

# Vogt-小柳-原田综合征的临床分析

李燕利, 杨 炜, 练海东, 张 晖, 李彩云

作者单位: (832000) 中国新疆维吾尔自治区石河子市, 石河子大学医学院第一附属医院眼科

作者简介: 李燕利, 石河子大学 2010 级眼科专业在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病与白内障。

通讯作者: 杨炜, 硕士研究生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: 眼表疾病、白内障。 yangwei1959@126.com

收稿日期: 2012-10-18 修回日期: 2013-03-05

## Clinical analysis of Vogt - Koyanagi - Harada syndrome

Yan-Li Li, Wei Yang, Hai-Dong Lian, Hui Zhang, Cai-Yun Li

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Medical College of the Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Wei Yang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Medical College of the Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. yangwei1959@126.com

Received: 2012-10-18 Accepted: 2013-03-05

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical characteristic, treatment and treatment effect of Vogt - Koyana - Harada (VKH) syndrome.

• **METHODS:** A retrospective study was conducted based on the clinical data of 20 patients 39 eyes with VKH syndrome who were admitted to the First Affiliated Hospital of the Medical College of the Shihezi University from April 2004 to April 2012. The clinical data were analyzed, including ocular symptoms, ocular symptoms, fundus fluorescein angiography (FFA), and treatment method.

• **RESULTS:** All of the 20 patients 39 eyes were initial patients, simultaneous involvement of both eyes occurred in 19 cases, only one case had the unilateral disease. Prior to the onset of the disease, 14 patients (70%) had prodromal symptoms such as headache, nausea, vomiting. External ocular symptoms were noted in 80% of the patients, including neurologic symptoms, auditory problems, poliosis, alopecia and vitiligo. The specific performances of FFA were irregular punctate hyperfluorescent dots, disc leakage and multiple hyperfluorescent pool in the subretina. All patients were treated with high-dose corticosteroids for 9-12 months. The vision of the patients improved differently. After 3 months' following-up, 3 cases relapsed.

• **CONCLUSION:** Prodrome, clinical course, external ocular

symptoms and FFA are helpful to the diagnosis of VKH syndrome. Early and aggressive systemic treatment with corticosteroids has greatly improved the visual outcome in VKH patients. But there is a tendency of recurrence, and long-term follow-up should be closely observed.

• **KEYWORDS:** Vogt - Koyanagi - Harada syndrome; uveitis; clinical characteristic; diagnosis; treatment

**Citation:** Li YL, Yang W, Lian HD, et al. Clinical analysis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3):575-577

## 摘要

**目的:** 探讨 Vogt-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH) 的临床特点、治疗方法及治疗效果。  
**方法:** 收集 2004-04/2012-04 在我院就诊的 20 例 39 眼 VKH 患者的临床资料, 对其眼部表现、全身症状、眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 和治疗进行回顾性分析。

**结果:** 该组病例中 20 例 39 眼均为初发患者, 19 例双眼发病, 1 例单眼发病。发病前有前驱症状者 14 例 (70%), 主要为头痛, 恶心, 呕吐。就诊时有眼外症状和体征者 16 例 (80%), 包括中枢神经系统异常、听力障碍、脱发和白癜风。FFA 检查表现为斑驳状高荧光、视盘色染和多湖样荧光积存。所有患者给予大剂量糖皮质激素治疗, 疗程 9~12mo。20 例患者的视力均显著提高。随访 3mo 后, 3 例复发。

**结论:** 前驱症状、临床病程、眼外表现及 FFA 等有助于 Vogt-小柳-原田综合征的诊断, 早期给予大剂量糖皮质激素治疗, 绝大部分患者可控制炎症, 改善视力。但有复发倾向, 严密观察, 应长期随访。

**关键词:** Vogt-小柳-原田综合征; 葡萄膜炎; 临床特征; 诊断; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.47

**引用:** 李燕利, 杨炜, 练海东, 等. Vogt-小柳-原田综合征的临床分析. *国际眼科杂志* 2013;13(3):575-577

## 0 引言

Vogt-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Hamada syndrome, VKH) 是以累及双眼肉芽肿性葡萄膜炎为特征的疾病, 是我国常见的葡萄膜炎类型之一, 约占所有葡萄膜炎的 14%<sup>[1]</sup>。其病因不明, 现在多认为主要与自身免疫有关<sup>[2,3]</sup>。VKH 特有的临床演变规律和眼外表现的个体差异<sup>[4]</sup>, 影响了 VKH 的诊断。根据收集到 20 例 VKH 患者的临床特征, 治疗情况和预后进行分析。

## 1 对象和方法

1.1 对象 收集 2004-04/2012-04 我院就诊的 20 例 39

眼 VKH 患者,根据 1999-10 修订的美国葡萄膜炎学会的 VKH 诊断标准<sup>[5]</sup>,20 例 39 眼初发诊断为 VKH 患者,其中男 9 例 17 眼,女 11 例 22 眼,年龄 23~58(平均 40.2)岁,右眼 20 眼,左眼 19 眼,病程 1d~6mo。其中初诊时被诊断为青光眼 2 例,急性视网膜色素上皮炎 2 例,视神经视网膜炎 2 例,中心性浆液性脉络膜视网膜炎 1 例。后有 3 例 6 眼复发,男 1 例,女 2 例。

**1.2 方法** 所有患眼均经视力、眼压、裂隙灯显微镜、散瞳后眼底镜以及前置镜常规检查,19 例行 FFA 检查。所有初发患者均给予大剂量糖皮质激素全身治疗,甲基强的松龙静脉点滴 3d,500mg/d,然后按照 1~1.5mg/kg 强的松片口服,并随炎症减轻而逐渐减量,改为强的松 15~20mg/d 坚持治疗 6mo 以上;复发患者给予环磷酰胺联合强的松 30mg/d 全身使用,以后根据病情减量,维持治疗 6mo 以上。伴有眼前节病变者,给予睫状肌麻痹剂散瞳、糖皮质激素滴眼,同时给予补钾补钙营养神经改善微循环治疗。

统计学分析:采用 SPSS Statistic 17.0 统计软件包对所有数据进行统计学分析。采用四格表资料的  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 前驱症状** 初发患者 20 例中,有前驱症状者 14 例(70%),其中头痛者 13 例,1 例有感冒样症状。

**2.2 眼部表现** 初发患者 20 例主诉视力下降,部分伴有眼胀痛、视物变形、变小、复视和眼前黑影,双眼视力同时下降者 17 例,先后出现视力下降者 2 例,1 例为单眼发病;检查:裸眼视力  $\leq 0.05$  者 8 眼,0.06~0.15 者 12 眼,0.2~0.5 者 13 眼,0.6~0.8 者 4 眼, $\geq 1.0$  者 2 眼。眼压 10~21mmHg 者 18 例 35 眼,22~40mmHg 者 2 例 4 眼。2 例 4 眼结膜充血,2 例 4 眼角膜水肿。4 例 8 眼患者角膜后可见羊脂状 KP,位于角膜后中央及中央稍下方,互不融合。前房:1 例 2 眼房水中可见虹膜色素颗粒,3 例 6 眼房水中可见细胞。2 例 4 眼患者虹膜瞳孔缘可见结节。5 例 10 眼玻璃体絮状混浊,可见细胞,15 例 29 眼玻璃体腔透明;15 例 30 眼视乳头充血水肿,视盘边界不清,黄斑区水肿,3 例 6 眼视盘边界清,1 例 2 眼眼底呈晚霞状。FFA 示:2 例 3 眼视盘水肿;17 例 34 眼可见大泡状荧光积存。

**2.3 眼外表现** 出现眼外表现 16 例(80%),表现为中枢神经系统异常 14 例;听力障碍 10 例;白发或脱发 7 例;皮肤色素脱失 6 例。

## 2.4 疗效与并发症

**2.4.1 疗效评价标准** 显效:症状、体征消失,视力提高 3 行以上,眼底荧光血管造影视网膜微血管渗漏明显减轻,随访 6mo 内未复发。有效:症状、体征基本消失,视力提高 1 行以上,眼底荧光血管造影视网膜微血管渗漏有所减轻,随访 3mo 内未复发。无效:视力无提高或下降,眼底荧光血管造影视网膜微血管渗漏没有减轻,且很快复发。

**2.4.2 临床疗效** 初发患者 20 例经大剂量糖皮质激素治疗后,1wk 后眼部炎症明显减轻,3mo 后炎症基本消退,维持治疗 6mo 以上无复发。显效 24 眼,有效 9 眼,3 例 6 眼在停药后 3mo 复发,总有效率 84.6%。

**2.4.3 视力** 患者 18 例视力均有显著提高,治疗后视力  $\leq 0.05$  者 3 眼,0.06~0.15 者 1 眼,0.2~0.5 者 16 眼,0.6~0.8 者 14 眼, $\geq 1.0$  者 5 眼,与治疗前( $\leq 0.05$  者 8 眼,0.06~0.15 者 12 眼,0.2~0.5 者 13 眼,0.6~0.8 者 4

眼, $\geq 1.0$  者 2 眼)比较有显著性差异( $\chi^2 = 9.949, P < 0.05$ )。

**2.4.4 并发症** 所有患者中,出现虹膜后粘连 6 眼(15.4%),原发性白内障 12 眼(30.8%)。复发的 3 例 6 眼经系统治疗后,炎症也明显减轻,视力均有所提高,其中显效 1 眼,有效 4 眼,无效 1 眼。

## 3 讨论

Vogt-小柳-原田综合征是以累及双眼肉芽肿性葡萄膜炎为特征的疾病,常伴有脑膜刺激征,听力障碍,白癜风,毛发变白或脱落。此病也被称为特发性葡萄膜大脑炎、Vogt-小柳-原田病,是我国常见的葡萄膜炎类型之一。VKH 的病因复杂,发病机制尚不十分清楚,现认为主要与以下因素有关:(1)病毒感染。VKH 临床急性发病,多伴有流感样症状,可能与病毒感染有关,但病毒培养阴性。(2)现多认为本病是自身免疫性疾病,患者对眼组织抗原原有细胞免疫和体液免疫,并发现患者血液内存在抗 S-抗原抗体和抗神经节糖苷抗体。(3)免疫遗传因素。发现本病患者与 HLA-DR4、HLA-BW53 抗原密切相关<sup>[6,7]</sup>,与 HLA-DQA1 \* 0301、DR4 \* 0101、DRB1 \* 0405 和 DQB1 \* 0401 等亚型密切相关<sup>[8]</sup>。牵涉到经济与检验条件限制,我院较少为单个 VKH 患者行免疫学因子检查,在所查文献中,我国医院也较少为 VKH 患者常规行免疫因子病因学检查,提示我国的临床工作中基础检查尚需进一步提高与完善。

本病好发生在青壮年,以 20~40 岁为多,男女发病无差异,多双眼发病,常反复发作。本组 20 例 39 眼初发患者中,19 例为双眼发病,1 例单眼发病,男女比例为 1:1.2,平均年龄 40.2 岁。

Vogt-小柳-原田综合征有典型的临床进展过程:前驱期、后葡萄膜炎期、前葡萄膜炎受累期、前葡萄膜炎反复发作期,除上述表现外,在疾病的不同时期,还可出现脱发、毛发变白、白癜风等眼外表现。田青等<sup>[9]</sup>对 910 例 20 眼 VKH 患者作回顾性分析发现,3 例初发早期患者始终无任何眼外表现;7 例有不同程度的眼外表现,其中 6 例(86%)在发病时伴有头痛或头晕,听力障碍和白发、脱发发生率较高(100%和 86%),但发生的时间各异,多数出现在发病前或发病时,但也有部分出现在发病后的不同时间内,白癜风的发生率相对较低(43%),晚期病例较多见。本组初发患者病例中,有 14 例患者有明显的头痛,6 例患者无任何眼外表现,直接表现为后 Iam 积存,按照此诊断标准,VKH 为双眼同时或先后受累,此患者在治疗前后未出现双眼发病,与资料报道不符。考虑为患者就诊、治疗及时,在病情未波及另一眼前,将炎症及时控制,故考虑以后随着疾病诊治水平,及患者对自身的健康的重视程度的提高,典型的 VKH 的病例将会减少。

临床中,许多患者早期症状不典型,容易漏诊、误诊。据国内文献统计,VKH 早期误诊、漏诊率高达 85%以上<sup>[10]</sup>。在本组 20 例患者中,早期诊断为青光眼 2 例,急性视网膜色素上皮炎 2 例,视神经视网膜炎 2 例,中心性浆液性脉络膜视网膜炎 1 例,误诊率为 35%。2 例患者以眼压升高为首发症状,其中 1 例为急性闭角形青光眼表现,门诊查眼压右眼 26mmHg,左眼 22mmHg,角膜水肿、前房浅、瞳孔 4mm,对光反射消失,房角大部分关闭,检查视网膜正常,故门诊诊断为“急性闭角型青光眼”并急诊入院。入院 1d 后患者角膜后出现 KP 及视网膜水肿,UBM

示睫状体脱离,FFA 晚期多湖状荧光积存。确诊为“葡萄膜大脑炎”,给予散瞳,局部及全身激素治疗后,眼压控制平稳,复查期间眼压未再升高。该患者早期出现急性闭角型青光眼发作,考虑其机制为炎性细胞浸润睫状体,使其水肿导致晶状体-虹膜隔前移而发生瞳孔阻滞、闭塞前房角所致<sup>[11,12]</sup>,使用睫状肌麻痹药之后,睫状肌松弛,解除瞳孔阻滞,房角后退,眼压正常。1 例患者入院前门诊诊断为“慢性开角型青光眼”,眼压右眼 40mmHg,左眼 26mmHg,角膜水肿、前房正常、瞳孔 4mm,对光反射消失,房角开放,检查视网膜正常,入院后行 FFA,示晚期多湖样荧光积存而确定诊断“葡萄膜大脑炎”。该患者眼压升高,考虑患者睫状肌水肿,刺激房水过多分泌,导致眼压升高。VKH 患者早期眼底表现为视盘视网膜水肿,易与急性视网膜色素上皮炎和视神经视网膜炎混淆。急性视网膜色素上皮炎 FFA 示:弱荧光斑外有强荧光晕;而视神经视网膜炎的眼底荧光造影不会出现明显的多湖样荧光积存,VKH 早期还可误诊为中心性浆液性脉络膜视网膜病变,两种疾病都可见到黄斑水肿,但中心性浆液性脉络膜视网膜病变 FFA 可见单个渗漏点<sup>[13]</sup>。由此可见,本病早期阶段眼底表现缺乏特异性,眼外表现个体差异较大,FFA 检查特征突出:VKH 早期阶段主要表现为视网膜色素上皮的损害和弥漫性脉络膜炎,其眼底表现为局限性视网膜下液或大泡性浆液性视网膜脱离。FFA 检查可清晰地发现视网膜色素上皮多发性渗漏点,视网膜下荧光积存及视神经染色等特征性的改变,对早期明确诊断有重要意义<sup>[14]</sup>。因此,FFA 检查对疾病的鉴别诊断起重要作用<sup>[15]</sup>。

在治疗方面,大剂量糖皮质激素是 VKH 综合征的初发者的首选药物<sup>[16]</sup>。应用宜早,量足,时间达 6mo 以上<sup>[17]</sup>;对于复发患者,应用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。本组病例中,20 例初发患者全部使用激素冲击治疗,激素逐渐减量,炎症全部控制;但有 3 例复发。对于病情较重的患者,我们一般采用甲强泼尼松龙 500mg,1 次/d 或者 2 次/d 冲击治疗,疗程 3d<sup>[15]</sup>。然后按照 1~1.5mg/kg 强的松片口服。但是对于适用国人体质的激素剂量还需要更多的临床实例大样本的循证医学来证明。而激素的减量是 VKH 治疗中一个重要的关键点。激素的减量过快,减的剂量过大都可能导致前功尽弃,治疗失败,甚至会引起激素耐药。VKH 的激素治疗,针对每个单独个体并没有一个可以直接照搬一成不变的使用公式。激素治疗的个体化是当前需要重视与亟需解决的一个问题,需要根据患者病情的稳定与好转程度来决定激素的减量。对于对激素治疗效果不好的患者,复发的患者,我们还联合免疫抑制剂使用,因为免疫抑制剂对机体的副作用,我们对免疫抑制剂的使用比较谨慎。对于 3 例复发的患者,复发后首先选用激素治疗,若效果不佳,才使用环磷酰胺,其中 3 例复发患者中仅 1 例最终使用环磷酰胺。而另外 2 例

复发患者再次使用激素也取得好的效果,炎症得以控制,未在复发。

长期使用激素,会引发骨质疏松症、高血压、糖尿病、向心性肥胖、电解质紊乱等并发症。本组病例中,均给予患者补钾补钙补充电解质。随访后,20 例初发患者均有不同程度的体重增加;2 例老年女性出现血糖升高。

眼部并发症包括白内障,青光眼,眼球萎缩,致盲率高。该组病例中有 6 例患者发生并发性白内障,其中 1 例行白内障摘除术。青光眼,眼球萎缩未见,考虑与患者及时就诊,对激素敏感,炎症及时控制有关。

总之,Vogt-小柳-原田综合征是一种累及全身多个系统的综合征,其特有的临床演变规律及临床表现的个体差异性,容易造成漏诊、误诊,而延误治疗。只有加强对 VKH 的认识,早期诊断,系统、规律的治疗,才能尽量减少视力障碍的发生,寻求一种新的治疗方案,替代激素的使用,也是临床工作过程中急需解决的问题。

#### 参考文献

- 1 杨培增,王红,周红颜,等. Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的临床表现及诊断. 中华眼科杂志 2002;38(12):736-739
- 2 杨培增,李绍珍. 葡萄膜炎. 北京:人民卫生出版社 1998;311-334
- 3 Kao NA, Moorthy R, Inomata H. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1995;35(1):69
- 4 Beniz J, Forster DJ, Lean JS, et al. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 1991;11:275-280
- 5 Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647-652
- 6 黄祥坤,杨培增,周红颜,等. Vogt-小柳原田综合征与 HLA-DR4、HLA-DR4w53 相关的研究. 眼视光学杂志 2000;2(2):99
- 7 Damico FM, Kiss S, Young LH. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Semin Ophthalmol* 2005;20(3):183-190
- 8 杨培增. 葡萄膜炎诊断与治疗. 人民卫生出版社 2009;667
- 9 田青,王华,陈威,等. Vogt-小柳-原田氏病临床特征分析. 国际眼科杂志 2009;9(6):1167-1168
- 10 王红,杨培增,钟华红,等. Vogt-小柳-原田综合征漏误诊分析. 中国实用眼科杂志 2001;19(11):839-841
- 11 杨培增. 临床葡萄膜炎. 北京:人民卫生出版社 2004;393,417
- 12 Wada S, Kohno T, Yanagihara N, et al. Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body changes in the post-treatment phase of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1374
- 13 秦磊,曾平,刘军,等. VKH 综合征临床早期诊断与治疗的观察分析. 国际眼科杂志 2012;10(10):1998-1999
- 14 陈青山,王润生,俞红,等. 原田氏病临床与眼底荧光血管造影分析. 临床眼科杂志 1999;7(3):172-174
- 15 张萍,余腾. Vogt-小柳-原田病甲基强的松龙冲击治疗的疗效分析. 现代实用医学 2008;20(6):473-474
- 16 王少程,葛庆曼,郑曰忠. Vogt-小柳-原田病的临床特点和治疗分析. 临床眼科杂志 2007;15(2):103-105
- 17 何宏辉. 21 例 Vogt-小柳-原田氏病临床诊治分析. 医药前沿 2012;2(3):108-019