

# 角膜结核合并眼瘢痕性类天疱疮一例

李娟 赵薇<sup>通讯作者</sup> 杨雪莉 王小云

大理大学临床医学院

DOI:10.32629/bmtr.v8i2.18879

**[摘要]** 66岁男性患者双眼睁眼困难伴视力下降7月，加重1月，在外院多次就诊，诊断结膜炎，给予对症支持治疗，效果不佳，后出现睁眼困难、视力下降就诊于大理大学第一附属医院眼科。先后给予糖皮质激素、免疫抑制剂及抗结核治疗后病情稳定。该病例提示医生对于反复结膜炎治疗效果不佳患者应及时考虑到自身免疫性眼病，对于自身免疫性眼病常规治疗效果不佳患者需进一步审视感染性因素存在可能，及时给予恰当治疗，从而改善疾病预后。

**[关键词]** 瘢痕性类天疱疮；角膜结核；病例报告

中图分类号：R777.3 文献标识码：A

## A Case of Corneal Tuberculosis Combined with Ocular Cicatricial Pemphigoid

Juan Li, Wei Zhao<sup>Corresponding Author</sup>, Xueli Yang, Xiaoyun Wang

The First Affiliated Hospital of Dali University

**[Abstract]** A 66-year-old male presented with bilateral blepharoptosis and progressive visual deterioration over 7 months, exacerbated in the last month. After multiple outpatient visits at external hospitals where he was diagnosed with conjunctivitis and received symptomatic treatment with poor response, he presented to the Department of Ophthalmology at The First Affiliated Hospital of Dali University with worsening blepharoptosis and vision decline. Sequential administration of corticosteroids, immunosuppressants, and antitubercular therapy stabilized his condition. This case highlights: For patients refractory to conventional conjunctivitis treatment, autoimmune ocular diseases should be promptly considered. In autoimmune ocular disorders unresponsive to standard therapy, potential infectious etiologies require thorough investigation. Timely targeted intervention is critical for improving prognosis.

**[Key words]** Cicatricial Pemphigoid; Corneal Tuberculosis; Case Report

### 1 病例报告

患者男，66岁。因双眼睁眼困难伴视力下降7月，加重1月于大理大学第一附属医院眼科住院治疗。患者于7月前无明显诱因出现双眼分泌物增多，伴眼痒、流泪，渐出现视力下降，多次外院诊断不详，给予激素及抗生素类眼液点眼对症支持治疗，效果不佳，后未继续就诊，1月前睁眼困难及视力下降进一步加重就诊于我院。追问病史：既往高度近视病史，无全身病及家族疾病史。眼部检查：右眼视力HM眼前矫正无提高；左眼视力-9.00DS0.01，眼压指测Tn。裂隙灯检查见眼睑活动受限，睑球粘连，眼球运动各方位受限，右眼结膜异常增生覆盖全角膜，其后结构窥不清，左眼结膜异常增生环形覆盖角膜，中央约5\*5大小区域角膜透明，前房存，房水清，瞳孔上缘看不清，瞳孔约3.5\*3.5，对光反射迟钝，晶体混浊，眼底检查隐约见高度近视眼底改变，视网膜膜细节窥不清。冲洗泪道，双侧泪道见较多量脓性物自泪小点溢出，泪道狭窄。首次来我院照相示双眼睁眼困难(图1a、

b)，眼前节照相结膜异常增生，覆盖角膜，左眼中央区角膜尚透明(图1c、d)，牙龈黏膜红肿，见溃疡(图1e)。肺部CT提示右肺中叶，左肺上叶，双肺下叶炎症及纤维条索，双侧胸膜局限性增厚黏连。血常规：白细胞计数 $11.62 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值稍高；红细胞沉降率16mm/h，抗着丝点蛋白46.11RU/ml，血脂总胆固醇7.06mmol/L，甘油三酯3.47mmol/L，血糖7.41mmol/L(后完善OGTT、胰岛功能检查明确诊断糖尿病)，结核感染T细胞检测结果+，痰细菌涂片及培养未见阳性。尿常规、肝肾功能、C反应蛋白、白细胞介素-6、类风湿因子、免疫球蛋白、HLA-B27、抗中性粒细胞胞浆抗体、体液免疫以及乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病病原体、痰涂片、培养查碳酸杆菌等实验室辅助检查未见异常；广州金域医学检验中心直接免疫荧光检查<sup>[1]</sup>结膜组织表皮基底膜带见IgA线状弱+，IgG、IgM及Fib均阴性(图2)。诊断为眼瘢痕性类天疱疮，双眼睑球粘连，高度近视，左眼老年性白内障，肺部感染，高脂血症，2型糖尿

病。治疗: 介于肺部 CT 异常, 诊断肺部感染, 入院后先给予头孢哌酮舒巴坦 2g, 12 小时每次静脉滴注及积极控制血糖等治疗, 7 天后复查痰细菌涂片阴性。加用甲泼尼龙 500mg/天×5 天, 静脉冲击治疗, 后改甲泼尼龙片 1mg/kg 口服治疗, 序贯减量, 同时加用吗替麦考酚酯 750mg/次, 2 次/日口服。眼局部给予治疗: 他克莫司滴眼液滴眼, 3 次/日; 妥布霉素地塞米松滴眼液滴眼, 4 次/日; 妥, 布霉素地塞米松眼膏涂眼, 每晚 1 次。患者以上治疗 1 周后因双眼结膜增生严重影响视力行双眼结膜粘连分离及羊膜移植手术治疗, 术中结膜组织行病理检查, 结果提示可见组织局部肉芽组织增生, 伴大量中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润, 局部脓肿形成。手术治疗后患者眼睑活动及睑裂高度均较治疗前好转(图 3)。1 周后患者返院复查, 双眼睑球粘连好转, 但角膜区羊膜血管化, 拆除缝线及羊膜后患者双眼角膜出现严重基质层水肿(图 4a、b)。再次回顾患者病史、用药经历及复查结核相关检查, 诊断潜伏性结核, 以上甲泼尼龙序贯减量、吗替麦考酚酯口服治疗同时加用标准抗痨治疗<sup>[2]</sup>, 患者治疗 1 月复查, 结膜增生明显, 但增生结膜为假性胬肉样外观(图 5a、b), 再次行结膜增生切除、羊膜移植手术治疗, 术中分离增生结膜, 暴露角膜, 可见角膜基质层明显较 1 月前透明(图 5c、d), 此时患者视力双眼 CF 眼前。

## 2 讨论

瘢痕性类天疱疮是一种皮肤、黏膜发病的自身免疫性疾病。病变可侵犯全身多处皮肤及黏膜, 特征是皮肤、黏膜慢性溃疡和瘢痕形成。以眼结膜, 口腔及生殖器部位多见<sup>[3]</sup>。其中眼瘢痕性类天疱疮(ocular cicatricial pemphigoid, OCP)是罕见的一种亚型, 发病率大约为 2 / 100000, 主要累及老年人, 女性多见<sup>[4]</sup>。

眼部损害早期常以慢性结膜炎出现, 后期可出现黏性分泌物、睑球黏连、结膜上皮下角化、倒睫、角膜角化、结膜穹隆皱缩和角化、干眼症、睑板腺破坏、角膜新生血管和瘢痕形成, 预后差<sup>[4-8]</sup>。组织病理可见表皮下疱、浅表性淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润, 直接免疫荧光为线状沉积的 IgG、IgA、IgM 和(或)补体 C3, 其中直接免疫荧光 IgG、IgA 沿基底膜线状沉积为疾病的诊断金标准<sup>[9-10]</sup>。

本例患者有反复发作眼部不适病史 7 月, 诊断“结膜炎”。后出现双眼睑球黏连, 结膜异常增生, 皮损同时侵犯口腔黏膜。免疫荧光示: 结膜组织表皮基底膜带见 IgA 线状弱+, IgG、IgM 及 Fib 均阴性。一般 IgA 的线状沉积多出现在线状 IgA 大疱性皮病。结合该患者临床表现及组织病理诊断可明确为眼瘢痕性类天疱疮。给予局部及全身糖皮质激素及免疫抑制剂治疗后患者眼部睑球粘连明显好转, 但羊膜移植拆除复查时发现患者羊膜出现机化机血管化, 角膜基质混浊明

显, 其后结构窥不清, 患者视力 HM 眼前。考虑患者 OCP 免疫抑制剂及糖皮质激素治疗效果不佳, 拟加用利妥昔单抗治疗, 加用利妥昔单抗治疗前因患者既往考虑肺部感染, 治疗感染后复查肺部 CT 提示双肺多发散在炎症, 双肺散在小结节及纤维灶, 复查 PPT 检查强阳性及结核感染 T 细胞检测结果+。再次回顾病例特点, 考虑患者存在潜伏性结核感染, 为避免用药后结核感染爆发, 给予患者异烟肼 0.3g/日, 利福平 0.6g/日抗痨治疗, 暂未加用利妥昔单抗治疗。患者以上方案治疗 1 月后复查, 眼部结膜增生假性胬肉化, 睑球粘连好转, 再次行角膜区增生结膜分离及羊膜移植手术时发现角膜基质透明, 可窥见其后前房及虹膜等组织, 患者视力 CF 眼前。结合患者既往病例特点及辅助检查结果, 眼科相关诊断更正为 1、眼瘢痕性类天疱疮 2、结膜结核; 3、结核相关性角膜病变; 4、双眼睑球粘连, 该疾病的发病特点符合结膜结核及角膜结核发病的临床特点, 且根据文献资料<sup>[11-13]</sup>总结出结膜、角膜结核存在于不同于单纯结膜炎、角膜炎的特点。具体如下: 1、结膜和角膜结核在临床上极为罕见, 占有眼部结核的不足 1%, 常被误诊为慢性结膜炎、病毒性角膜炎或其他肉芽肿性疾病。2、临床表现临床表现: 结膜结核: 单侧慢性滤泡性结膜炎、溃疡性病损、肉芽肿形成, 可能伴耳前淋巴结肿大。角膜结核: 周边基质角膜炎、深层血管化、角膜溃疡或盘状角膜炎, 易与单纯疱疹病毒性角膜炎混淆。3、诊断困难: 该疾病病原学证据获取困难, 诊断需依赖组织病理学(干酪样肉芽肿)、PCR 检测结核 DNA 或  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA), 加大疾病误诊率。4、治疗为标准抗结核方案, 同时糖皮质激素慎用角膜炎反应性炎症等。

针对该病例, 考虑患者诊断为反复结膜炎发作, 使用抗炎等治疗后效果不佳, 来我院就诊时患者结膜异常增生, 且存在严重睑球粘连, 首先我们考虑为免疫系统疾病, 查阅资料后诊断考虑为眼瘢痕性类天疱疮, 及时给予行增生组织免疫荧光检查且符合 OCP 诊断标准, 后及时给予局部及全身糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗, 治疗后患者很快出现双眼结膜基质混浊、水肿。回顾患者病例初期存在较多量脓性泪道冲洗分泌物, 结核菌素及临床反应等考虑存在结膜结核及结核相关性角膜病变, 积极标准抗结核方案治疗后患者角膜、结膜情况明显好转。再次查阅文献, 结核杆菌 HSP65 与眼组织抗原的交叉反应可诱发的自身免疫性眼表损伤, 使结核感染可模拟或触发 OCP 样病变, 且抗结核治疗后呈现治疗有效<sup>[13-14]</sup>。该病例符合以上特点。该病例也提示我们也应该关注“自身免疫性眼病”治疗反应异常时, 如其他不属于 OCP 临床表现如脓性分泌物等时重新审视感染性病因, 一次泪道脓液检查或可改写患者的视觉命运。但单病例报道证据等级有限, 且最终结核诊断缺乏病原学检查, 也提示我们未

来临床工作中诊断升级迫在眉睫，宏基因组测序辅助诊断等将成为未来诊疗方向<sup>[2]</sup>，为该类疾病提供早期诊断依据，减少误诊导致的治疗灾难，提高疾病预后。



图 1 a、b 患者双眼睁眼困难。c、d 提示患者双眼结膜异常增生，覆盖角膜，左眼中央区角膜尚透明。e 牙龈黏膜红肿，见溃疡。

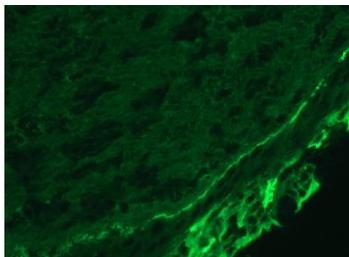


图 2 患者左眼结膜组织直接免疫荧光结果表皮基底膜带见 IgA 线性弱阳，IgG、IgM、C3 和 FiB 均为阴性。



图 3 患者术后第一天眼睑活动度及睑裂高度明显好转。



图 4 a、b 术后 1 周双眼睑球粘连好转，但角膜区羊膜血管化，拆除缝线及羊膜后角膜出现基质层水肿。

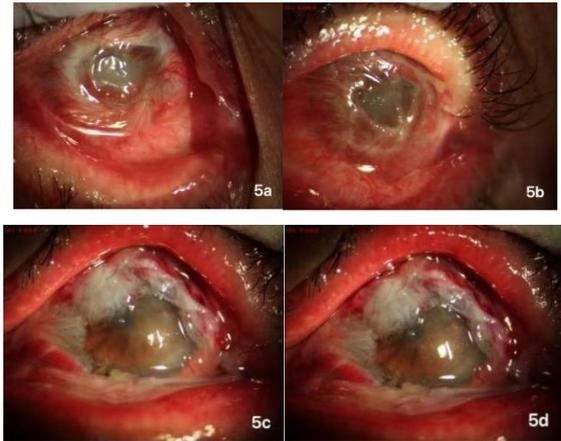


图 5 a、b 标准抗癆治疗 1 月患者结膜增生明显，但增生结膜为假性赘肉样外观。c、d 术中分离结膜组织见角膜基质层明抗癆治疗前透明。

[参考文献]

[1]Jarius S, Probst C, Borowski K, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen[J].Journal of the Neurological Sciences,2010,291(1-2):52-56.

[2]WHO. Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment- Drug-Resistant Tuberculosis Treatment [R].Geneva: World Health Organization,2022,1-189.

[3]赵辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2009.845-846.

[4]Ahmed M, Zein G, Khawaja F, et al. Ocular Cicatricial Pemphigoid: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment [J]. Prog Retin Eye Res,2004,23(6):579-592.

[5]Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial Pemphigoid (Mucous Membrane Pemphigoid): Current and Emerging Therapeutic Approaches [J]. Am J Clin Dermatol,2005,6(2):93-103.

[6]Saw VP, Dart JK, Rauzs, et al. Immunosuppressive Therapy for Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Strategies and Outcomes [J]. Ophthalmology,2008,115(2):253-261.

[7]Rauz S, Maddison PG, Dart JK. Evaluation of Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement in Young Patients [J]. Ophthalmology,2005,112(7):1268-1274.

[8]Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, et al. Role of Amniotic Membrane Transplantation for Conjunctival Reconstruction in Ocular Cicatricial Pemphigoid [J].Ophthalmology,2003,110(3):474-480.

[9]KnudsonRM,KalrajiAN,BruceAJ.Themanagementofmu

COUS membrane pemphigoid and pemphigoid s. Dermatol Ther,2010,23(3):268-280.

[10]Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, et al. Clinical Implications of Direct Immunofluorescence Findings in Patients with Ocular Mucous Membrane Pemphigoid [J]. Am J Ophthalmol,2017,183:48-55.

[11]Sharma A, et al. Ocular Tuberculosis: An Update [J]. Survey of Ophthalmology,2019,64(4):567-582.

[12]Gupta V, Garg P, Singh R, et al. Clinico-Microbiological Review of Corneal Tuberculosis [J]. Cornea,2016, 35(10):1223-1231.

[13]Hsu T, et al. Molecular mimicry in uveitis:

autoimmune cross-reactivity against microbial antigens [J]. Autoimmun Rev,2013,12(5): 603-609.

[14]Kharel Sitaula R, et al. Tuberculous conjunctivitis masquerading as ocular cicatricial pemphigoid [J]. BMJ Case Rep, 2016, bcr2016215898.

**作者简介：**

李娟（1986-），女，白族，云南省，大学本科，大理大学临床医学院，副主任医师，眼科学。

**基金项目：**

云南省教育厅项目（2024J0849）；云南省教育厅项目（2020J0583）；大理市2021年科技计划项目（2021KBG023）；大理市2019年科技计划项目（2019KBG045）。