

Vgot-小柳 - 原田综合征1例并文献复习

吕帅男*, 张 赫, 王玲玲#

北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月17日

摘 要

Vgot-小柳 - 原田综合征的眼内表现为双侧弥漫渗出性肉芽肿全葡萄膜炎, 具有反复发作的临床特点, 是一种难治性系统性自身免疫疾病, 临床表现为头痛、眼葡萄膜炎、脑膜脑炎、中枢神经系统改变以及听觉异常, 同时还伴随毛发改变和皮肤脱色素等, 疾病尚无确切的发病机制, 临床表现多不典型, 极易误诊和漏诊。本文报道1例最初诊断为病毒性脑炎并以试验性治疗, 最终确诊为Vgot-小柳 - 原田综合征, 及早规范应用激素以延缓病情进展, 减少并发症, 进而改善患者预后。

关键词

Vgot-小柳 - 原田综合征, 病例报告, 文献复习

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome: A Case Report and Literature Review

Shuainan Lyu*, He Zhang, Lingling Wang#

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 17th, 2024

Abstract

The intraocular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKHS) are bilateral diffuse exudative granuloma panuveitis with recurrent clinical characteristics. It is a refractory systemic autoimmune disease with clinical manifestations including headache, ocular uveitis, meningoencephalitis, central nervous system changes and hearing abnormalities, accompanied by hair changes and skin depigmentation. There is no exact pathogenesis of the disease, the clinical manifestations are atypical, and it is easy to misdiagnose and omission. In this paper, we report a case of viral encephalitis initially diagnosed as viral encephalitis and treated with empirical therapy, which was eventually confirmed as Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Early and standardized application of corticosteroids to delay disease progression, reduce complications, and improve patient prognosis.

*第一作者。

#通讯作者。

litis initially diagnosed and treated experimentally, and finally diagnosed as Vgot-Koyanagi-Harada syndrome. Early and standardized use of hormones should be used to delay the progression of the disease, reduce complications, and improve the prognosis of the patient.

Keywords

Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, Case Reports, Literature Review

Copyright © 2024 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

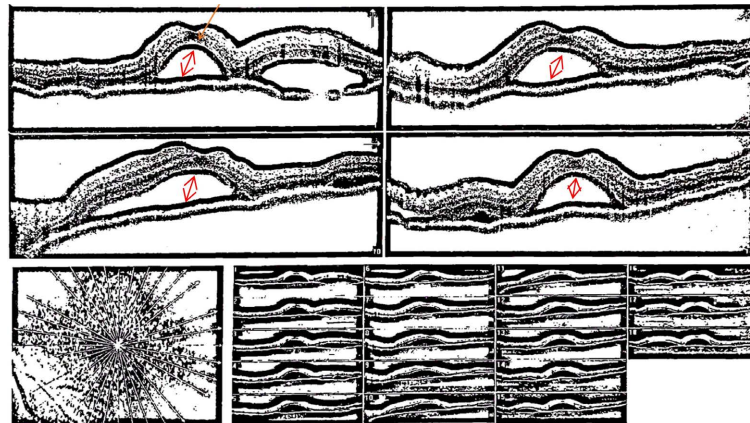
1. 研究背景

Vgot-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, VKH 综合征)又被称作为“特发性葡萄膜炎大脑炎”。1906年由学者伏格特首次报道,随后学者原田和小柳氏对此病也有报道,1949年被正式命名为伏格特-小柳-原田综合征[1]。它是一种起源于脉络膜实质的炎症,攻击黑色素细胞抗原,为自身免疫性致盲眼病,累及到眼外组织器官,包括皮肤、毛发、耳、脑及(脊)膜等,在我国全葡萄膜炎中占主要类型之一。急性期:典型表现有弥漫性脉络膜炎伴渗出性视网膜脱离。慢性期:典型表现可见“晚霞状眼底”。随着病程推移, VKH 综合征的症状表现也有相应变化。

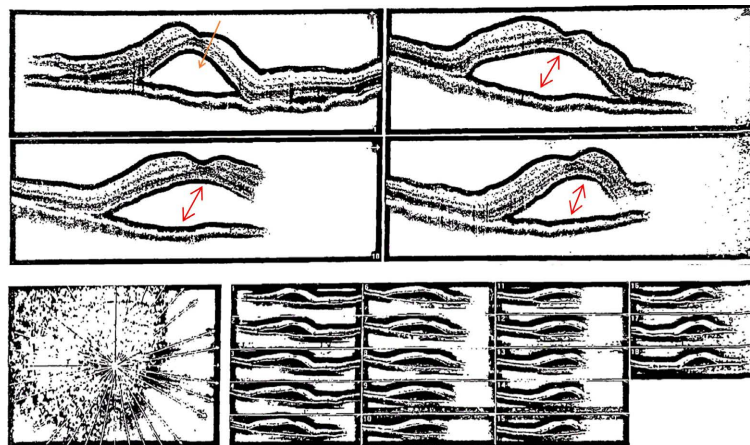
2. 病历介绍

患者,女,41岁,因“头痛伴视物模糊10余天”于2021年5月7日就诊于北华大学附属医院。入院时头痛呈持续性刺痛,部位主要累及右侧额顶部及眼眶部,阵发性加重,伴双眼视物模糊,眼部酸胀感,以右眼为甚,入院前10天于北华大学附属医院眼科门诊就诊,诊断为“双眼屈光不正、双眼视网膜动脉硬化”,病程中症状持续未缓解,遂收入我院神经内科。入院后查体:体温:36.2℃,呼吸:17次/分,脉搏:66次/分,血压:120/65 mmHg,神清语明,双瞳孔等大同圆,瞳孔直径3.0 mm,对光反射存在,双角膜反射正常。双侧肢体肌力5级,对称存在的两侧肱二头肌、肱三头肌、桡骨膜反射及膝腱反射,两侧病理反射(-)。颈部无抵抗,克尼格氏征(Kernig)征(-)。心肺腹查体均正常。入院后检查血常规、心肌三项、血凝、同型半胱氨酸、胸部CT及DR摄影未见异常。查脑电图示:不正常脑地形图。后行腰椎穿刺术留取脑脊液常规及生化示:脑脊液总蛋白升高,脑脊液糖降低;潘氏反应(+),细胞数轻度升高,脑脊液免疫球蛋白:G蛋白降低。相关免疫检查(风湿三项、抗血管炎抗体谱、抗核抗体谱)未见明显异常。头部MRI示双侧额叶缺血灶。综上,科室以“病毒性脑炎”对患者进行试验性治疗:给予患者激素(地塞米松)15 mg 日1次静点,后依次逐渐减量至10 mg、7.5 mg 日1次静点,激素治疗8天后,患者头痛及视物模糊症状仍未见明显缓解,建议患者转至上级医院(吉林大学第一医院)进一步诊治。后跟踪病例,患者于“吉林大学第一医院”补充临床实验室检查以其明确诊断:结缔组织病筛查、肿瘤/副肿瘤筛查、心脏检查结果不显著。Torch病毒核酸检测、免疫五项检测、结核抗体检测、四肢静脉彩超、声阻抗及电测听均未见明显异常。患者入院后给予两次腰椎穿刺检查,首次脑脊液细胞学示97%为淋巴细胞,后次99%为淋巴细胞。眼科B超显示双眼玻璃体内中低回声点,左眼可见与球壁相连的回声带。光学相干断层成像检查(OCT)示双眼黄斑区多发神经上皮脱离(见图1),脉络膜增厚,信号减弱。眼科超声显微镜检查:左右眼中央前房深约1.25 mm及1.17 mm,双眼房角关闭,虹膜根部向前膨隆,睫状体水肿,睫状体及巩膜间360°可探及无回声区。视觉诱发电位检查双侧P100未引出,提示双眼视觉通路传导障碍

(见图 2)。根据病史及相关检查,临床确诊为 Vogt-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, VKHS),给予患者甲强龙 500 mg 冲击治疗,局部治疗应用露舒达滴眼液滴眼,一周后复查 OCT 示双眼黄斑水肿较前明显减轻(见图 3),患者出院时双眼视物模糊及头痛症状明显缓解。



(a) 左眼黄斑区神经上皮脱离,脉络膜增厚,信号减弱



(b) 右眼黄斑区神经上皮脱离,脉络膜增厚,信号减弱

Figure 1. Optical Coherence Tomography (L/R)

图 1. OCT (左眼/右眼)

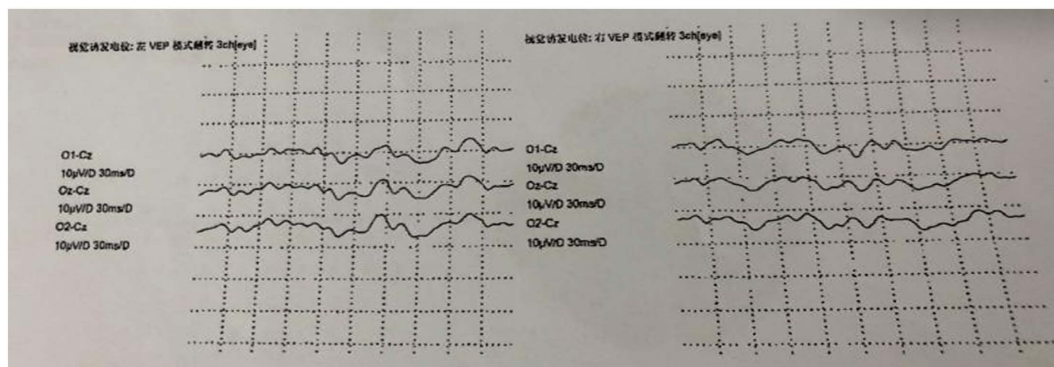


Figure 2. Visual evoked potential

图 2. 视觉诱发电位

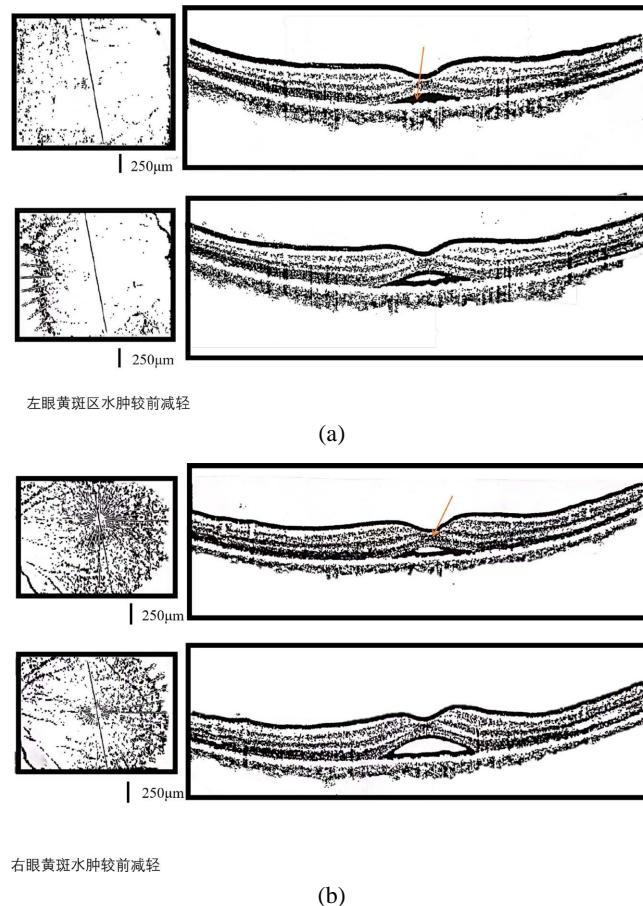


Figure 3. Macular edema decreased significantly (L/R)
图 3. 黄斑水肿较前明显减轻(左眼/右眼)

3. 讨论

Vgot-小柳-原田综合征是一种好发于亚洲人且致盲率高的常见葡萄膜炎之一。它是一种以反复发作的双侧弥漫渗出性肉芽肿全葡萄膜炎为眼内表现的难治性系统性自身免疫疾病, 伴随皮肤脱色素, 毛发改变, 中枢神经系统和听觉异常等全身改变[2] [3]。Vgot-小柳-原田综合征的病因在当前研究中是以自身免疫、肠道微生物为集中表现在感染、遗传易感性上, 目前尚无确切的发病机制。临床数据显示, HLA-DR4、HLA-DRw53 是 Vgot-小柳-原田综合征发生的易感基因, 抗原特异性 T 细胞的激活有助于适应性免疫应答驱动 Vgot-小柳-原田综合征发病[2]。病毒感染及肠道微生物组成的变化可作为触发因素通过引起体液免疫反应而诱发该病[4] [5]。病毒感染也可能是本病的诱发因素, 如 EB 病毒和巨细胞病毒感染等, Suigta 等[4]研究发现, VKH 患者的外周血和眼内液的酪氨酸酶蛋白和巨细胞病毒特异性序列具有高度同源性, 可发生交叉反应。研究发现患者房水中有抗疱疹病毒抗体, 认为此病发生于这些病毒感染有关[6]。此外, Vgot-小柳-原田综合征可在伊普利单抗治疗转移性黑色素瘤的免疫调节过程中发生, 并与药物治疗肿瘤消退的疗效相关, 这可能有助于阐明 Vgot-小柳-原田综合征的潜在疾病的发生机制以及肿瘤相关耐受性与自身免疫之间的关系, 提示 Vgot-小柳-原田综合征的发生是遗传与环境相互作用的结果。目前研究中 Vgot-小柳-原田综合征的诊断尚无特异性标准, 通用标准为 2007 年由 Rao 等[7]提出的 Vgot-小柳-原田综合征修订诊断标准: 1) 既往无手术史或者眼外伤; 2) 无法证明其他眼部疾病; 3) 疾病早期双侧眼部受累(局部区域为视网膜下液或浆液性视网膜脱离)或晚期双侧眼部受累(色素脱失、夕阳

眼底 Dalen-Fuchs 结节以及视网膜色素上皮的积聚或迁移); 4) 具有听力受损及神经系统病史或症状; 5) 出现皮肤症状。符合所有五项标准的患者被归类为完全性 VKH 综合征, 当仅满足标准 1、2 和 3 加上标准 4 或 5 时, 诊断为不完全性 VKH 综合征, 当仅满足标准 1、2 和 3 时, 诊断为可能的 VKH 疾病。

荧光素血管造影(FFA), 吲哚菁绿血管造影(ICGA)和光学成像视网膜和脉络膜的相干断层扫描(OCT)及眼科 B 超是诊断和监测 Vgot-小柳-原田综合征的基本工具。眼科早期在超声检查中提示: 玻璃体内可以看见大量小而弱的回声点, 还有合并视网膜的脱离原有光带, 形状无明显升高或降低, 有低突起, 可见眼球壁表面粗糙, 脉络膜变厚、巩膜变厚、视盘高度增加, 这项检查价格低廉, 在患者承受范围内, 患者的接受程度高, 同时还容易使检查者观察、跟踪和筛查。OCT 实验检查结果提示: 浆液性视网膜或脱离和突出的视网膜神经上皮层, 有泡状或者多囊状的临床表现, 使用激素方法治疗将视网膜下液吸收, 已经超出了原有神经上皮高度和范围缓慢趋于正常化, 该项实验室检查对评估疗效和追踪病程非常有利, 因此在临床上常用来检查此疾病。荧光素血管造影是诊断 Vgot-小柳-原田综合征的主要检查手段和方法, 清晰地显示视网膜色素上皮层(RPE)水平的针尖状荧光渗漏, 神经上皮脱离区“多囊样”或“多湖状”视网膜下荧光积存, 以及视盘荧光渗漏等改变[8], 其更适用于观察治疗前后的病情变化对比。随着医学进一步的发展, 皮肤活检和脑脊液检查开始在小柳-原田综合征的确诊上增加了应用范围, 脑脊液细胞学检查提示主要为激活的淋巴细胞。尽管以上实验检查工具可监测疾病活动和治疗反应, 这类检查方法主观性比较强, 缺乏客观性的实验室的数据支持, 因此对致病的过程、免疫状态或潜在的治疗反应机制的反应信息很少。然而, 在近期有研究发现, 血液、尿液均可以作为进行诊断疾病和评估疾病活动的理想的非侵入性标本。在血浆代谢组学研究发现 Vgot-小柳-原田综合征中甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢失调[9], 这可能参与 VKH 综合征的免疫发病机制。检查患者尿液就用于诊断疾病和监测疾病进展[10] [11]。由于尿液的稳定性较好, 不受蛋白质的干扰的优势, 在疾病条件下能更好反映出躯体代谢状况, 适用于疾病生物标志物的筛选与发病机制探究[11] [12] [13]。Chen [14]等通过 PubMed 数据库中的文本挖掘, 结果显示共有 48 个基因和 54 个蛋白质与 Vgot-小柳-原田综合征疾病相关, 除通过网络分析确定 IFN- γ 和 IL-6 为关键基因外, 还发现了其他与 Vgot-小柳-原田综合征有显著相关性的介质, 如 HOXB3、GH1、KIR2DL4。Hu [15]等研究显示患有活动性葡萄膜炎的急性 Vgot-小柳-原田综合征患者的 IFN 刺激的基因 15 (ISG15)显著高于健康对照组。除 ISG15 外, 通过单细胞测序发现, 活动性 Vgot-小柳-原田综合征患者促炎性单核细胞亚群中的另一个重要上调基因 TXNIP 在蛋白质水平上也明显升高。陈琳通过 UHPLC-QTOF/MS 研究发现, 无论是否存在活动性炎症, Vgot-小柳-原田综合征患者与健康对照组相比, 都具有明显区别于正常人的血浆代谢谱, 认为 Vgot-小柳-原田综合征的潜在标志性生物为 D-甘露糖, 硬脂酸, L-赖氨酸和肌氨酸。同时, 尿乙酰甘氨酸和 γ 谷氨丙氨酸联合使用同样能够区分 Vgot-小柳-原田综合征与健康对照[14]。这些发现不仅是对 Vgot-小柳-原田综合征的临床诊断有重要意义, 同时有助于帮助我们了解 Vgot-小柳-原田综合征潜在的发病机制。

Vgot-小柳-原田综合征的治疗目标是抑制活动性眼部炎症, 防止疾病复发, 避免威胁视力的并发症和失明。因此, 尽快的早期诊断和快速有效的治疗对于保护患者的视力和减少并发症有着非常重要的作用。Vgot-小柳-原田综合征的治疗主要包括全身治疗及局部治疗两方面。一方面: 全身治疗的主要方法是口服或静脉注射大剂量全身性皮质类固醇, 部分病例可联合应用免疫抑制剂如甲氨蝶呤、环孢素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等, 临床数据上证明提高了患者的视觉效果, 降低了其复发率。需注意的是大剂量静脉给药会出现全身并发症及加重视网膜神经上皮脱离(CSC), 有研究证明, 对于并发皮质类固醇诱导的 CSC 难治性病例, 阿达木单抗为有效治疗选择之一[16]。另一方面: 除全身用药之外, 局部用药的作用也起着十分重要的作用: 1) 使用糖皮质激素滴眼液治疗: 患有前房炎症的患者处在急性期中, 给予睫状肌麻痹剂及糖皮质激素滴眼液治疗方案 15~30 d, 针对于患有葡萄膜炎和黄斑水肿的易慢性

发作且反复发生的病患，给予患者长期应用此滴眼液的治疗，但是可能会导致继发性青光眼及发生白内障，使用糖皮质激素滴眼液的期限长。2) 球周注射药物：地塞米松后 Tenon 囊下注射可应用于黄斑水肿的治疗，Hosoda 等研究显示 Tenon 囊下曲安奈德注射对于急性期 Vgot-小柳-原田综合征来说有效且创伤较小[17]。3) 玻璃体注射药物：最近研究表明玻璃体注射糖皮质激素或免疫抑制剂可有效提高患者视力及控制视网膜神经上皮脱离，临床试验证明玻璃体注射甲氨蝶呤或曲安奈德不仅明显改善黄斑水肿，还可用于继发于 Vgot-小柳-原田综合征的新生血管形成(CNVM) [18]。值得注意的是，由于 IFN- γ 和 IL-6 现被确定为 VKH 病的关键介质和可能的药物靶点[19]，干扰素 α 2b 通过靶向 IFN- γ 和 IL-6 被预测为治疗 VKH 病的潜在有效治疗药物，但这需要进一步的实验和临床研究。

综上所述，Vgot-小柳-原田综合征的发病机制目前尚不明确，疾病易反复发作，目前的诊断标准仍缺乏特异性，早期并不具备全部眼前节及眼底的典型临床表现，疾病的进展具有个体差异性。此病除可表现为头痛，假性脑膜炎的临床特点，也可出现偏瘫、耳聋、眩晕等脑实质病变，脊髓损害及颅内脱髓鞘性改变。本病例以头痛为首发症状，脑脊液检查以典型的淋巴细胞增多为主，结合相关实验室检查，被误诊为病毒性脑炎。因此，在临床中，当患者出现中枢神经系统症状，同时累及多个系统，出现听力下降、视力减退、皮肤损害等表现时，应及时警惕为小柳-原田综合征疾病的可能，在临床上医生应该详细且全面的询问疾病病史，警惕并发症的出现，不可忽视病史的完整及眼部检查的重要性，以免造成病情延误或促使病情进一步发展及恶化，引起严重的并发症，甚至严重者可造成失明，所以及早发现、早期干预、正视疾病，一旦确诊，在临床上应及早用有效的实验室检查手段和方法以及规范化应用激素药物治疗，以延缓病情进一步发展，减少疾病发生频率以及并发症的产生，同时做好有效预防，进而改善患者预后，提升患者生活质量，使患者的预后向好的方向发展。

基金项目

吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20210062KJ)；吉林省发展和改革委员会基金项目(2021C018)。

参考文献

- [1] Bruno, M.G. and McPherson Jr., S.D. (1949) Harada's Disease. *American Journal of Ophthalmology*, **32**, 513-522. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(49\)90876-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(49)90876-4)
- [2] Shivaram, S., Nagappa, M., Seshagiri, D.V., et al. (2021) Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome—A Neurologist's Perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **24**, 405-409. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_405_20
- [3] Joye, A. and Suhler, E. (2021) Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, **32**, 574-582. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000809>
- [4] Sugita, S., Takase, H., Kawaguchi, T., et al. (2007) Cross-Reaction between Tyrosinase Peptides and Cytomegalovirus Antigen by T Cells from Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *International Ophthalmology*, **27**, 87-95. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9020-y>
- [5] Ye, Z., Wu, C., Zhang, N., et al. (2020) Altered Gut Microbiome Composition in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Gut Microbes*, **11**, 539-555. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1700754>
- [6] Ruokonen, P.C., Metzner, S., Ucer, A., Torun, N., Hofmann, J. and Pleyer, U. (2010) Intraocular Antibody Synthesis against Rubella Virus and Other Microorganisms in Fuchs' Heterochromic Cyclitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **248**, 565-71. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1239-7>
- [7] Rao, N.A., Sukavatharin, S. and Tsai, J.H. (2007) Vogt-Koyanagi-Harada Disease Diagnostic Criteria. *International Ophthalmology*, **27**, 195-199. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9021-x>
- [8] Tian, S., Yao, J., Wang, J., et al. (2021) [Autofluorescence Combined with Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Follow-Up of Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Journal of Southern Medical University*, **41**, 135-40.
- [9] Chen, L., Chang, R., Pan, S., et al. (2020) Plasma Metabolomics Study of Vogt-Koyanagi-Harada Disease Identifies Potential Diagnostic Biomarkers. *Experimental Eye Research*, **196**, Article ID: 108070. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108070>

-
- [10] Dinges, S., Hohm, A., Vandergrift, L., *et al.* (2019) Cancer Metabolomic Markers in Urine: Evidence, Techniques and Recommendations. *Nature Reviews Urology*, **16**, 339-362. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0185-3>
- [11] Schmidt, C. (2009) Urine Biomarkers May Someday Detect Even Distant Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, **101**, 8-10. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn482>
- [12] Li, M., Zhao, M. and Gao, Y. (2014) Changes of Proteins Induced by Anticoagulants Can Be More Sensitively Detected in Urine Than in Plasma. *Science China Life Sciences*, **57**, 649-656. <https://doi.org/10.1007/s11427-014-4661-y>
- [13] Nicholson, J., Lindon, J. and Holmes, E. (1999) "Metabonomics": Understanding the Metabolic Responses of Living Systems to Pathophysiological Stimuli via Multivariate Statistical Analysis of Biological NMR Spectroscopic Data. *Xenobiotica: The Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, **29**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1080/004982599238047>
- [14] 陈琳. 血浆代谢组学分析 Vogt-小柳原田综合征的潜在诊断标志物[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [15] Hu, Y., Hu, Y., Xiao, Y., *et al.* (2020) Genetic Landscape and Autoimmunity of Monocytes in Developing Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 25712-25721. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002476117>
- [16] Takayama, K., Obata, H. and Takeuchi, M. (2020) Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*, **28**, 509-512. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1603312>
- [17] Hosoda, Y., Hayashi, H. and Kuriyama, S. (2015) Posterior Subtenon Triamcinolone Acetonide Injection as a Primary Treatment in Eyes with Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *The British Journal of Ophthalmology*, **99**, 1211-1214. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306244>
- [18] Park, J.G., Callaway, N.F., Ludwig, C.A., *et al.* (2020) Intravitreal Methotrexate and Fluocinolone Acetonide Implantation for Vogt-Koyanagi-Harada Uveitis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, **19**, Article ID: 100859. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100859>
- [19] Chen, Z., Zhong, Z., Zhang, W., *et al.* (2020) Integrated Analysis of Key Pathways and Drug Targets Associated with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 587443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587443>