

眼内结核的诊断和治疗

王晓璇, 彭 惠

作者单位:(400016)中国重庆市,重庆医科大学附属第一医院眼科
作者简介:王晓璇,在读硕士研究生,研究方向:老年性黄斑变性。

通讯作者:彭惠,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:老年性黄斑变性.493784434@qq.com

收稿日期:2013-12-30 修回日期:2014-03-18

Diagnosis and treatment of intraocular tuberculosis

Xiao-Xuan Wang, Hui Peng

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Hui Peng. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. 493784434@qq.com

Received:2013-12-30 Accepted:2014-03-18

Abstract

• Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease with high rate of morbidity and mortality world wide, and it is easy to relapse. TB can involve multiple organs, when it infects eye, it can cause lesions in anterior segment, posterior segment and the accessory organs of the eye. The purpose of this paper is to describe the clinical manifestation of intraocular TB, its diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: ocular tuberculosis; tuberculosis bacilli; uveitis; retinitis

Citation: Wang XX, Peng H. Diagnosis and treatment of intraocular tuberculosis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(4):663-665

摘要

结核病是在全球范围内发病率和死亡率都很高的一种慢性传染性疾病,并且极易复发。结核病可累及全身多个器官,当感染眼睛时,可引起眼前段、眼后段及眼的附属器官等病变。本文的目的是阐述眼内结核的临床表现,诊断及治疗。

关键词:眼内结核;结核杆菌;葡萄膜炎;视网膜炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.24

引用:王晓璇,彭惠.眼内结核的诊断和治疗.国际眼科杂志 2014;14(4):663-665

0 引言

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病,是一种常见的甚至可致命的传染病。结核通常感染并破坏肺以及淋巴系统,但其它器官如脑、中枢神经系统、泌尿系统、骨骼、关节、甚至眼睛亦可受感染。结核病已经严重影响了全球人民的健康。近年来,全球结核病形式仍在恶化

中,已经成为了全球公共卫生问题和社会问题。

1 流行病学

WHO 已经将结核病列为全球紧急事件,因为它始终是世界发病率和死亡率最高的疾病^[1]。每年约有 900 万新病例出现,至少导致 300 万人死亡。已携带结核分枝杆菌者中约有 10% 患者可能发展为活动性病变^[2]。由于对眼内结核缺乏统一的诊断标准,加上在眼内取标本进行实验室检查也比较困难,因此关于眼内结核的流行病学情况尚缺乏公认的数据^[3]。有相关研究表明,在确诊为活动性肺结核或活跃性非眼内结核的肺外结核病的患者中,眼结核发病率为 1.4% ~ 5.74%,而在艾滋病患者中其发病率更高(2.8% ~ 11.4%)^[4]。

2 发病机制

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的,当免疫系统正常时,细菌通常像微尘一样接近易感人群,经呼吸道初次侵入肺部形成原发灶。患者免疫系统受损时则诱导症状发作,而免疫系统的受损与年龄、疾病、或其他免疫抑制剂的使用有关。结核分枝杆菌在免疫低下的患者中可迅速发展,经血和局部淋巴系统扩散到肺外组织,可以入侵身体的任何组织或器官^[5]。被感染的器官通常是高氧含量组织(肺尖、肾脏、骨骼、脑膜、眼睛)。由于眼内葡萄糖膜含量较高,因此结核杆菌易滞留该部位而诱发感染^[6]。结核分枝杆菌可直接侵犯葡萄膜或通过免疫应答引起葡萄膜炎及其他眼部病变,也可在原发感染或继发感染阶段通过血性传播侵犯眼组织,诱导超敏反应引起肉芽肿性葡萄膜炎。

3 临床表现

肺结核患者多有乏力、体重减轻、盗汗、咳嗽和发烧等临床症状。该疾病通常是慢性的和潜伏性的,它可以侵犯眼内任何组织,最常见的临床疾病是后葡萄膜炎,其次是前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、中间葡萄膜炎。葡萄膜炎通常表现为肉芽肿性^[7]。其他眼内结核疾病还包括间质性角膜炎、视网膜炎、巩膜炎、眶内脓肿,视神经病变和颅神经麻痹^[8]等。

3.1 结膜和角膜 基质性角膜炎和泡性角结膜炎是结核分枝杆菌引起的常见疾病。疱疹是由结核杆菌抗原的过敏反应引起的,侵及角膜时可能会伴随畏光、流泪和睑痉挛^[9]。结膜疱疹的出现则可能与颈部淋巴结肿大和局部使用糖皮质激素反应有关。

3.2 葡萄膜 结核病是导致急性或慢性肉芽肿性前葡萄膜炎的主要原因,前葡萄膜炎主要表现为虹膜肉芽肿性:角膜后沉着物及虹膜后粘连^[10]。虹膜睫状体炎中睫状体平坦部可见结节病灶,病菌首先感染蔓延至前房引起肉芽肿性葡萄膜炎,其次进入玻璃体腔内或视网膜静脉血管周。在动物实验模型中,在睫状体上培养结核杆菌可诱发视神经炎^[11],该结果证明了结核分枝杆菌可侵犯眼后段组织。

在眼内结核性葡萄膜炎病例中,虹膜表面可见多个结节,特别是靠近瞳孔边缘或虹膜根部^[4]。临床上,这些结节首先表现为较小的灰色隆起,如果不及及时治疗,可以长到 3mm 大小^[6]。随着病情发展,结节颜色从灰色变为黄

色,继而血管化。患者中出现虹膜萎缩也有过报道^[12]。虽然这些患者中没有肉芽肿的表现,但可能在瞳孔边缘出现小的半透明结节(Koepe 结节)。还可出现羊脂状角膜后沉着物^[13]。结核性前葡萄膜炎中还经常表现为复发性睫状体炎^[14]。病情复发时,可能出现羊脂状角膜 KP,并导致虹膜完全性后粘连,并发性白内障及玻璃体炎^[14]。

前房角的结核肉芽肿可导致产生较小程度的前房炎症反应^[15],甚至出现前房积脓^[16]。眼内结核出现类似于睫状体平坦部炎的中间葡萄膜炎的患者,通常表现为慢性葡萄膜炎、玻璃体炎、雪球样混浊、血管周围白鞘和外周视网膜脉络膜肉芽肿^[17]。结核性后葡萄膜炎的疾病也经常发生,最常见为多灶性脉络膜炎。其变化可分为四组类型:脉络膜结节;脉络膜的结核瘤;匍行性脉络膜炎;视网膜下脓肿。

3.2.1 脉络膜结核瘤 眼内结核存在大量结核瘤的情况较少^[18]。这些结核瘤可以长在任何地方,经常与肿瘤混淆,其直径大约4~14mm大小,一般呈淡黄色,在视网膜下集聚导致周围的渗出性视网膜脱离。单独的脉络膜结核瘤可能发生在免疫活性的患者^[19]和活动期肺结核患者^[20]。多发性脉络膜结节则可能发生在中枢神经系统结核病患者中^[21],有研究表明它们可能与结核性脑膜炎的血性传播有关^[22]。临床上,脉络膜结节呈小结节外观,单眼或者双眼发病。粟粒性结核患者的脉络膜结节多局限于后极部。脉络膜结节通常对抗结核药物反应良好,经3~4mo多可愈合。

3.2.2 匍行性脉络膜炎 它是一种慢性、复发性炎症,主要侵犯脉络膜和脉络膜毛细血管层,并可继续侵犯视网膜。随着病变的发展,多病灶脉络膜炎可能导致视网膜、视网膜色素上皮和脉络膜毗邻视神经的损伤^[19]。匍行性脉络膜炎发病机制尚不明确,它可能与免疫介导的超敏性反应有关,尽管给予全身糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后病情仍继续发展。

3.2.3 视网膜下脓肿 肉芽肿干酪样组织中细菌的繁殖可以造成组织的液化坏死以及脓肿形成,肺结核活动期的患者一般都会出现视网膜下脓肿,极少数患者伴随玻璃体炎症^[23]。抗结核治疗后病情好转,治愈后形成色素或萎缩,视力也有所恢复^[24],视网膜下新生血管也在瘢痕区内形成^[25]。

3.3 视网膜炎和视网膜血管炎 视网膜血管炎主要累及静脉,动脉很少受累。临床上主要表现为:玻璃体浸润、视网膜出血、新生血管和视神经视网膜炎。而治疗则包括口服抗结核药物、皮质类固醇激素、对缺血无灌注区进行激光光凝。如果玻璃体反复出血且长期不能吸收,则需要行玻璃体切除术。

3.4 Eales 病 亨利 Eales 首次发现 Eales 病将之称为复发性玻璃体出血,伴有头痛、末梢循环障碍、便秘、鼻出血^[26]。这种疾病通常影响健康的成年人,中青年男性多见,临床表现为静脉周围炎、毛细血管无灌注区、新生血管形成、反复玻璃体出血和纤维血管增生。有很多关于 Eales 病的发病机制的理论被提出,最新有关相关文献报道,聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测玻璃体标本中结核分枝杆菌 DNA,显示结核分枝杆菌与 Eales 疾病有关系。

3.5 视神经视网膜炎和视神经病变 结核性视神经病变和视神经视网膜炎可来源于眼邻近部位如脉络膜结核的蔓延或其他器官、组织结核的血行播散,视神经病变的发展或者由分枝杆菌的感染直接导致,也可能由致病因子的超敏反应导致。可能表现为视神经结节、视神经乳头炎、视神经乳头水肿、视神经炎、球后神经炎、视网膜炎或视交

叉视网膜炎。

眼内炎和全眼球炎的急性发作和迅速发展可以导致眼内组织的破坏。脉络膜和视网膜下的脓肿形成后如果不及治疗,其液化坏死导致耐酸的杆菌大量繁殖,最终进入玻璃体腔内引起眼内炎^[27]。而在全眼球炎中,巩膜也会因为眼球穿孔而受累。

4 诊断程序

对于眼内结核的早期诊断,在临床上持有高度怀疑的态度是至关重要的,确诊眼内结核的金标准是在组织或体液标本中发现结核杆菌。然而目前眼内结核的诊断尚不明确。

4.1 结核菌素实验 结核菌素纯蛋白衍生物仍然作为人类皮肤试验的标准试剂使用,皮肤试验阳性可在感染的3~8wk后检测出来,若注射部位反应较强烈,还可能发生坏死。这一反应是基于迟发型细胞超敏反应的免疫过程。这个检测的结果通过硬结的直径来反应,然而硬结的直径并不是可以证明患病特定的标准,试验反应阴性也不能排除肺结核。

4.2 放射学 胸部 X 光片应该被包括在肉芽肿性葡萄膜炎患者的常规检查中,特别是当怀疑患有结核病时。若发现肺炎或肺上叶后段的浸润,甚至空洞,则可以支持诊断并证明了肺部存在原发感染灶。胸部和骨 CT 扫描以及脑磁共振成像,是其他重要的辅助检查。他们可以帮助指导对不同活检标本进行病理检查、PCR 和细菌培养。

4.3 细菌涂片及培养 细菌培养对于结核杆菌的检测远比显微镜敏感的多。罗氏固体平板培养基广泛应用于结核杆菌的分离,细菌培养至少需要8wk。至少需要1mo才能肉眼可见细菌菌落。为了识别培养基中结核分枝杆菌的菌落,可用抗酸染色,抗酸染色一般用 Ziehl-Neelsen 法。

4.4 分子技术 PCR 是一种非常敏感的生物分子学技术,可以成倍的放大扩增结核分枝杆菌的 DNA 片段,便于检测。这对于诊断眼内结核特别有用,因为它可以检测非常小的样本,例如房水^[28]、玻璃体、视网膜下液,或视网膜脉络膜活检。它在眼内结核的早期诊断中起至关重要的地位^[29]。通过 PCR 阳性而诊断为结核性的葡萄膜炎的患者,在接受抗结核治疗后复发的几率逐渐减少。然而,最大的担忧在于 PCR 检测结果假阳性的存在,因此在临床上并未常规推荐使用。

4.5 血清学诊断 由于他们的低灵敏度,结核病血清学测试还没有常规应用于临床实践。

4.6 其他辅助检查

4.6.1 荧光素血管造影 在脉络膜结节形成急性期或静止性病灶中,FFA 有助于发现脉络膜新生血管或视网膜血管瘤样增殖^[30]。静止的脉络膜结节仅表现为透见高荧光。然后对于较大的脉络膜结核瘤,FFA 早期显示强荧光,后期可因渗出性视网膜脱离而出现荧光素积存^[29]。在匍行性脉络膜炎、视网膜血管炎、Eales 病中,可通过 FFA 获得重要图像,观察视网膜是否有新生血管及毛细血管无灌注区,以便及时指导激光光凝术。

4.6.2 吲哚菁绿血管造影 在疑似眼内结核的患者中,吲哚菁绿血管造影已经被用于亚临床型脉络膜病变的鉴别。在视网膜血管炎、Eales 病中,被混浊、血性液体阻挡的脉络膜新生血管或 FFA 上的隐匿性新生血管膜常可在 ICGA 中发现。

4.6.3 光学相干断层扫描 OCT 可以帮助检测视网膜疾病,如视网膜下新生血管性膜和黄斑囊样水肿^[31]。

4.6.4 超声 在眼内结核瘤误诊为眼内恶性肿瘤时有用,这些肉芽肿组织在 A 型超声检查中,表现为低中度内部

回声,而 B 型超声中则表现为隆起的实体团块^[32]。

5 治疗与预防

眼内结核的治疗需要抗感染和炎症反应,大多数患者需要系统性治疗。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素是主要抗结核药物^[31]。用于眼部结核病的治疗方案类似于肺结核,需要顺应宿主的免疫状态^[33]。为了避免结核分枝杆菌产生耐药性,结核病的治疗必须联合用药,最常用的治疗方案包括四种药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)联用 2mo,再使用两种药物联合治疗(异烟肼和利福平)4mo。对于免疫功能不全的患者或者合并其他传播疾病的治疗可以延长至 9mo。目前,抗结核药物的复方制剂已开发研制成功,它包括两种或者以上的成分(利福平和异烟肼以及利福平、异烟肼和吡嗪酰胺的复方片剂和胶囊剂等)。这种治疗方案对于患者比较方便,包括使用药物的简单不漏服和促进患者用药的顺从性。然而,药物的生物利用度,尤其是利福平,固定剂量的复合制剂中有所降低。眼内结核一般加用抗生素治疗,但可能产生一些并发症,如黄斑囊性水肿、视网膜血管炎和难治性眼内炎。在使用抗结核药治疗的同时,全身加用低剂量的皮质类固醇激素有可能减少过敏反应引起的眼部损伤,然而类固醇不应单独给予治疗,以免发生结核分枝杆菌的全身扩散,导致死亡率增高。

目前卡介苗被广泛用于结核病的预防,其进入机体后,引起特异性免疫反应的同时,还产生了比较广泛的非特异性免疫作用,这与 T 细胞产生的淋巴因子, T 细胞本身的直接杀伤作用及体液免疫因素相互作用有关^[34]。有效的免疫保护取决于在接种疫苗或免疫治疗后 IL-2 和 IFN 的产生率^[35]。因卡介苗的廉价生产,越来越多的科研人员对其的有效性产生了质疑。因此现在科研人士共同努力研究新的 TB 疫苗,包括 DNA、重组因子和亚单元疫苗^[36]。

当前,抗结核的化疗仍然是控制结核病的主要方法。然而,它的疗效与患者的顺从性、药物毒性等复杂的问题有关,不能很好的根除结核分枝杆菌。采用免疫疗法来提高感染患者的免疫系统对于抗结核化疗可能是一个有价值的辅助治疗^[37]。DNA 疫苗虽然尚在试验阶段,但在动物实验中似乎已经体现了很强大的作用。

6 总结

总之,眼内结核病是一种严重危害视功能的眼病。尽管当前国内外学者进行了有关的流行病学调查、发病机制的研究,但其诊断标准尚不明确。因此,研究需要更加深入全面地进行下去。临床医师只有对本病有了本质上的认识以后,才能明确诊断,并取得确切有效的治疗和预防。

参考文献

- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis in United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(10):245-249
- WHO Report. Global Tuberculosis Control Surveillance, planning, financing. Report no.1-2. WHO/HTM/ TB/2007;376
- 张士胜, 张琼, 王康孙. 眼内结核研究进展. *国际眼科杂志* 2008;8(10):2113-2115
- Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis. *Nepal J Ophthalmol* 2011;3(5):52-67
- Rathinam SR, Cunningham ET Jr. Infectious causes of uveitis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin* 2000; 40(2):137-152
- Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, et al. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology* 2001;108(9):1580-1585
- Coles RS. Uveitis associated with systemic disease. *Surv Ophthalmol* 1963;8:377-392
- Smith DE, Blasi A. Acquired abducens nerve palsy secondary to tuberculosis. *Optometry* 2009;80(10):567-571
- Tabbara KF. Current ocular therapy. 6th ed. London:Elsevier 2007

- Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA from vitreous sample of Eales's disease. *Br J Ophthalmol* 1999;83(8):994
- Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Poncede-Leo'n A, et al. Nested polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res* 2003; 34(2):116-119
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol* 2007;52:561-587
- Smith JR, Coster DJ. Diagnosing the systemic associations of anterior uveitis. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26(4):319-326
- Tabbara KF. Ocular tuberculosis; anterior segment. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45(2):57-69
- Saricaoglu MS, Sengun A, Guven D, et al. Ocular tuberculosis with angle granuloma. *Eye* 2004;18(2):219-220
- Rathinam SR, Rao NA. Tuberculous intraocular infection presenting with pigmented hypopyon: a clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:21-22
- Ness T, Virchow JC. Posterior uveitis; sarcoidosis or tuberculosis. *Ophthalmology* 2001;98(2):207-211
- Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N. Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):413-418
- Pe'rez Alvarez MJ, Gonza'lez Guijarro J, Santos Gil I. Tuberculous peripheral multifocal choroiditis. *Arch Soc Esp Ofialmol* 2003; 78:169-172
- Leveq LJ, De Potter P. Solitary choroidal tuberculoma in an immunocompetent patient. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(6):864-866
- Ohta K, Yamamoto Y, Arai J, et al. Solitary choroidal tuberculoma in a patient with chest wall tuberculosis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(6):795
- Mehta S, Chauhan V, Hastak S, et al. Choroidal tubercles in neurotuberculosis; prevalence and significance. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14(6):341-345
- Rao NA, Saraswathy S, Smith RE, et al. Tuberculous uveitis; distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12):1777-1779
- Demirci H, Shields CL, Shields JA, et al. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(1):78-89
- Wang JC, Chuah GC, Yap EY. Tuberculous choroidal granulomas in a patient with systemic lupus erythematosus. A case report. *Int Ophthalmol* 2001;24(2):107-109
- Gupta V, Gupta A, Arora S, et al. Simultaneous choroidal tuberculoma and epididymo-orchitis caused by Mycobacterium tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):310-312
- Eales H. Primary retinal haemorrhage in young men. *Ophthalmic Rev* 1882;1:41
- Raina UK, Tuli D, Arora R, et al. Tubercular endophthalmitis simulating retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130(6):843-845
- Gupta V, Gupta A, Sachdeva N, et al. Successful management of tubercular subretinal granulomas. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14(1):35-40
- Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol* 2001;46(3):248-258
- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(5):470-490
- Maher D, Chautel P, Spinaci S, et al. Treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes. Geneva: WHO Global Tuberculosis Programme;1997:WHO/TB/97.220
- Recillas-Gispert C, Ortega-Larrocea G, Arellanes-Garcia L, et al. Chorioretinitis secondary to mycobacterium tuberculosis in acquired immune deficiency syndrome. *Retina* 1997;17(5):437-439
- Maes RF. Tuberculosis II: the failure of the BCG vaccine. *Med Hypotheses*1999;53(1):32-39
- Toossi Z. Adjunctive immunotherapy of tuberculosis. *Cytokines, Cell Mol Ther* 1998;4(2):105-112
- Orme IM. Beyond BCG; the potential for a more effective TB vaccine. *Mol Med Today* 1999;5(11):487-492
- Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VLD, et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999;400(6741):269-271