

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424275

· 病案报道 ·

# 合并耳部症状的福格特-小柳-原田 综合征 2 例

陈鸥钰<sup>1,2</sup>, 宋桂林<sup>1</sup>, 刘斌<sup>2</sup>

(1. 湖南师范大学附属长沙医院 长沙市第四医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410006; 2. 湖南省人民医院 师范大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410005)

中图分类号: R764

福格特-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKHS) 是一种累及全身多个系统、非传染性免疫炎症性疾病, 与 T 细胞介导的自身免疫调节失衡有关。在疾病早期, VKHS 患者往往只表现出眼部症状、全葡萄膜炎、脑膜刺激征、听力下降以及皮肤和毛发改变。该病有反复发作倾向, 发病迅速, 且在以往的相关病例报道中, 与视力下降相关的较多, 而与听力下降相关的相对较少。本文报道 2 例合并耳部症状的 VKHS 病例, 以提高临床医生对该病的认知。

## 1 临床资料

### 1.1 病例 1

患者, 男, 22 岁, 因双耳听力下降伴耳鸣 1 年入院。患者 1 年前因出现双耳听力下降伴耳鸣 1 d, 于外院就诊, 行纯音听阈测定, 双耳均提示感音神经性听力下降, 右耳骨导平均听阈为 63 dB, 气导平均听阈为 71 dB; 左耳骨导平均听阈为 58 dB, 气导平均听阈为 65 dB; 声导抗示双耳 A 型图; 考虑为双耳特发性突聋, 予以营养神经、高压氧对症治疗 7 d, 双耳耳鸣有缓解, 听力无明显好转, 复查听力为双耳全聋。6 个月前因双眼视力下降伴右眼胀痛 2 个月于外院就诊, 患者自觉有眼前移动黑影遮挡感, 无眼前闪光感, 无视物变形, 无复视。辅助检查: 双眼视力 0.01, 眼部 B 超提示右眼后极部可见膜性病变附着, 眼底病变; 左眼玻璃体内较多光点, 眼底回声粗糙, 玻璃体积血, 眼底病变。眼底血管造影 (图 1): 右眼瞳孔小, 屈光介质浑浊, 视网膜膜散在微

血管瘤, 毛细血管扩张。视盘大片新生血管。左眼窥不清。外院诊断: ①左眼玻璃体积血; ②双眼并发性白内障; ③双眼瞳孔闭锁; ④葡萄膜炎 (色素膜炎); ⑤ II 型糖尿病。先后行双眼激光虹膜周切术、左眼玻璃体腔注药术 (康柏西普 0.08 mL)、前房穿刺术、双眼玻璃体前部切除术、光凝术、球结膜下注射地塞米松、视网膜前膜剥膜术、白内障超声乳化术、同期人工晶体植入术。术后患者双眼视力恢复至 0.08。

自 1 年前患者出现突发性聋并经过治疗后, 听力未见好转甚至下降, 为求诊治入住我科, 入院后完善相关检查, 听性稳态反应检查提示双耳极重度听力损失, 听性脑干反应检查提示双耳 99 dBnL 未引出听性脑干诱发波, 声导抗示双耳 A 型图, 纯音听阈测定双耳未测出 (图 2), 耳声发射双耳均未通过。颞骨 CT、内听道 MRI 均未见明确异常。患者近期出现部分头发斑白, 综合患者既往病史、临床表现及辅助检查考虑诊断为 VKHS。患者有糖尿病史, 拒绝激素治疗, 有强烈通过手术改善听力意愿, 且术前检查未见明显内耳畸形, 故有人工耳蜗植入术指征, 遂患者于 2023 年 3 月行右侧人工耳蜗植入术, 术中见鼓阶起始部骨化, 磨骨至暴露鼓阶未骨化处, 顺利经圆窗植入人工耳蜗, 术后电极反应可, 听力恢复显著, 纯音听阈检查各频率均可引出 (图 3), 患者属于语后聋类型, 言语康复训练后患者吐词清晰, 随访到目前为止, 眼部情况稳定, 未诉眼部胀痛等不适。

### 1.2 病例 2

患者, 女, 44 岁, 因双眼视力下降 2 年, 双耳听力下降伴耳鸣 1 月余而入院, 入院诊断为双耳突发性特

异性听力下降。患者2年前无明显诱因出现视物模糊、眼干眼痒不适感,伴头痛、头晕,无发热畏寒,在当地医院诊断为双眼葡萄膜炎。1个月前无明显诱因出现双耳听力下降,伴耳鸣,呈高调“嗡嗡”声,无眩晕、恶心、呕吐等不适。入院查体:双耳外耳道通畅,鼓膜完整,标志清楚。眼科检查:右眼视力0.25,左眼视力0.3。非接触眼压14 mmHg,双眼玻璃体可见积血。右眼结膜不充血,角膜透明,前房深浅正常,瞳孔7 mm(药物性散大),晶状体前囊可见色素。双眼造影(图4)早期黄斑区及后极部脉络膜有大量散在大小不等低荧光灶,中期开始低荧光灶周围脉络膜渐有不规则形状淡荧光积存,晚期同背景荧光稍减弱,视盘晚期边界不清。考虑双眼VKHS。

纯音听阈测听提示双耳极重度感音神经性听力下降,听性稳态反应检查提示双耳极重度听力损失。听性脑干反应检查提示双耳98 dBnL未引出听性脑干诱发波,耳声发射报告双耳均未通过(图5),声导抗示双耳A型图,颞骨乳突CT、内听道核磁共振均未见明显异常。

予以甲钴胺营养神经、耳后局部注入甲泼尼龙等对症治疗,治疗5 d后复查纯音听阈,听力未见明显好转。患者因个人原因拒绝进一步治疗,且要求出院,后期随访患者听力未有明显好转。

## 2 讨论

VKHS是由瑞士眼科医生 Alfred Vogt 首次定

义,随后日本医生 Yoshizo Koyanag 和 Einosuke Harada 进一步完善其特征,因此被命名为 VKHS<sup>[1]</sup>。目前的研究认为,VKHS 是一种非传染性免疫性疾病,其发病机制涉及 T 细胞介导的针对黑色素细胞的免疫反应。环境因素与免疫遗传因素共同作用于疾病的发生,其中免疫源性因子可分为人白细胞抗原相关和非人白细胞抗原相关两大类。HLA、IL-12B、TNFSF 和 miR-20a-5p 基因的变异与 VKHS 显著相关,且不同种族的亚等位基因与 VKHS 的关联存在差异,其确切的遗传基础尚未完全明确。此外,环境因素,包括某些病毒感染,如 EB 病毒、巨细胞病毒感染,也有可能是 VKHS 的触发因素<sup>[2]</sup>。

VKHS 是一种罕见的自身免疫性疾病,其特征包括慢性肉芽肿性双侧葡萄膜炎、皮肤病变、听觉障碍和神经系统侵犯。该病在亚洲和美洲原住民中较为常见,而白种人和黑种人中较为少见<sup>[3]</sup>。在日本,VKHS 约占所有葡萄膜炎病例的 7%<sup>[4]</sup>。眼部症状通常较为明显,可出现渗出性视网膜脱离、脉络膜炎、脉络膜视网膜炎、视乳头炎和视神经视网膜炎,严重者甚至可能导致失明。此外,患者还可能伴有头痛、头晕、颈强直等神经系统症状或听力障碍、耳鸣等耳症状。

本文病例采用 Rao 等在 2007 年提出的国际 VKHS 诊断标准进行诊断,该标准将 VKHS 分为完全型、不完全型和可疑型。诊断标准包括:①葡萄膜炎初发前无眼外伤或眼手术史;②临床与实验室检查排除其他病因的葡萄膜炎;③双眼累及;④有神经

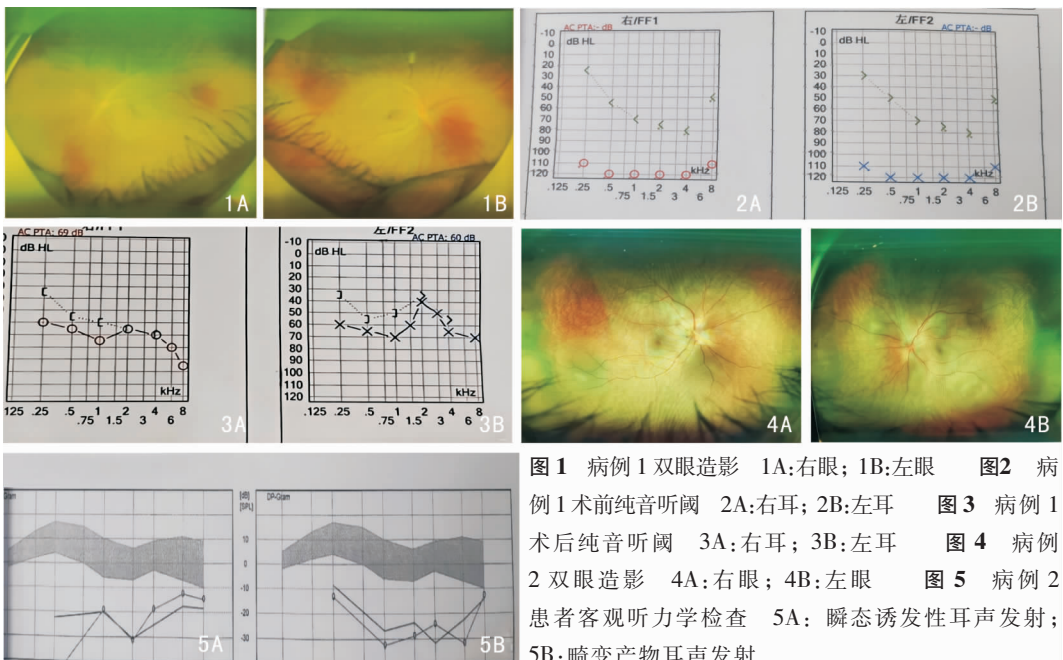


图1 病例1双眼造影 1A:右眼;1B:左眼 图2 病例1术前纯音听阈 2A:右耳;2B:左耳 图3 病例1术后纯音听阈 3A:右耳;3B:左耳 图4 病例2双眼造影 4A:右眼;4B:左眼 图5 病例2患者客观听力学检查 5A:瞬态诱发性耳声发射;5B:畸变产物耳声发射

症状(脑膜痉挛,表现为头晕、发烧、头痛、恶心、腹痛、颈部和背部僵硬,或这些因素的组合)、听觉症状(听力下降或耳鸣等)或脑脊液细胞增多:⑤中枢神经系统或眼部症状后出现皮肤、毛发改变,包括白癜风、脱发及白发。完全型 VKHS 必须符合上述 5 种标准。不完全型 VKHS 至少符合标准①+②+③条,并出现④或⑤中的 1 个,可疑 VKHS(单独出现眼部疾患)必须符合标准①+②+③。结合患者临床表现、辅助检查等进行综合评估排除其他眼病后方可确诊。本文报道 2 例患者均确诊双眼葡萄膜炎并排除其他病因所致,葡萄膜炎初发时无眼外伤或眼手术史,有神经系统症状或听觉症状,均符合标准①+②+③+④。病例 2 患者不完全型 VKHS 诊断明确,病例 1 患者还具有葡萄膜炎后的皮肤症状,故符合完全型 VKHS 的诊断。

目前,大剂量糖皮质激素是 VKHS 初发者的首选药物<sup>[5]</sup>。治疗原则是尽早用药、确保足够剂量并维持半年以上<sup>[6]</sup>。早期系统性应用糖皮质激素或免疫抑制剂对控制病情、预防眼科合并症和降低致残率至关重要<sup>[7]</sup>,但存在较大副作用<sup>[8]</sup>。随着临床研究进展,发现脉络膜上注射曲安奈德<sup>[9]</sup>、玻璃体腔内甲氨蝶呤联合氟罗沙星注入<sup>[10]</sup>、阿达木单抗<sup>[11]</sup>辅助治疗等新疗法效果显著。如患者已出现重度及极重度感音神经性聋,保守治疗效果欠佳,可考虑人工耳蜗植入术,改善患者听力。本文病例 1 患者采用人工耳蜗植入手术治疗改善听力,但术前需做好充分的预案,若采取人工耳蜗植入术提高听力,术前需对患者内耳是否存在畸形及毛细胞功能进行评估,选择最佳手术入路。针对眼部症状,病例 1 患者采用了人工晶体植入术等外科手术治疗,术后视力恢复至 0.08,眼部不适缓解,因患者患有糖尿病,且患者自身有手术意愿,考虑激素带来的血糖升高效应,故未采取全身激素冲击疗法。病例 2 主要采取保守药物对症治疗,患者因个人经济原因拒绝全身使用糖皮质激素及非甾体类抗炎药物、免疫抑制剂类药物联合治疗。以局部妥布霉素地塞米松滴眼、利多卡因联用甲泼尼龙局部耳后给药为主,治疗效果欠佳。

VKHS 是一种累及多系统的疾病,其初始症状多样且特异性较低,导致患者可能因眼部、耳部、皮肤或中枢神经系统的不适而就诊,这增加了误诊的风险<sup>[12-14]</sup>。医生要熟悉与 VKHS 类似的其他多系统疾病,如 Susac 综合征<sup>[15]</sup>、Cogan 综合征<sup>[16]</sup>、白塞病<sup>[17]</sup>的典型症状。例如,Susac 综合征的典型表现

包括急性脑病、视网膜分支动脉闭塞和低-中频为主的感音神经性听力下降,眼底荧光血管造影可见特征性的视网膜分支动脉闭塞和长片状小动脉壁高荧光显像和 Gass 斑。而 Cogan 综合征的典型表现包括:①眼部的非梅毒性基质性角膜炎(可伴有结膜炎或结膜下出血或虹膜炎);②类似梅尼埃综合征的听觉-前庭功能障碍,突发恶心、呕吐、耳鸣、眩晕,伴听力下降(通常在 1~3 个月进展为耳聋);③上述症状①和②发作时间间隔在 2 年内。而 VKHS 常表现为肉芽肿性全葡萄膜炎,伴随渗出性视网膜脱落,视网膜下积液导致橘红色“晚霞”状眼底,可见虹膜结节、虹膜局灶性萎缩性色素减退,纯音听阈往往可提示双侧均出现感音神经性听力损失,多累及高频,且皮肤相关症状(灰白发、脱发等)一般后于眼部相关症状发生。在临床接诊时,医生应详细询问病史,包括专科症状以外的全身其他不适。通过全面评估和辅助检查,避免局限于单一专科的诊断思维。本文报道的 2 例患者,因入院时着重于耳鼻咽喉方面的疾病,未深究眼部症状,专科检查提示感音性听力下降,以突发性特异性听力下降的诊断先入为主,从而忽略了患者的眼部疾病,更疏忽了与患者年龄不符的白发病状。医生需要综合考虑患者的所有症状和病史,对患者眼部相关病史进一步追溯,比如是否受过外伤等、是否出现头痛等症状。通过仔细追溯病史、查阅文献和综合分析,可以尽早发现类似综合征,并采取有效的治疗措施。对于治疗方案的选择,第 2 例女性患者视力下降严重,听力提示极重度感音神经性听力下降,病程时间长,采用保守激素治疗效果欠佳。后期或许可以采用佩戴助听器辅助治疗改善听力。第 1 例男性患者采用人工耳蜗植入的方式改善听力,在考虑通过手术的方式植入人工耳蜗前,需要通过 CT、MRI 评估患者内耳结构以及毛细胞发育是否正常、听神经是否发育良好,来明确患者是否存在手术禁忌证,确定手术入路,完善术前评估,这关系到植入手术的顺利程度以及植入效果。

#### 参考文献:

- [1] Joye A, Suhler E. Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021, 32(6): 574-582.
- [2] Albalawi AM, Al-Barry MA. Genetic variations in autoimmune genes and VKH disease[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(11): 3175-3186.
- [3] Song M, Baek SH, Lee SU, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease-

- A diagnostic pitfall for neurologists[J]. *eNeurological Sci*, 2022, 26100390.
- [4] Yang P, Liao W, Pu Y, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease in pediatric, adult and elderly; clinical characteristics and visual outcomes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(9): 2641–2650.
- [5] Li L, Yuan L, Zhou X, et al. Bibliometric analysis of the Vogt-Koyanagi-Harada disease literature[J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(11): 4137–4150.
- [6] Heiligenhaus A, Rothaus K, Pleyer U. Development of classification criteria for uveitis by the standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group[J]. *Ophthalmologe*, 2021, 118(9): 913–918.
- [7] Shrestha P, Sharma S, Kharel R. Vogt-Koyanagi-Harada Disease; A case series in a tertiary eye center[J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2021, 20218848659.
- [8] 桂衍超,段梅,管一鸣,等. 阿达木单抗和糖皮质激素减量治疗 Vogt-小柳原田综合征的疗效[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(12): 2068–2072.
- [9] Tabl AA, Elsayed MA, Tabl MA. Suprachoroidal triamcinolone acetonide injection; a novel therapy for serous retinal detachment due to Vogt-Koyanagi Harada disease [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(6): 3482–3488.
- [10] Park JG, Callaway NF, Ludwig CA, et al. Intravitreal methotrexate and fluocinolone acetonide implantation for Vogt-Koyanagi-Harada uveitis [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020, 19100859.
- [11] Su E, Oza VS, Latkany P. A case of recalcitrant pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease successfully controlled with adalimumab [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(5): 945–950.
- [12] Rujkorakarn P, Patamatamkul S. Vogt-Koyanagi-Harada disease following ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2023, 46(3): 207–210.
- [13] Kryshchak MT, Roy M. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome in a Canadian first nations population [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(4): 894–900.
- [14] Monferrer-Adsua C, Hernández-Bel L, Hernández-Garfella ML, et al. Case report: Ipilimumab-induced multisystem autoimmune-like toxicities suggestive of Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome [J]. *Optom Vis Sci*, 2021, 98(11): 1309–1316.
- [15] Marrodan M, Fiol MP, Correale J. Susac syndrome; challenges in the diagnosis and treatment [J]. *Brain*, 2022, 145(3): 858–871.
- [16] Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, et al. Cogan's syndrome; Clinical presentations and update on treatment [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(9): 46.
- [17] Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Classification criteria for behçet disease uveitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 228:80–88.

(收稿日期:2024-07-14)

本文引用格式:陈鸥钰,宋桂林,刘斌. 合并耳部症状的福格特-小柳-原田综合征2例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(6):100–103. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424275