引文格式:苗森,蔺琪,孙亚杰,宋耀文,张樱楠,潘志强. 先天性角膜混浊患儿的临床特征分析[J]. 眼科新进展,2020,40(2):180-183. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0043

【应用研究】

先天性角膜混浊患儿的临床特征分析

苗森 蔺琪 孙亚杰 宋耀文 张樱楠 潘志强

作者简介:苗森,女,1985年4月出生,硕士,主治医师。主要研究方向:角膜病。联系电话:15811257-020; E-mail: violamiao1985@126.com;ORCID:0000-0002-9241-7457
通信作者:潘志强,男,1965年1月出生,四川人。博士,主任医师,教授,博士生导师,北京同仁眼科角膜病科主任,同仁眼库主任。中华眼科学会角膜病学组委员,北京眼科分会委员(兼秘书)。主要研究方向:眼表疾病,对感染性角膜病、免疫性角膜、结膜疾病和角膜移植免疫排斥反应的防治具有独特的见解,擅长眼前节疾病的手术治疗。E-mail: panyj0526@sina.com; ORCID:0000-0003-0302-0181

收稿日期:2019-03-26
修回日期:2019-05-28
本文编辑:盛丽娜
作者单位:100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院眼科(苗森);100045 北京市,首都医科大学附属北京儿童医院眼科(蔺琪);213001 江苏省常州市,常州市第三人民医院眼科(孙亚杰);100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室(宋耀文,张樱楠,潘志强)

【摘要】 **目的** 分析先天性角膜混浊(congenital corneal opacities,CCO)患儿的临床特征,为其诊断及治疗提供依据。**方法** 回顾性分析2017年1月1日至12月31日在我院接受手术治疗的CCO患儿的临床资料,包括CCO患儿一般特征及临床分类、患病单双侧、相关的眼部和全身异常、病理改变和接受的治疗等资料。**结果** 本研究纳入66例(93眼)CCO患儿,其中年龄3~36(13.11±9.63)个月,39例(59.1%)为单眼患病,最常见的临床类型是Peters异常(32例,48.5%)和角膜巩膜化(15例,22.7%);虹膜粘连(61眼,65.6%)和白内障(22眼,23.7%)是两种最常见的眼部异常;5例(7.6%)患儿出现全身异常,包括生长迟缓(4例)和先天性脑缺陷(1例)。93眼中85眼(91.4%)进行了穿透性角膜移植术,6眼(6.5%)进行了板层角膜移植术。**结论** 年龄≤3岁的CCO患儿中最常见的临床类型为Peters异常及角膜巩膜化;除角膜混浊外,CCO患儿还可能存在虹膜粘连、白内障等眼部异常或生长迟缓等全身异常;穿透性角膜移植术为治疗CCO的主要手术方法。
【关键词】 先天性角膜混浊;虹膜粘连;Peters异常;穿透性角膜移植术
【中图分类号】 R779.6

先天性角膜混浊(congenital corneal opacities,CCO)是一种儿童罕见但后果严重的致盲性眼病[1-3]。CCO发病率约为1.4‰,即使在行穿透性角膜移植手术的患儿中也仅有13%是由CCO引起的[4]。CCO临床表现各异,存在多种临床类型,除角膜混浊外还存在多种眼部及全身异常的情况[5-6]。如果得不到正确的诊疗,CCO将导致不可逆性的形觉剥夺性弱视,严重影响患儿的视觉发育以及整体发育[7-8]。因此,早期发现、正确判断并识别其眼部及全身异常对于CCO的诊断及治疗具有重要的临床意义[9]。我们对北京同仁医院收治的CCO患儿的临床特征,包括病因、相关的眼部和全身异常、手术方法和病理变化进行总结,为其诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析。2017年1月1日至12月31日在北京同仁医院角膜病病房接受手术治疗的CCO患儿共116例,将年龄>3岁和因外伤等非先天性原因(如产伤)引起的角膜混浊、既往角膜移植手术排斥为原因就诊的CCO患儿(共50例)除外,最终纳入66例患儿。

1.2 方法 所有患儿通过裂隙灯及眼底镜观察眼前节及眼后节情况,对于角膜混浊明显无法进行判断者,借助B型超声和超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope,UBM)检查帮助术前评估。所有患儿均行手术治疗,对所有行穿透性角膜移植术(penetrating keratoplasty,PK)患儿的病变角膜组织进行病理学检查。分析患儿的临床及病理特征和治疗方法。

2 结果

2.1 一般特征 本研究共纳入了66例(93眼)CCO患儿,其中,男34例(51.5%),女32例(48.5%);年龄3~36(13.11±9.63)个月;39例(59.1%)为单眼患病,27例(40.9%)为双眼患病。

2.2 临床分类 结合传统的STUMPED法及最新的Nischal法对CCO患儿进行临床分类,以术前裂隙灯、B型超声及UBM等检查结果为分类依据,并以术中情况及术后病理情况进一步验证,结果见表1。最常见的临床类型为Peters异常(48.5%,图1)和角膜巩膜化(22.7%)。

表1 CCO患儿的临床分类情况 (例)

临床分类	患儿例数(例/%)	单眼患者/例	双眼患者/例
Peters异常	32(48.5%)	15	17
角膜巩膜化	15(22.7%)	14	1
先天性青光眼	2(3.0%)	1	1
小眼球	2(3.0%)	–	2
先天性角膜葡萄肿	1(1.5%)	–	1
Axenfeld-Rieger综合征	1(1.5%)	–	1
先天性角膜内皮失代偿	1(1.5%)	–	1
特发性角膜混浊	12(18.2%)	9	3

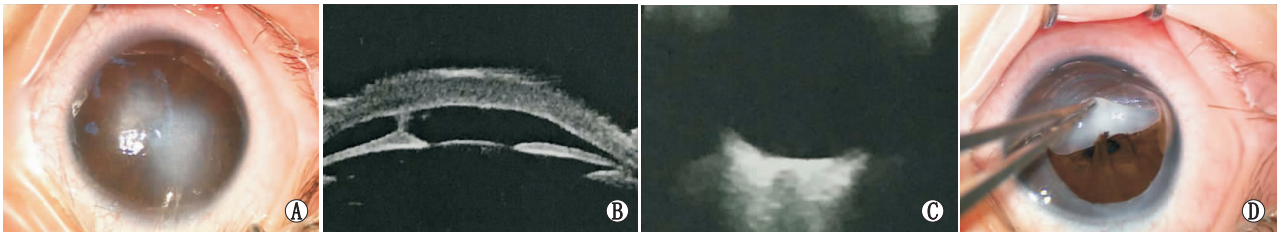


图1　4个月的Peters异常患儿眼部检查图　A:裂隙灯弥散光检查显示角膜部分混浊并且瞳孔不可见;B:UBM检查可见点状虹膜角膜粘连;C:B型超声检查未发现明显的眼内异常;D:术中证实存在虹膜和病变角膜点状前粘连

2.3　局部及全身异常　虹膜角膜粘连(61眼,65.6%)和白内障(22眼,23.7%)是最常见的眼部异常,大部分出现在分类诊断为Peters异常的患儿中。5例(7.6%)患儿存在全身异常,包括生长迟缓(4例)和先天性脑缺陷(1例)。见表2。

2.4　治疗及随访情况　所有患儿均接受手术治疗,手术方式分布见表3。其中85眼(91.4%)接受了PK,包括单纯PK(74.2%)和PK联合白内障囊外摘出术(17.2%)。

截止到2019年5月,瞳孔再造及板层角膜移植手术成功率均为100%,未发现严重的术后并发症发生。部分患儿PK术后出现了植片排斥反应(19眼,22.4%)、青光眼(15眼,17.6%)、角膜上皮持续性缺损(8眼,9.4%)及视网膜脱离(1眼,1.2%)等并发症。

2.5　病理检查结果　对所有PK术后切除的病变角膜组织进行了病理学检查,HE染色后发现有3种典型的病理学表现:角膜内皮层及后弹力层缺失或不连续(59眼,69.4%)、角膜基质层内可见新生血管(7眼,8.2%)、角膜基质层内可见色素颗粒沉着(5眼,5.9%)。见图2。

表2　CCO患儿眼部及全身异常情况分布

异常情况	*n*	说明
眼部异常	(眼,%)	
虹膜角膜粘连	61(65.6%)	44眼(72.1%)见于Peters异常
白内障	22(23.7%)	多见于Peters异常及特发性角膜混浊
虹膜新生血管	2(2.2%)	见于Peters异常及小眼球
脉络膜缺损	4(4.3%)	3眼(75.0%)见于特发性角膜混浊
晶状体脱位	3(3.2%)	见于Peters异常、特发性角膜混浊及A-R综合征
视盘水肿	2(2.2%)	见于Peters异常
视网膜脱离	1(1.1%)	见于A-R综合征
永存原始玻璃体增生症	3(3.2%)	1眼(33.3%)见于Peters异常
全身异常	(例,%)	
生长迟缓	4(6.1%)	见于Peters异常及特发性角膜混浊
先天性脑缺陷	1(1.5%)	见于Peter-Plus综合征

注:A-R综合征即Axenfeld-Rieger综合征

表3　CCO患儿手术方式分布　(眼)

手术方式	眼数(眼/%)	Peters异常	角膜巩膜化	先天性青光眼	小眼球	先天性角膜葡萄肿	A-R综合征	先天性角膜内皮失代偿	特发性角膜混浊
板层角膜移植手术	6(6.5%)	-	-	-	-	-	-	-	6
单纯PK	69(74.1%)	42	14	3	2	2	-	2	4
PK+白内障囊外摘出术	16(17.2%)	5	2	-	2	-	2	-	5
瞳孔再造	2(2.2%)	2	-	-	-	-	-	-	-

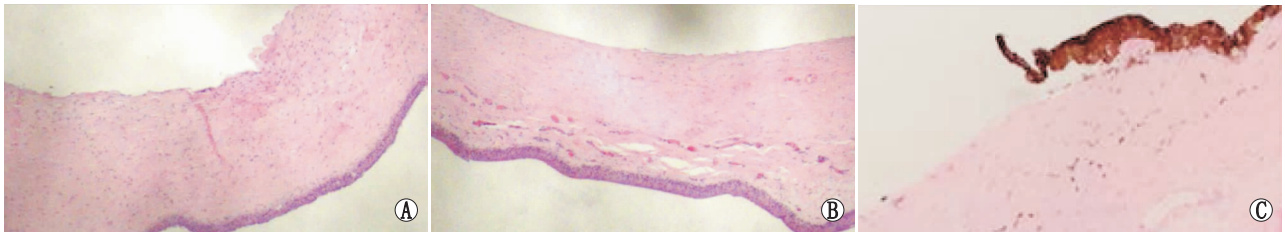


图2　CCO患儿病变角膜的三种典型病理学表现　A:角膜内皮层及后弹力层缺失或不连续(×200);B:角膜基质层内可见大量新血管,角膜组织水肿,细胞排列不规则且松散(×200);C:角膜内皮层及后弹力层缺失,基质层内可见色素颗粒沉着(×400)

3　讨论

尽管CCO在新生儿中的发病率极低,但考虑到它是一种严重的致盲性眼病,为避免患儿出现不可逆转的视觉及全身发育异常,临床医师对患儿进行准确的临床特征判断、及时且恰当的治疗是非常重要的[1-2,10],包括通过询问详细病史和观察临床表现来确定CCO的分类,通过恰当的检查方法排除眼部和全身异常,并通过考虑多种因素最终给予个性化治疗(药物治疗或手术治疗)。

本研究中,CCO 男女比例约为 1.1∶1.0,未见明显性别差异,这与之前的研究结果相似[10-11]。66 例患儿中双眼患病比例为 40.9%,此数据远低于 Shigeyasu 等[11] 的研究结果(73.6%),Shigeyasu 等[11]的研究对象限定了只选择发生眼前段异常的 CCO 患儿,而排除了本研究中以单眼患儿为主的特发性角膜混浊这一类患儿,故考虑此差异与研究对象的选择有关。对于 CCO 患儿单、双眼患病评估的重要性在于其提示了术后视力的预后情况。Lin 等[12]的研究发现,在进行 PK 的 CCO 患儿中,双眼患病患儿视力恢复优于单眼患病患儿。所以临床上如果患儿为双眼患病,我们会强烈建议患儿尽早进行角膜移植手术,而当患儿为单眼患病时,我们会综合考虑并在患儿家属明确预后结果的情况下作出判断。

对 CCO 临床分类的研究结果表明,Peters 异常(48.5%)、角膜巩膜化(22.7%)和特发性角膜混浊(18.2%)处于前三位,约占总人数的 89.4%。这与 Rezende 等[10]的研究结果(73.7%)类似,但疾病所占比例排名略有差异,可能与我们所选择的研究对象均为入院手术治疗的患儿,部分于门诊就诊未进行手术治疗(药物或观察)的角膜巩膜化患儿未被计算在内有关。

本研究 66 例患儿中约有 7.6% 的患儿合并全身异常,多数为合并生长迟缓,其原因可能与基因异常表达有关,同时也可能与患儿自幼视力发育不佳、认知程度差影响其他系统(如运动系统、神经系统等)发育有关[8,13]。眼部合并症多发生于 Peters 异常的患儿,包括虹膜粘连、白内障等,这也验证了 Peters 异常可能是一种胚胎间叶细胞层发育异常导致的疾病这一说法[14]。在评估眼部合并症时,我们发现术前进行 UBM 检查是非常必要的,它不仅可以帮助我们进行 CCO 的临床分类,同时还可以预知术中可能出现的问题,如虹膜粘连、晶状体前粘连等,帮助设计手术方案[15]。

手术方式方面,从我们的研究结果中可以看出,大部分的患儿都进行了 PK(91.4%),包括单独的 PK 及 PK 联合白内障囊外摘出术。虽然 PK 被认为是治疗 CCO 视力问题的最终解决方法,但是考虑到婴幼儿自身特殊的解剖特点以及 PK 存在的诸多并发症等,众多研究表明,并非所有患儿都需要进行 PK,且并非手术时间越早越好[16-17]。这与我们研究中遵循的手术指征一致。一般来说,我们建议进行角膜移植手术的指征是在进行药物散瞳后角膜混浊区域仍遮挡瞳孔区且不能透见瞳孔区,即非手术治疗无法做到使光线到达视网膜刺激视觉发育的情况下,我们会建议进行角膜移植手术。对于无角膜移植手术指征的患儿,如果角膜不透明区域有限,外周角膜清晰且没有白内障,我们选择瞳孔重建作为角膜移植的替代方案。如果患儿的情况允许,我们甚至选择药物治疗(例如阿托品散瞳)而不是手术治疗。

所有进行角膜移植手术的患儿在角膜植片情况稳定的条件下,后续都被转诊至小儿屈光专科进行了专业的弱视训练。在条件允许的情况下对患儿进行了框架眼镜的配戴来配合弱视训练,尤其是接受联合白内障摘出但并未进行人工晶状体植入的患儿。

本研究存在部分局限性,尚待进一步完善。首先,由于国情及经济、技术等原因,我们并未对研究对象进行相关的基因检测,仅针对临床特征、术中表现及组织病理学结果进行了分类,未完全按照目前国际上较新的 Nischal 法[5-6] 进行进一步表型-基因型分类。其次,考虑到我们的随访时间比较短,且角膜移植手术患儿复诊间隔为 2 ~ 3 个月,故我们的随访数据仍在不断变化,术后患儿视功能恢复情况尚需长期随访资料进一步完善。

综上所述,本研究结果表明,CCO 患儿表现多样,未见明显性别差异;在≤3 岁患儿群体中 Peters 异常是最常见的类型;处理方式主要以角膜移植手术为主,但要充分考虑角膜移植手术的必要性,合理选择最终治疗方法。当 CCO 诊断明确时,要选择恰当的辅助检查手段,以便发现其可能合并的眼部或全身异常,及时给予患儿家属专业的咨询及建议。

参考文献

[1] WILSON F M. Congenital anomalies of the cornea and conjunctiva[M]//SMOLIN G, THOFT R A. The Cornea. Boston: Little, Brown and Co, 1994: 535-554.
[2] COTRAN P R, BAJART A M. Congenital corneal opacities[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 1992, 32(1): 93-105.
[3] BERMEJO E, MARTINEZ-FRIAS M L. Congenital eye malformations: clinical-epidemiological analysis of 1 124 654 consecutive births in Spain[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 75(5): 497-504.
[4] SHI W, JIN H, LI S, LIU M, XIE L. Indications of paediatric keratoplasty in north China[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 35(8): 724-727.
[5] LEE R, KATZMAN M D, BIBIANA J, REISER M D. Pediatric corneal opactities[EB/OL]. (2016-07-21)[2019-01-05]. https://www.aao.org/pediatric-center-detail/pediatric-corneal-opacities.
[6] NISCHAL K K. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012, 23(5): 344-354.
[7] ZHANG Y, LIU Y, LIANG Q, MIAO S, LIN Q, ZHANG J, *et al*. Indications and outcomes of penetrating keratoplasty in infants and children of Beijing, China[J]. *Cornea*, 2018, 37(10): 1243-1248.
[8] DALE N J, TADI V, SONKSEN P. Social communicative variation in 1-3-year-olds with severe visual impairment[J]. *Child Care Health*, 2014, 40(2): 158-164.
[9] ARFFA R C. Congenital anomalies[M]//ARFFA R C. Grayson's diseases of the cornea. St Louis: Mosby, 1997.
[10] REZENDE R A, UCHOA U B, UCHOA R, RAPUANO C J, LAIBSON P R, COHEN E J. Congenital corneal opacities in a cornea referral practice[J]. *Cornea*, 2004, 23(6): 565-570.
[11] SHIGEYASU C, YAMADA M, MIZUNO Y, YOKOI T, NISHINA S, AZUMA N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities[J]. *Cornea*, 2012, 31(3): 298-306.
[12] LIN Q, SHI W, MIAO S, ZHANG Y, LI L, PAN Z. Visual outcome and prognostic factors of successful penetrating keratoplasty in 0 – 7 year-old children with congenital corneal

opacitie[J]. *Cornea*,2018,37(10):1237-1242.
[13] SONJSEN P M, DALE N. Visual impairment in infancy: impact on neurodevelopmental and neurobiological processes [J]. *Dev Med Child Neurol*,2002,44(11):782-791.
[14] OZEKI H, SHIRAI S, NOZAKI M, SAKURAI E, MIZUNO S, ASHIKARI M, *et al*. Ocular and systemic features of Peters' anomaly[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2000,238(10):833-839.
[15] TOWNSEND W M. Congenital anomalies of the cornea[M]// KAUFMAN H E, BARON B A, MCDONALD M B. The cornea. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann,1999.
[16] LOWE M T, KEANE M C, COSTER D J, WILLIAMS K A. The outcome of corneal transplantation in infants, children, and adolescents[J]. *Ophthalmology*,2011,118(3):492-497.
[17] DANA M R, SCHAUMBERG D A, MOYES A L, GOMES J A. Corneal transplantation in children with Peters anomaly and mesenchymal dysgenesis. Multicenter pediatric keratoplasty study[J]. *Ophthalmology*,1997,104(10):1580-1586.

Analysis of clinical features in children with congenital corneal opacity

MIAO Sen[1], LIN Qi[2], SUN Yajie[3], SONG Yaowen[4], ZHANG Yingnan[4], PAN Zhiqiang[4]

1. *Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing* 100029, *China*
2. *Department of Ophthalmology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*
3. *Department of Ophthalmology, the Third People' Hospital of Changzhou, Changzhou* 213001, *Jiangsu Province, China*
4. *Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing* 100730, *China*

Corresponding author: PAN Zhiqiang, E-mail: panyj0526@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical features of children with congenital corneal opacities (CCO), to provide evidence for its diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data of CCO children who received operation in our hospital from January 1,2017 to December 31,2017 were retrospectively analyzed. The data included general features, clinical classification, unilateral or bilateral affected eye (s), associated ocular and systemic abnormalities, pathological changes and received treatment. **Results** Totally 66 patients (93 eyes) were included in the study, and with mean age of 3 – 36 (13.11 ± 9.63) months. There were 39 patients (59.1%) with unilateral CCO. The common clinical features were Peters abnormality (32 patients, 48.5%) and sclerocornea (15 cases, 22.7%). Synechia (61 eyes, 65.6%) and cataracts (22 eyes, 23.7%) were the two most common ocular abnormalities. Systemic abnormalities were present in 5 patients (7.6%), including growth retardation (4 patients) and congenital brain defects (1 patient). Eighty-five eyes (91.4%) in 93 eyes underwent penetrating keratoplasty, and lamellar keratoplasty was performed in 6 (6.5%) eyes. **Conclusion** Peters abnormality and sclerocornea are the common clinical features of CCO children at 3 years of age and under. Besides of corneal opacity, CCO patients may also have ocular abnormalities such as synechia and cataract, and systemic abnormalities such as growth retardation. Penetrating keratoplasty is the main operation of CCO.

【Key words】 congenital corneal opacities; synechia; Peters abnormality; penetrating keratoplasty