
- 3 Li F, Liu YM, Sun Y, et al. Etiological mechanism of iridocorneal endothelial (ICE) syndrome may involve infection of herpes simplex virus (HSV) and integration of viral genes into human genome. *Med Hypotheses* 2018; 110(1): 50-52
- 4 Sacchetti M, Mantelli F, Marengo M, et al. Diagnosis and Management of Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 763093
- 5 Silva L, Najafi A, Suwan Y, et al. The iridocorneal endothelial syndrome. *Surv Ophthalmol* 2018;63(5): 665-676
- 6 Le QH, Sun XH, Xu JJ. *In vivo* confocal microscopy of iridocorneal endothelial syndrome. *Int Ophthalmol* 2009;29(1): 11-18
- 7 Ratra V. *In vivo* commentary: confocal microscopy in iridocorneal endothelial syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(5): 610-611
- 8 Denise LG, Julio HC, Jorge VGE, et al. Cogan-Reese syndrome: image analysis with specular microscopy, optical coherence tomography, and ultrasound biomicroscopy. *Digit J Ophthalmol* 2019;25(2): 26-29
- 9 Holló G, Naghizadeh F. Optical coherence tomography characteristics of the iris in Cogan-Reese syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(5):

797-799

10 Alvim PT, Cohen EJ, Rapuano CJ, *et al.* Penetrating keratoplasty in iridocorneal endothelial syndrome. *Cornea* 2001;20(2): 134-140

11 Marianne O, Francis W. Descemet stripping with endothelial keratoplasty for treatment of iridocorneal endothelial syndrome. *Cornea* 2007;26(4): 493-497

12 Chaurasia S, Ramappa M, Garg P, *et al.* Endothelial keratoplasty in the management of irido-corneal endothelial syndrome. *Eye (Lond)* 2013;27(4):564-566

13 Mittal R, Senthil S. Graft Failure and Intraocular Pressure Control After Keratoplasty in Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2016;161(5): 223

14 张仕祺, 朱芸菲, 郭永龙, 等. 损伤角膜修复重建中的 ROCK 抑制剂: 促进角膜细胞增殖、迁移和黏附. *中国组织工程研究* 2015;19(33):5383-5388

15 Koizumi N, Okumura N, Ueno M, *et al.* New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea* 2014; 33 (Suppl 11): S25-31

16 Chandran P, Rao HL, Mandal AK, *et al.* Glaucoma associated with iridocorneal endothelial syndrome in 203 Indian subjects. *PLoS One*

2017; 12(3): e0171884

17 Villegas VM, Díaz L, Izquierdo NJ. Herpetic keratitis in a patient who used two different prostaglandin analogue ophthalmic solutions: a case report. *P R Health Sci J* 2008; 27(4): 348-349

18 Pathak RV, Rao DP, Gulati I. Primary implantation of non-valved glaucoma - drainage - device in sulcus in iridocorneal endothelial syndrome. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(11): 1809-1811

19 Chandran P, Rao HL, Mandal AK, *et al.* Outcomes of Primary Trabeculectomy With Mitomycin - C in Glaucoma Secondary to Iridocorneal Endothelial Syndrome. *J Glaucoma* 2016;25(7): e652-656

20 Jain VK, Sharma R, Ojha S, *et al.* Trabeculectomy with Mitomycin-C in Patients with Iridocorneal Endothelial Syndrome: A Case Series. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5): 5-6

21 章余兰, 汪昌运. Ahmed 阀植入术治疗虹膜角膜内皮综合征继发青光眼疗效观察. *山东医药* 2011;51(42): 42-43

22 石海红, 管怀进, 吴坚. 囊袋内虹膜型囊袋张力环联合人工晶状体植入治疗先天性无虹膜. *交通医学* 2017;31(1):66-67, 70, 103

23 Mostafa YS, Osman AA, Hassanein DH, *et al.* Iris reconstruction using artificial iris prosthesis for management of aniridia. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28(1): 103-107