

交感性眼炎的免疫发病机制与治疗研究进展

由彩云 颜华

【摘要】 交感性眼炎是一眼发生眼球穿通伤或内眼手术后引起的双眼非坏死性肉芽肿性葡萄膜炎。可隐匿发病也可急性发病。交感性眼炎临床表现多变,病情易于反复恶化,并可能致盲。典型的临床表现为羊脂状角膜后沉着物,脉络膜渗出及 Dalen-Fuchs 结节。组织学上表现为弥漫性或肉芽肿性葡萄膜炎炎症反应。目前的治疗包括药物治疗及手术治疗。发病机制目前尚未完全清楚,多认为是激发眼引起的自身免疫反应导致交感眼发病。

【关键词】 交感性眼炎; 免疫机制; 治疗

Advance of sympathetic ophthalmia: the immunologic mechanism and treatment

You Caiyun, Yan Hua. Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: phuayan2000@163.com

【Abstract】 Sympathetic ophthalmia is a rare bilateral granulomatous inflammation that follows accidental or surgical insult to the uvea of one eye. Onset of sympathetic ophthalmia can be insidious or acute, with variable clinical manifestations. Sympathetic ophthalmia can deteriorate repeatedly and induce blindness. Clinical presentation shows mutton-fat keratic precipitates, choroidal infiltrations, and Dalen-Fuchs nodules. Histopathology reveals diffuse or nodular granulomatous inflammation of the uvea. Prevention and treatment strategies for sympathetic ophthalmia include medicine and surgery. The mechanism of the disease is still unclear but is largely thought to be autoimmune in nature.

【Key words】 Sympathetic ophthalmia; Immunologic mechanism; Treatment

交感性眼炎(sympathetic ophthalmia, SO)在临床上并不常见,是指发生于一眼穿通伤或内眼手术后的双眼非坏死性、肉芽肿性葡萄膜炎。眼外伤后发生 SO 的发病率为 0.2%~0.5%,内眼手术后为 0.01%^[1-2]。受伤眼或内眼手术眼被称为激发眼,另一眼则被称为交感眼,双眼具有相似的与免疫相关的病理表现。SO 的发病没有预测性,与性别、种族、年龄均无明显相关性。严重 SO 或慢性复发性 SO 临床表现包括视神经水肿,渗出性视网膜脱离,眼前节肉芽肿性炎症反应,羊脂状角膜后沉着物^[3]。此病临床虽不常见,但后果严重,如病情严重未及时进行有效治疗可导致双眼失明。其治疗目前依然主要为皮质类固醇激素抑制炎症反应。

1 临床特点与鉴别诊断

90%以上 SO 患者有一眼穿通伤或内眼手术病史,可发生于外伤或手术后 1 周至 66 年内,但 65%发生于 2 周至 2 个月内,80%发生于 3 个月内,90%发生于 1 年内^[3-4]。少数 SO 见于眼内黑色素瘤坏死、角膜溃疡穿孔、睫状体冷凝或光凝等^[5]。对于单眼(激发眼)外伤后对侧眼(交感眼)发生的任何炎症

反应均应怀疑存在 SO 的可能性。SO 诊断主要依赖于病史及典型临床症状与体征。除与外伤有关的表现外,激发眼与交感眼的症状体征基本相同。SO 的表现或轻或重,其症状和体征因人而异,发病可开始于眼前节或眼后节。患眼于外伤或手术后持续出现或轻或重的刺激症状(眼痛、畏光、流泪等),90%以上患者主诉有视物模糊和视力下降,当出现自觉症状加重、视力持续下降时,则是一种危险征兆,应密切观察病情。随着激发眼炎症加重,交感眼出现轻度的炎症,最初自觉症状较轻,主要有轻度眼痛、畏光、流泪等刺激症状,90%以上的病例出现视物模糊、视力下降^[6]。病变位于眼前节者,因早期出现的睫状体炎影响眼的调节功能而出现暂时性近视,位于眼后节者后极部脉络膜增厚,视网膜水肿前移,可出现暂时性远视。病变发生于眼后节者还可出现闪光感、眼前黑影、视物变形变小等症状。SO 患者全身症状少见,可出现白发、脱发、白癜风、听力减退、脑膜刺激症状等^[6]。

SO 发病隐匿,可发生前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、中间葡萄膜炎,但以全葡萄膜炎多见。眼前节表现为双眼急性肉芽肿性前葡萄膜炎,可表现为睫状充血或混合充血,羊脂状角膜后沉着物,房水混浊, Tyndall 现象阳性,但前房炎症相对较轻,虹膜水肿增厚,色暗,纹理不清,虹膜表面和瞳孔缘出现灰白色结节,虹膜后粘连、虹膜新生血管甚至瞳孔阻滞,瞳孔对光反射迟钝或消失,晶状体前表面沉着物,白内障,也可出

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.07.014

基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划(12JCYBJC33900)

作者单位:300052 天津医科大学总医院眼科

通信作者:颜华,Email:phuayan2000@163.com

现中度或重度玻璃体炎^[6]。眼底改变为典型的 Dalen-Fuchs 结节,为周边多发奶酪状病灶,位于视网膜下,早期视网膜被推起,继而萎缩。可发生视乳头水肿、视神经萎缩、视网膜血管炎及视网膜脱离^[7]。

FFA 有助于此病诊断,急性活动期为视乳头和 Dalen-Fuchs 结节渗漏,眼底可见多发点状高荧光病灶,但限于脉络膜水平,视网膜血管多正常。值得注意的是,并非所有的 SO 患者都有 Dalen-Fuchs 结节表现,对眼球的摘除病理检查显示只有 1/3 SO 眼存在 Dalen-Fuchs 结节。SO 鉴别诊断首先依赖于患者的病史及临床表现,接近 20% 患者是由组织学检查确诊^[8]。除了眼球穿通伤以外,一些非穿通伤及激光治疗也可能与 SO 的发病有关^[9]。其他需要鉴别诊断的肉芽肿性眼部疾病还包括 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征及肉瘤病^[9],但均缺乏眼外伤及内眼手术病史。

2 病因学与免疫发病机制

SO 一般表现为肉芽肿性葡萄膜炎,主要由淋巴细胞、巨噬细胞及多核巨细胞组成。炎症反应在疾病早期表现为 CD4+ 辅助 T 淋巴细胞来源的 T 淋巴细胞占主导,晚期以 CD8+ 细胞毒性 T 细胞为主导。B 细胞在葡萄膜的浸润低于 5%~15%^[10]。视网膜和脉络膜毛细血管通常认为不参与炎症反应,但也有少数研究报道,在疾病进展阶段,脉络膜毛细血管也参与了 40% SO 的发病及 25% 脉络膜视网膜瘢痕形成^[5]。

Dalen-Fuchs 结节通常被认为是 SO 眼底的典型表现,存在于 25%~35% 患者中^[9],其首先发生于 RPE 下脉络膜层。Dalen-Fuchs 结节早期由巨噬细胞组成,晚期则主要由脱色素或变性的 RPE 细胞及少量的淋巴细胞组成^[9]。

越来越多的证据表明,SO 的发病与自身免疫有关。对其发病机制尚无统一认识,主要有自身免疫、病毒感染或两者结合 3 种学说,近年认为是由细胞毒性 T 淋巴细胞介导的对视网膜感光细胞、色素上皮细胞和脉络膜色素细胞所共有的表面抗原发生的迟发型超敏反应;病毒可能在免疫反应过程中发挥佐剂作用;并认为该病与遗传因素有关^[9-10]。目前较为公认的理论认为 SO 是对视网膜光感受器抗原发生的细胞介导的免疫反应。然而是何种抗原还不清楚,可能的视网膜抗原包括视网膜可溶性抗原、视紫红质和视黄醇类结合蛋白等。对视网膜可溶性抗原细胞介导的免疫反应已经在动物实验研究证实,然而对患者外周血清学研究并未检测到视网膜可溶性抗原细胞抗体^[10]。黑色素抗原同样被证实能诱导 CD4+ 辅助 T 细胞介导的葡萄膜炎炎症反应,动物实验观察到,其诱导的炎症反应很少会影响视网膜,然而虹膜、睫状体和脉络膜可观察到显著的炎症反应^[9],其病理表现与 SO 病理表现相似。

淋巴组织在 SO 的发病机制中发挥了重要作用^[10]。未受伤及未手术眼,眼内抗原可绕开局部淋巴结而直接循环到血液和脾脏。然而眼受外伤后,葡萄膜组织暴露于结膜淋巴组织,抗原可移行至局部淋巴结,导致细胞介导的免疫反应发生。感染性抗原通常同时存在,其对抗原介导的免疫反应起到佐剂作用。

2007 年 Abu El-Asrar 等^[11]的研究表明,基质金属蛋白酶

(matrix metalloproteinase, MMP)-9、单核细胞趋化因子蛋白 (chemokines monocyte chemotactic protein, CCL)-1 (CCL-2, MCP-1) 及基质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor) CXCL12/SDF-1 参与 SO 肉芽肿的形成。MMP-9 可促进递呈细胞表面的主要组织相容性复合物 II 分子,从而使自体 T 细胞激活。SO 肉芽肿中巨噬细胞、淋巴细胞与多核巨细胞 CCL2 上调。体外研究也表明, CCL2 为较强的趋化因子,可促进单核细胞释放细胞因子^[11]。除此之外, B 细胞占优势的免疫反应在葡萄膜的炎性浸润中也发挥了一定的作用,这与以往研究以 T 细胞占优势的免疫反应不同;但在疾病晚期 T 细胞激活 B 细胞已经被研究证实^[11],此过程也与 CCL2 趋化相关^[9]。

大量的细胞因子和趋化因子也被证明与 SO 发病有关,包括与肉芽肿性炎症反应相关的 CXCL-11、CCL-9、IL-18、IL-23 和 IL-17,以及与非肉芽肿性炎症有关的 IFN- γ 和 CCL17^[12]。这些炎性因子和趋化因子促使肉芽肿中以 M1 巨噬细胞为主的 Dalen-Fuchs 结节形成和以 Th1 型免疫反应为主的非肉芽肿性炎症反应发生。

除了研究免疫与炎症反应外,目前研究焦点也集中于光感受器氧化应激反应。在实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎动物模型中,疾病早期在视网膜炎性细胞浸润前观察到 TNF- α 上调。TNF- α 及其受体诱导一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, iNOS),可诱导 SO 患者光感受器内层氧化应激反应的发生进而凋亡,这可能与 SO 最终发展致盲有关^[13]。

基因因素被推测也与 SO 的发展有关。有文献报道,人类组织相容性抗原 (HLA)-A11 抗原的表达, HLA-DRB1*04, DQA1*03 及 DQB1*04 被观察到与 SO 的发病有关^[9,14]。而 HLA-D4、DQw3 与 DRw43 通常被认为与 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的发病有关^[9]。

3 预防与治疗

SO 眼前节受累时,可滴用皮质类固醇激素滴眼液和睫状肌麻痹剂;对于眼后节受累或全葡萄膜炎时,需口服皮质类固醇激素或其他免疫抑制剂。皮质类固醇激素从一开始就是 SO 治疗的主流。治疗早期皮质类固醇需要较高剂量口服 3 个月,然后对眼部情况进行重新评估,如炎症得到控制,则皮质类固醇激素可逐渐减量,持续时间 3~6 个月。如果有些患者对皮质类固醇激素耐受或者不敏感,可应用其他免疫调节药物,例如环孢霉素和甲氨蝶呤,同时必须监测全身副作用^[9,14]。

SO 预防主要依赖于正确处理好看眼穿通伤,眼球穿通伤后应及时修复伤口,避免葡萄膜嵌顿伤口和感染。即使对于视力恢复无望的眼球,一般也要尽可能保留眼球;但因担心严重并发症发生需要行眼球摘除时,应选择 SO 发生之前进行^[9]。SO 最早可发生于外伤后 5 d,因此针对是否应该迅速积极地行眼球摘除也存在争论,因为在疾病早期,激发眼有时视力好于交感眼。有学者认为,如果 SO 已经发展,无论外伤后时间长短,摘除激发眼仍可能有益于对侧眼 SO 的预防。另外也有些学者行早期眼球摘除手术,然而结果显示,尽管如此也不能有效阻止 SO 的发病^[9]。对于激发眼的处理,眼球摘除手术要格外慎重,可考虑以下条件:受伤眼损伤严重而

炎症强烈、视力不能恢复、合并继发性青光眼治疗无效;或药物治疗无效,慢性炎症反复发作,伤眼已无视力^[15-17]。

此病具有潜伏发病、病程漫长、反复发作等特点,在激素和免疫抑制剂应用之前,视力恢复很差,严重者可导致双眼失明。早期诊断,及时合理治疗,预后好;贻误诊治、用药不当,则炎症反复发作产生并发症,预后不良。SO 密切随访同样很重要,发病初期每天至每 7 天检查治疗效果,随着症状改善,随访问隔可延长至每 3 至 4 周一次。眼压应该密切监视。激素治疗在症状完全治愈后至少维持 3 至 6 个月^[14]。

综上,虽然早在 19 世纪开始我们就已经认识了 SO,然而至今对 SO 的治疗仍是个挑战。目前缺乏大量的临床研究,迄今为止仅有散发的病例报道,发病机制仍不是十分明确。抗炎治疗与免疫调节治疗 SO 有效,然而不确定的视力预后及其可能带来的并发症与药物长期应用带来副作用时仍需谨慎。对 SO 免疫机制及新的治疗方法的进一步研究仍然十分重要。

参考文献:

- [1] Chu XK, Chan CC. Sympathetic ophthalmia: to the twenty-first century and beyond[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2013, 3: 49.
- [2] Arevalo JF, Garcia RA, Al-Dhibi HA, et al. Update on sympathetic ophthalmia[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2012, 19: 13-21.
- [3] Zaharia MA, Lamarche J, Laurin M. Sympathetic uveitis 66 years after injury[J]. Can J Ophthalmol, 1984, 19: 240-243.
- [4] 张卯年. 眼创伤学[M]. 北京:军事医学出版社, 2007: 321-323.
- [5] Auja JS, Lee GA, Vincent SJ, et al. Incidence of hypotony and sympathetic ophthalmia following trans-scleral cyclophotocoagulation for glaucoma and a report of risk factors [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2013, 41: 761-772.
- [6] Gupta V, Gupta A, Dogra MR. Posterior sympathetic ophthalmia: a single centre long-term study of 40 patients from North India [J]. Eye, 2008, 22: 1459-1464.
- [7] Subedi S. Sympathetic ophthalmia: a blinding complication of ocular injury[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2005, 44: 57-59.
- [8] Damico FM, Kiss S, Young LH. Sympathetic ophthalmia[J]. Semin Ophthalmol, 2005, 20: 191-197.
- [9] Wang Y, Chan CC. Gender differences in vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia[J]. J Ophthalmol, 2014, 2014: 157803.
- [10] Chaitanyaa N, Devireddy SK, Kishore Kumar RV, et al. Sympathetic ophthalmia: a review of literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 113: 172-176.
- [11] Abu El-Asrar AM, Struyf S, Van den Broeck C, et al. Expression of chemokines and gelatinase B in sympathetic ophthalmia[J]. Eye, 2007, 21: 649-657.
- [12] Furusato E, Shen D, Cao X, et al. Inflammatory cytokine and chemokine expression in sympathetic ophthalmia: a pilot study [J]. Histo Histopathol, 2011, 26: 1145-1151.
- [13] Kaneko Y, Rao NA. Mitochondrial oxidative stress initiates visual loss in sympathetic ophthalmia[J]. Jpn J Ophthalmol, 2012, 56: 191-197.
- [14] Patel SS, Dodds EM, Echandi LV, et al. Long-term, drug-free remission of sympathetic ophthalmia with high-dose, short-term chlorambucil therapy[J]. Ophthalmology, 2014, 121: 596-602.
- [15] Yousuf SJ, Jones LS, Kidwell ED Jr. Enucleation and evisceration: 20 years of experience[J]. Orbit, 2012, 31: 211-215.
- [16] Bansal R, Gupta V, Gupta A. Current approach in the diagnosis and management of panuveitis[J]. Indian J Ophthalmol, 2010, 58: 45-54.
- [17] Manandhar A. Sympathetic ophthalmia: enucleation or evisceration? [J]. Nepal J Ophthalmol, 2011, 3: 181-187.

(收稿日期: 2014-03-28)

(本文编辑: 毛文明)

· 消息 ·

天津医科大学眼科医院第五届眼科新技术论坛暨白内障、青光眼、眼表疾病与角膜屈光手术培训班通知

天津医科大学眼科医院将于 2014 年 10 月 11-12 日(周六至周日)举办“天津医科大学眼科医院第五届眼科新技术论坛暨白内障、青光眼、眼表疾病与角膜屈光手术培训班”。期间还将进行天津医科大学眼科医院与中国侨联合作“健康光明行”十周年庆典活动。

本次活动将邀请美国、澳大利亚、加拿大、新加坡以及国内多位知名眼科专家作为特邀演讲人。他们将进行精彩的学术讲座,与您分享多年积累的临床经验和相关领域最新、最前沿的发展状况。周日下午学员还可免费进行动物眼操作。

参加本届学习班可获得国家级继续医学教育学分,免收注册费。

2014 年 10 月 9-10 日(周四至周五)我院还将举办儿童基层保健培训班,9 月 15 日前注册会议费为 480 元/人,之后为 680 元/人,学员完成学习后可获得天津市继续医学教育学分。

本次会议交通、酒店请自行预定,费用自理。天津市学员请携带继教 IC 卡。欲了解会议最新信息,请登陆 www.tmu.ec.com 下载回执,并将回执于 2014 年 9 月 30 日前以 Email 方式发回。

会议时间: 2014 年 10 月 9-12 日

会议地点: 南开区复康路 251 号 天津医大眼科医院三楼林少明国际报告厅

联系人: 杨荔 电话: 022-58280866; 022-58280725; 022-58280836

传真: 022-23346434 Email: iiitc1989@163.com

天津医科大学眼科医院