

# 边缘性角膜溃疡的研究现状

崔淑敏, 李新\*

蚌埠市第二人民医院眼科, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2023年2月14日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月17日

## 摘要

边缘性角膜溃疡(Peripheral Ulcerative Keratitis, PUK)是一种主要发生在角膜边缘的新月型的炎症性疾病, 主要表现为角膜上皮缺损和角膜基质破坏; 主要与自身免疫及边缘角膜的特殊解剖部位及生理学特征及环境等因素有关。PUK可能是局部或全身感染及非感染性病因所致。本综述总结了与非感染性PUK相关的临床特征、发病机制和疾病, 以及近期开发的治疗方案。

## 关键词

边缘性角膜溃疡, 自身免疫性疾病, 治疗

# Research Status of Marginal Corneal Ulcer

Shumin Cui, Xin Li\*

Department of Ophthalmology, Bengbu Second People's Hospital, Bengbu Anhui

Received: Feb. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Peripheral ulcerative keratitis (PUK) is a crescent-shaped inflammatory disease that mainly occurs in the corneal margin, and its manifestations are corneal epithelial defect and corneal stromal destruction. It is mainly related to autoimmunity, special anatomical and physiological features of marginal cornea and environmental factors. PUK may be due to local or systemic infection and non-infectious etiology. This review summarizes the clinical features, pathogenesis, and disease associated with non-infectious PUK, as well as recently developed treatment options.

\*通讯作者。

## Keywords

### Peripheral Ulcerative Keratitis, Autoimmune Disease, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

边缘性角膜溃疡(Peripheral Ulcerative Keratitis, PUK)是一种罕见但严重的眼部疾病;平均发病率为每百万人口 0.2~3 人[1]。是一种主要发生在角膜边缘的新月型的炎症性疾病,主要表现为角膜上皮缺损和角膜基质破坏;主要与自身免疫及边缘角膜的特殊解剖部位及生理学特征及环境等因素有关。PUK 可能与各种局部或全身的感染及非感染性原因有关;除了细菌、病毒、真菌和衣原体等微生物外,全身结缔组织、血管炎性自身免疫性疾病和皮肤病也可引起 PUK [2] [3] [4]。约 50%的非感染性 PUK 病例有相关的胶原血管性疾病[5]。其中类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是 PUK 的最常见原因,占非感染性 PUK 病例数的 34% [6];据报道,未经治疗的 RA 伴发 PUK 患者的死亡率在 10 年内为 50% [7]。其他非感染性病因包括肉芽肿性血管炎、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、进行性系统性硬化症、干燥综合征、复发性多软骨炎和巨细胞动脉炎等[8]。传染性原因可能包括带状疱疹,肺结核,梅毒,淋病,肝炎以及艾滋病毒等。对于 PUK 的患者应仔细询问病史并进行全身系统性评估及检查。

## 2. 周边角膜特征

角膜缘及周边角膜具有独特的形态学和免疫学特征,使其易发生炎症反应[9]:首先,角膜缘的血供与无血管的中央角膜不同,角膜缘的血供较丰富,血管内的炎症细胞可通过黏附因子及细胞因子到达角膜缘;其次周边角膜具有更多的朗格汉斯细胞、免疫球蛋白 M 和 C1 补体因子[10] [11] [12],因此,任何改变眼表的免疫反应的眼部或全身性疾病都可能导致周边角膜炎症的发生;并且在组织学上,周围角膜基质具有更松散的胶原束排列,角膜缘血管弓和淋巴管延伸到透明角膜约 0.5 mm 处[13];此外,角膜外周靠近角膜缘上皮干细胞壁龛,是角膜内皮复制活性最大的部位[13] [14];最后,有报道称中央角膜的神经支配密度约为周围角膜的 5~6 倍,周围角膜由于神经支配较少而不太敏感[14]。因此,角膜缘及角膜周边部更容易发生免疫相关性角膜溃疡。

## 3. 发病机制

虽然 PUK 的发病机制尚未完全阐明,但有研究证实 T 细胞和抗体介导的通路均与 PUK 的发病过程有关[15]。几项关于 PUK 的研究发现 T 细胞反应异常[15] [16] [17],研究认为, T 细胞可导致抗体的产生和沉积在外周角膜中的免疫复合物的形成[18];补体通路主要是通过炎症细胞募集到角膜而被激活,中性粒细胞和巨噬细胞分泌大量胶原酶和其他蛋白酶,导致外周角膜基质破坏[15]。有研究显示 PUK 患者的角膜和结膜组织病理学检查显示多种炎症细胞存在,包括浆细胞、中性粒细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞[15]。

## 4. 临床特征

PUK 的主要症状是畏光、流泪、结膜睫状充血、疼痛和视力下降;继发于急性期炎症或慢性期的疤

痕可导致散光形成。裂隙灯检查显示, 主要体征包括周边角膜新月型角膜基质变薄、角膜缘的溃疡以及轻至重度的炎症细胞浸润; 角膜穿孔是 PUK 罕见但严重的并发症[3] [19]; 还可见不同程度的角膜新生血管围绕新月型角膜病变的周围。PUK 常累积单眼角膜, 但也有双眼发病的病例的报道[20]。PUK 可能与虹膜炎、结膜炎、浅层巩膜炎或巩膜炎有关。巩膜炎尤其是坏死性巩膜炎可能会延长 PUK 的病程并增加其并发症的发生, 因此巩膜炎的存在会影响疾病最终的预后[2] [21]。角膜炎症的严重程度与伴随的巩膜炎严重程度密切相关, 这可以通过两种情况下胶原溶解表现出的相似病理过程来解释[22]。

## 5. 治疗

PUK 的治疗方案不仅取决于眼部的病变程度, 还要考虑眼外全身疾病的病情。只针对眼睛局部的治疗, 很多情况下并无法控制疾病的进展。目前对伴有潜在全身性疾病的 PUK 的治疗策略是在疾病急性期全身性皮质类固醇加免疫抑制剂, 随后逐渐减少并维持一定皮质类固醇或免疫调节剂的应用以避免疾病复发; 具体的药物因潜在的全身性疾病而异[3] [19]。眼部疾病药物治疗的目标是减少炎症, 促进上皮愈合, 并尽量减少角膜基质的进一步损伤。尽管新的免疫抑制剂和生物制剂的应用对于疾病的预后有所改善, 但 PUK 的结局主要取决于伴随的疾病及早期及时的诊断和治疗。对于即将发生角膜穿孔或溃疡面恶化的疾病, 在进行最大程度的药物治疗同时, 也应考虑早期的手术干预。

### 5.1. 局部药物治疗

在疑似感染性 PUK 的情况下, 应在收集角膜刮片进行微生物学检查后开始经验性局部抗菌治疗。对于疑似细菌性的角膜炎, 通常开始经验性使用第四代氟喹诺酮类单药治疗, 直到培养结果出来后, 根据结果用特异性治疗药物替代。为了抑制共存的免疫介导的炎性 PUK, 局部类固醇治疗通常在抗菌治疗 3 至 7 天后开始, 或者在细菌或真菌 PUK 开始抗真菌治疗 14 天后的情况下开始。对于疑似疱疹病毒引起的 PUK, 应用局部抗病毒药物如阿昔洛韦或更昔洛韦。

在非感染性 PUK 中, 局部治疗是控制症状和减缓 PUK 角膜疾病进展的基础。首先应使用不含防腐剂的润滑剂润滑眼表, 因为大多 PUK 患者也患有泪膜异常, 同时这些药物也有助于去除或稀释眼表的有害炎症蛋白和介质; 可用的选择药物包括羧甲基纤维素(0.25%, 0.5%, 1%), 羟丙基甲基纤维素(0.3%), 透明质酸钠(0.1%), 聚乙二醇(0.4%, 1%)和甘油(1%)。其次对于无伴随全身性疾病的边缘溃疡性角膜炎患者, 应注意眼睑卫生和局部糖皮质激素的使用; 局部糖皮质激素药物包括, 效果较弱的如 0.1%氟米龙, 0.2%和 0.5%氯替泼诺; 效果中度的如 0.5%泼尼松龙磷酸钠, 0.1%倍他米松, 0.1%地塞米松; 或者效果最强的 1%醋酸泼尼松龙; 通常开始给药一天四次, 然后根据临床反应逐渐减量, 建议在使用皮质类固醇前进行局部的抗生素治疗[18]。但是, 建议谨慎使用糖皮质激素, 因为它们会抑制胶原蛋白的产生和上皮修复, 从而导致角膜穿孔的风险增加。例如, 在与 RA 相关的 PUK 中, 不建议局部使用类固醇, 因为它们通过抑制成纤维细胞浸润来延迟伤口愈合过程。此外, 应避免长期使用皮质类固醇的不良反应(如青光眼和白内障)也是 PUK 的关键考虑因素, 尤其是在与慢性潜在全身性疾病相关的病例中, 预计病程会延长[23] [24]。与外用糖皮质激素相比, 外用 2%环孢素 A 和 0.03%他克莫司可能是促进上皮愈合的同时但又避免发生与全身给药而引起肾毒性的一种更安全且有用的选择[25]。最后胶原酶抑制剂或胶原酶合成酶抑制剂的应用, 例如外用 1%甲羟孕酮和外用 20%乙酰半胱氨酸, 可进一步促进角膜基质溃疡愈合; 口服四环素衍生物可通过降低蛋白酶活性来预防进一步的基质丢失[23] [24] [26]。

### 5.2. 全身治疗

全身性治疗应同时考虑减少对视力的进一步损害和降低潜在的危及生命的全身性疾病的并发症的发

生。药物的选择取决于病因、临床表现、疾病严重程度以及给药途径对患者的适用性。

### 5.2.1. 糖皮质激素

传统上, 全身性糖皮质激素治疗一直是急性 PUK 的一线治疗。尽管已经提出了许多其他免疫抑制剂用于治疗免疫疾病, 但糖皮质激素的可用性及其快速治疗的效果已巩固了它们作为治疗严重炎症性疾病的主要药物的地位, 但单独使用通常不能抑制疾病进展或克服自身免疫性疾病。通常的起始剂量为 1 mg/kg/天(最大剂量为 60 mg/天), 然后根据临床反应逐渐减量。对于有严重的视力丧失风险的患者, 开始可用甲泼尼龙 1 g/天的脉冲治疗, 持续 3 天, 然后进行口服治疗[5] [7] [27]。

对于糖皮质激素难治性病例或者应用糖皮质激素后并发症较重的患者, 可在联合或者不联合糖皮质激素的情况下, 予以免疫抑制药物或生物制剂治疗。全身性皮质类固醇的常见并发症有很多, 如骨质疏松症、高血压、糖尿病加重、电解质失衡和消化道出血等, 可通过开始使用免疫抑制药物来避免[3] [15] [20] [27] [28]。Foster 等人报道称尽管类固醇药物对眼部和全身症状具有深远的积极影响, 但它们并不能降低类风湿性血管炎患者的高死亡率, 但加入细胞毒性化疗可以成功治疗这些患者[7]。

### 5.2.2. 免疫抑制剂

迄今为止, 对于特定病例应使用哪种免疫抑制剂或调节剂尚无普遍共识。Jabs 等人的综述包括对免疫抑制剂的推荐选择, 剂量和应用的广泛概述[28], 可用于这些病例的免疫抑制剂包括抗代谢物、烷化剂、T 细胞抑制剂和生物制剂。甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和来氟米特是适宜的抗代谢药物; 其中甲氨蝶呤和硫唑嘌呤是口服糖皮质激素无反应和顽固性类风湿 PUK 病例中最常用的两种抗代谢药物。据报道, 口服甲氨蝶呤剂量范围为 7.5~25 mg/周和硫唑嘌呤 1.0~2.5 mg/kg/天是有效的[7] [28] [29] [30]。

根据 Foster 和 Messmer 的说法, 应将 RA 相关的 PUK 视为潜在致死性系统性血管炎的指标, 仅通过局部治疗无法阻止[7] [31]。因此, 建议将免疫抑制药物与系统性糖皮质激素联合用于治疗这种严重的眼部炎症[30] [32]。一些研究表明, 大多数患者应使用甲氨蝶呤作为初始治疗; 将可能毒性更强的药物, 如环磷酰胺和苯丁酸氮芥, 用于重度进展性病例以及对甲氨蝶呤或其他抗代谢药物无反应的病例[12] [28] [30]。据 Foster 和 Messmer 报道, 环磷酰胺是治疗 PUK 最有效的药物[12] [33]。也有研究报道硫唑嘌呤和环孢素在一些病例中已成功使用[34] [35]。

### 5.2.3. 生物制剂

自生物疗法开发以来, 有小数据的研究和临床病例报告了这些药物作为治疗使 RA 相关的复杂的眼部疾病的有效性。PUK 的生物制剂是抗肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)药物, 包括依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗。依那西普是 TNF 的受体融合蛋白, 而其他三种药物是单克隆抗 TNF 抗体。TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞和其他免疫细胞释放的促炎细胞因子, 这些细胞是 RA 和其他自身免疫性疾病的治疗靶向细胞。抗肿瘤坏死因子药物可以抑制 TNF- $\alpha$  的活性和基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)的产生, 从而阻止 PUK 中免疫角化溶解的进展。这些药物已成功治疗与免疫疾病相关的 PUK、葡萄膜炎和巩膜炎。Thomas 等人证明, 英夫利昔单抗对 3 例常规治疗无效的 RA 相关 PUK 患者有效, 因为它可阻止角膜变薄, 减少结膜炎症并闭合角膜上皮缺损[36]。Antao 等人描述了一例常规免疫抑制治疗无效的伴有 RA 的进行性双侧 PUK 的患者, 英夫利昔单抗在 5mg/kg 剂量下使用可阻止严重的双侧类风湿性 PUK 的进展[37]。在一些已发表的病例中, 英夫利昔单抗已被证明是 RA 相关性巩膜炎和 PUK 难治性病例的最佳选择[38] [39]。Ashok 等报道, 英夫利昔单抗 5 mg/kg 剂量对 1 例 PUK 并发 RA 相关的坏死性巩膜炎有效[40]。据报道, 依那西普可用于治疗炎症性疾病中的无菌性角膜溃疡, 但有一些文章认为依那西普的使用存在一些不确定性[39] [41]。一些单独与 RA 相关或与巩膜炎相关的 PUK

病例, 使用利妥昔单抗治疗可成功改善[42] [43]。这些生物制剂可治疗这种伴有活动性免疫性疾病的严重的、具有失明风险的角膜溶解症的病例。

### 5.3. 手术治疗

手术治疗是全身性治疗的辅助方法, 通常仅用于对药物治疗无反应的病例, 或者对于已经或即将发生角膜穿孔的病例, 以保持眼球的完整性。根据溃疡的大小, 可采用不同的技术, 包括组织粘合剂、绷带镜、板层角膜移植、穿透性角膜移植和羊膜移植[12] [27]。结膜切除术是一种手术技术, 可以去除大量炎症细胞、复合免疫并减少胶原酶的产生, 从而加速炎症的减少[44]。对于有巨大穿孔风险或穿孔小于 2 mm 的患者, 可在使用组织粘合剂后用加用绷带镜[20] [45]。当溃疡面积较大时无法应用组织粘合剂, 建议使用层状或穿透性角膜移植术, 以防止穿孔[46]。但由于原始疾病可能会导致移植组织中组织的反复破坏, 导致这些角膜移植的预后往往是令人失望的; 因此, 这些类型的移植必须在接受适当免疫抑制治疗的患者中进行[46] [47]。

## 6. 总结

PUK 是一组通常导致周围角膜变薄和炎症浸润的角膜感染性和非感染性的疾病。非感染性原因通常与危及生命的自身免疫性胶原血管疾病有关, PUK 可能是潜在全身性疾病的初始体征。角膜缘和结膜血管容易沉积循环免疫复合物; 而这些复合物的沉积增加会增加免疫活性, 从而导致血管闭塞和随后的炎症细胞以及胶原酶和蛋白酶的渗漏。巩膜炎特别是坏死性巩膜炎, 通常存在于患有潜在全身性自身免疫性疾病患者的 PUK 附近区域; 因此, 对于 PUK 的患者必须排除原发性或继发性局部传染病, 但不能忽视全身性疾病的广泛检查。PUK 治疗的主要手段不仅是控制受累眼组织的炎症, 还包括控制潜在的系统性血管炎性疾病的进展; 使用糖皮质激素和细胞毒药物进行适当的免疫抑制治疗可挽救患者生命。最近, 通过阻断 TNF 受体作为 TNF- $\alpha$  拮抗剂的生物制剂在治疗常规免疫调节治疗难治性病例中变得越来越重要。总之 PUK 与自身免疫性疾病密切相关, 起病隐匿, 误诊率高, 治疗不及时可出现严重的眼部并发症, 伴有全身系统性疾病时甚至可危及生命。早期诊断并及时治疗对改善预后起着重要作用。

## 参考文献

- [1] McKibbin, M., Isaacs, J.D. and Morrell, A.J. (1999) Incidence of Corneal Melting in Association with Systemic Disease in the Yorkshire Region, 1995-7. *British Journal of Ophthalmology*, **83**, 941-943. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.8.941>
- [2] Odorcic, S., Keystone, E.C. and Ma, J.J.K. (2009) Infliximab for the Treatment of Refractory Progressive Sterile Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Late Corneal Perforation: 3-Year Follow-Up. *Cornea*, **28**, 89-92. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318181a84f>
- [3] Ladas, J.G. and Mondino, B.J. (2000) Systemic Disorders Associated with Peripheral Corneal Ulceration. *Current Opinion in Ophthalmology*, **11**, 468-471. <https://doi.org/10.1097/00055735-200012000-00014>
- [4] Akpek, E.K., Thorne, J.E., Qazi, F.A., et al. (2004) Evaluation of PATIENTS with Scleritis for Systemic Disease. *Ophthalmology*, **111**, 501-506. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.006>
- [5] Tauber, J., Sainz, D.L.M., Hoang-Xuan, T., et al. (1990) An Analysis of Therapeutic Decision Making Regarding Immunosuppressive Chemotherapy for Peripheral Ulcerative Keratitis. *Cornea*, **9**, 66-73. <https://doi.org/10.1097/00003226-199001000-00013>
- [6] Messmer, E.M. and Foster, C.S. (1999) Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmology*, **43**, 379-396. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(98\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(98)00051-4)
- [7] Foster, C.S., Forstot, S.L. and Wilson, L.A. (1984) Mortality Rate in Rheumatoid Arthritis Patients Developing Necrotizing Scleritis or Peripheral Ulcerative Keratitis. Effects of Systemic Immunosuppression. *Ophthalmology*, **91**, 1253-1263. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34160-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34160-4)
- [8] Gupta, Y., Kishore, A., Kumari, P., et al. (2021) Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmology*, **66**, 977-998.

- <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.013>
- [9] Gonzalez, G., Sasamoto, Y., Ksander, B.R., *et al.* (2017) Limbal Stem Cells: Identity, Developmental Origin, and Therapeutic Potential. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, **7**, e303. <https://doi.org/10.1002/wdev.303>
- [10] Robin, J.B., Schanzlin, D.J., Verity, S.M., *et al.* (1986) Peripheral Corneal Disorders. *Survey of Ophthalmology*, **31**, 1-36. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(86\)90049-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(86)90049-4)
- [11] Marsovszky, L., Resch, M.D., Németh, J., Toldi, G., *et al.* (2013) *In Vivo* Confocal Microscopic Evaluation of Corneal Langerhans Cell Density, and Distribution and Evaluation of Dry Eye in Rheumatoid Arthritis. *Innate Immunity*, **19**, 348-354. <https://doi.org/10.1177/1753425912461677>
- [12] Messmer, E.M. and Foster, C.S. (1995) Destructive Corneal and Scleral Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. Medical and Surgical Management. *Cornea*, **14**, 408-417. <https://doi.org/10.1097/00003226-199507000-00010>
- [13] Müller, L.J., Pels, E., Schurmans, L., *et al.* (2004) A New Three-Dimensional Model of the Organization of Proteoglycans and Collagen Fibrils in the Human Corneal Stroma. *Experimental Eye Research*, **78**, 493-501. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00206-9](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00206-9)
- [14] Müller, L.J., Vrensen, G.F., Pels, L., *et al.* (1997) Architecture of Human Corneal Nerves. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **38**, 985-994.
- [15] Dana, M.R., Qian, Y. and Hamrah, P. (2000) Twenty-Five-Year Panorama of Corneal Immunology: Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of Microbial Keratitis, Peripheral Ulcerative Keratitis, and Corneal Transplant Rejection. *Cornea*, **19**, 625. <https://doi.org/10.1097/00003226-200009000-00008>
- [16] Foster, C.S., Kenyon, K.R., Greiner, J., *et al.* (1979) The Immunopathology of Mooren's Ulcer. *American Journal of Ophthalmology*, **88**, 149-159. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90459-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90459-8)
- [17] Mondino, B.J., Brown, S.I. and Rabin, B.S. (1978) Cellular Immunity in Mooren's Ulcer. *American Journal of Ophthalmology*, **85**, 788-791. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)78106-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)78106-1)
- [18] Mondino, B.J. (1988) Inflammatory Diseases of the Peripheral Cornea. *Ophthalmology*, **95**, 463-472. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(88\)33164-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(88)33164-7)
- [19] Keenan, J.D., Mandel, M.R. and Margolis, T.P. (2011) Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Vasculitis Manifesting Asymmetrically as Fuchs Superficial Marginal Keratitis and Terrien Marginal Degeneration. *Cornea*, **30**, 825. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182000c94>
- [20] Gregory, J.K. and Foster, C.S. (1996) Peripheral Ulcerative Keratitis in the Collagen Vascular Diseases. *International Ophthalmology Clinics*, **36**, 21-30. <https://doi.org/10.1097/00004397-199603610-00005>
- [21] Fernandes, S.R.M., Singsen, B.H. and Hoffman, G.S. (2000) Sarcoidosis and Systemic Vasculitis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, **30**, 33-46. <https://doi.org/10.1053/sarh.2000.8364>
- [22] Riley, G.P., Harrall, R.L., Watson, P.G., *et al.* (1995) Collagenase (MMP-1) and TIMP-1 in Destructive Corneal Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *Eye*, **9**, 703. <https://doi.org/10.1038/eye.1995.182>
- [23] Perry, H.D. and Golub, L.M. (1986) Systemic Tetracyclines in the Treatment of Noninfected Corneal Ulcers: A Case Report and Proposed New Mechanism of Action. *Annals of Ophthalmology*, **17**, 742-744.
- [24] Ralph, R.A. (2000) Tetracyclines and the Treatment of Corneal Stromal Ulceration. *Cornea*, **19**, 274-277. <https://doi.org/10.1097/00003226-200005000-00003>
- [25] Kaçmaz, R.O., Kempen, J.H., Newcomb, C., *et al.* (2010) Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology*, **117**, 576-584. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.010>
- [26] Golub, L.M. (1991) Tetracyclines Inhibit Connective Tissue Breakdown: New Therapeutic Implications for an Old Family of Drugs. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, **2**, 297-321. <https://doi.org/10.1177/10454411910020030201>
- [27] Galor, A. and Thorne, J.E. (2007) Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **33**, 835-854. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.08.002>
- [28] Jabs, D.A., Rosenbaum, J.T., Foster, C.S., *et al.* (2000) Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients with Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *American Journal of Ophthalmology*, **130**, 492-513. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00659-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00659-0)
- [29] Sainz de la Maza, M., Foster, C.S., Jabbur, N.S. and Baltatzis, S. (2002) Ocular Characteristics and Disease Associations in Scleritis-Associated Peripheral Keratopathy. *Archives of Ophthalmology*, **120**, 15-19. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.1.15>
- [30] Squirrel, D.M., Winfield, J. and Amos, R.S. (1999) Peripheral Ulcerative Keratitis "Corneal Melt" and Rheumatoid Arthritis: A Case Series. *Rheumatology*, **38**, 1245-1248. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.12.1245>

- [31] Messmer, E.M. and Foster, C.S. (1999) Vasculitic Peripheral Ulcerative Keratitis. *Survey of Ophthalmology*, **43**, 379-396. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(98\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(98)00051-4)
- [32] Sato, T., Minakuchi, S., Mochizuki, M. and Takeuchi, M. (2014) Acute Anterior Uveitis after Discontinuation of Tocilizumab in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Ophthalmology*, **8**, 187-190. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S54929>
- [33] Stylianides, A., Jones, M.N., Stewart, R.M., et al. (2013) Rheumatoid Arthritis-Associated Corneal Ulceration: Mortality and Graft Survival. *Ophthalmology*, **120**, 682-686. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.050>
- [34] Galor, A., Jabs, D.A., Leder, H.A., et al. (2008) Comparison of Antimetabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation. *Ophthalmology*, **115**, 1826-1832. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.026>
- [35] McCarthy, J.M., Dubord, P.J., Chalmers, A., et al. (1992) Cyclosporine A for the Treatment of Necrotizing Scleritis and Corneal Melting in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*, **19**, 1358-1361.
- [36] Thomas, J.W. and Pflugfelder, S.C. (2005) Therapy of Progressive Rheumatoid Arthritis-Associated Corneal Ulceration with Infliximab. *Cornea*, **24**, 742. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000154391.28254.1d>
- [37] Antao, S.F., Ayoub, T., Tahir, H., et al. (2012) Stabilization of Bilateral Progressive Rheumatoid Corneal Melt with Infliximab. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*, **2012**, Article ID: 173793. <https://doi.org/10.1155/2012/173793>
- [38] Atchia, I.I., Kidd, C.E. and Bell, R.W.D. (2006) Rheumatoid Arthritis-Associated Necrotizing Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis Treated Successfully with Infliximab. *Journal of Clinical Rheumatology Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, **12**, 291-293. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000249766.24780.95>
- [39] Kawabata, Y., Miyaji, Y., Nakano, T., et al. (2012) A Change in Treatment from Etanercept to Infliximab Was Effective to Control Scleritis in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Acta Ophthalmologica*, **90**, e161-e162. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02090.x>
- [40] Ashok, D., Ayliffe, W.H. and Kiely, P. (2005) Necrotizing Scleritis Associated with Rheumatoid Arthritis: Long-Term Remission with High-Dose Infliximab Therapy. *Rheumatology*, **44**, 950-951. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh635>
- [41] Smith, J.R., Levinson, R., Holland, G.N., et al. (2001) Differential Efficacy of Tumor Necrosis Factor Inhibition in the Management of Inflammatory Eye Disease and Associated Rheumatic Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **45**, 252-257. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)45:3<252::AID-ART257>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)45:3<252::AID-ART257>3.0.CO;2-5)
- [42] García, C.C., Rosso, M.L., Bertoni, M.D., et al. (2017) Necrotising Scleritis and Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, **234**, 567-570. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121315>
- [43] Freidlin, J., Wong, I.G. and Acharya, N. (2007) Rituximab Treatment for Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Wegener's Granulomatosis. *British Journal of Ophthalmology*, **91**, 1414. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.113316>
- [44] Feder, R.S. and Krachmer, J.H. (1984) Conjunctival Resection for the Treatment of the Rheumatoid Corneal Ulceration. *Ophthalmology*, **91**, 111-115. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34319-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34319-6)
- [45] Vera, L., Benzerroug, M., Gueudry, J., et al. (2009) Mise au point sur l'utilisation des colles tissulaires en ophtalmologie. *Journal Français d'Ophtalmologie*, **32**, 290-305. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2009.01.008>
- [46] Maeno, A., Naor, J., Lee, H.M., Hunter, W.S. and Rootman, D.S. (2000) Three Decades of Corneal Transplantation: Indications and Patient Characteristics. *Cornea*, **19**, 7-11. <https://doi.org/10.1097/00003226-200001000-00002>
- [47] Artifoni, M., et al. (2014) Ocular Inflammatory Diseases Associated with Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **10**, 108-116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.185>