

Vogt-小柳原田综合征的治疗进展

黄果, 杨培增

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科
眼科学重庆市重点实验室 重庆市眼科研究所
作者简介: 黄果, 在读硕士研究生, 研究方向: 葡萄膜炎。
通讯作者: 杨培增, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 葡萄
膜炎. peizengycmu@126.com
收稿日期: 2017-03-06 修回日期: 2017-04-21

Advances in treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

Guo Huang, Pei-Zeng Yang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing Key Lab of
Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China
Correspondence to: Pei - Zeng Yang. Department of
Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical
University, Chongqing Key Lab of Ophthalmology, Chongqing Eye
Institute, Chongqing 400016, China. peizengycmu@126.com
Received: 2017-03-06 Accepted: 2017-04-21

Abstract

• Vogt - Koyanagi - Harada (VKH) syndrome is an autoimmune disease attacking against pigmented cells, resulting in blindness and usually affecting multiple organs including ears, meninges, hair and skin. Correct diagnosis and immediate treatment in the early stage is vital to visual prognosis. Currently, corticosteroids is first-line drug. In addition, VKH patients refractory to corticosteroids can choose other treatment such as immunosuppressive agents and biological agents.

• **KEYWORDS:** Vogt - Koyanagi - Harada syndrome; corticosteroids; immunosuppressive agent; biological agent

Citation: Huang G, Yang PZ. Advances in treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017; 17(6):1082-1086

摘要

Vogt-小柳原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH综合征)是一种由自身免疫反应引起的攻击黑色素细胞抗原的致盲眼病,往往还会侵袭耳、脑(脊)膜、毛发以及皮肤等器官。早期正确诊断与及时治疗对视力预后尤为重要。目前糖皮质激素为一线药物。此外,难治性葡萄膜炎可选择免疫抑制剂和生物制剂等药物治疗。

关键词: Vogt-小柳原田综合征;糖皮质激素;免疫抑制剂;生物制剂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.18

引用:黄果,杨培增. Vogt-小柳原田综合征的治疗进展. 国际眼科杂志 2017;17(6):1082-1086

0 引言

Vogt - 小柳原田综合征 (Vogt - Koyanagi - Harada syndrome, VKH 综合征) 也叫作“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]。VKH综合征好发于中青年,是我国常见葡萄膜炎类型之一;此病有典型临床进程,及时治疗可完全治愈,视力预后较好;但VKH综合征常因误诊而耽误治疗,以致病情进展到炎症反复发作阶段从而导致严重视力丧失^[2]。所以,早期诊断及及时标准化治疗对预后极其重要。随着此病日益凸现,受到国内外医学界广泛关注。VKH综合征是T细胞介导的以黑色素细胞抗原为首要靶向攻击物的自身免疫性眼病,常伴眼外多器官受累^[2]。杨培增教授对VKH综合征做了以下临床分期^[3]:(1)前驱期(病前约1~2wk内):感冒样症状、耳鸣、听力异常、颈项僵硬、头皮过敏等;(2)后葡萄膜炎期(病后约2wk内):双侧弥漫性脉络膜炎、渗出性视网膜脱离、视乳头炎等;(3)前葡萄膜炎受累期(病后约2wk~2mo):兼具前、后葡萄膜炎表现;(4)反复发作性前葡萄膜炎期(发病约2mo后):反复发作性肉芽肿性前葡萄膜炎、晚霞状眼底及Dalen-Fuchs结节等,易并发青光眼和白内障^[3]。

1 VKH综合征诊断

根据2001年提出的改良诊断标准^[4],结合我国患者临床特点,杨培增教授^[5]提出以下参考标准:(1)无眼外伤、无内眼手术史及其它眼病史;(2)眼外表现(现有或原有下列中一项以上):感冒样症状、发热、头痛、恶心、呕吐、颈项僵硬、头皮过敏、耳鸣、听力异常、脑脊液中淋巴细胞增多、脱发、毛发变白、白癜风;(3)眼部表现(下列中至少一项):1)初发:双侧弥漫性脉络膜炎、视乳头炎、可有多灶性浆液性视神经上皮脱离或黄斑水肿;荧光素眼底血管造影(Fluorescein fundus angiography, FFA)可见多发性点状高荧光渗漏、逐渐融合成片状积存以及视盘着染;2)复发:双眼反复发作性肉芽肿性前葡萄膜炎,晚霞状眼底, Sugiura征(角膜缘周围脱色素), Dalen-Fuchs结节, 眼底色素异常改变,可有初发期脉络膜炎及FFA表现,还可有弥漫性视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)损害,“虫蛀样”改变或窗样缺损^[5]。正确诊断VKH综合征必须严格按照上述诊断标准,结合患者临床表现,辅助检查等进行综合评估排除其它眼病后方可确诊。荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描、超声检查、吲哚青绿血管造影、超声生物显微镜和眼底照相有助于此病诊断^[2]。由于早期误诊耽误治疗会严重影

响视力预后,所以早期正确诊断是及时规范化治疗改善预后的关键。

2 治疗

糖皮质激素是治疗 VKH 综合征的一线药物。众多处于急性期的患者接受规范化糖皮质激素治疗后,均可有效减缓此病慢性化进程,并能有效预防发作。糖皮质激素类药物与免疫抑制类药物联用,既能帮助早期视力恢复又能有效抑制炎症发作。近年来,生物制剂也显示出特殊疗效。对于 VKH 综合征并发症,除了药物控制以外必要时可选择手术治疗。

2.1 糖皮质激素 目前糖皮质激素用药途径包括全身用药和局部用药。全身用药主要包括口服、肌肉注射及静脉输液等;局部用药主要包括滴眼、眼周注射及玻璃体注射等^[6]。局部用药中,滴眼治疗前葡萄膜炎可达到有效治疗浓度,且全身副作用小;全身用药中,口服用药经济且副作用较小。因此,临床上尽可能选择疗效好且副作用小的用药途径^[6]。

2.1.1 全身用药 全身性糖皮质激素治疗对急性期 VKH 综合征患者是极为重要的。初始大剂量糖皮质激素治疗途径可选择口服或静脉冲击治疗后再改为口服。但有研究表明病初大剂量静脉给药会加重视网膜神经上皮脱离^[7],且 Read 等^[8]研究表明两种途径对预后影响并无差异。因此,口服为大多数患者首选途径。但 Park 等^[9]对比研究急性期口服糖皮质激素或大剂量静脉给药对慢性期脉络膜病变的影响,结果发现急性期大剂量静脉给药会减少慢性期脉络膜病变发生。急性期口服泼尼松初始剂量常为 80~100mg/d,2~4wk 后减量,治疗持续时间至少 6mo。Lai 等^[10]研究表明维持治疗小于 6mo 的患者更易复发或视力丧失。根据我们以往临床经验总结:口服泼尼松初始剂量常为 1.0~1.2mg/(kg·d),并早期辅以免疫抑制类药物^[3],激素剂量需缓慢减少,且至少坚持治疗 10mo^[2]。但长时间全身使用糖皮质激素会引起血糖血压升高、骨质疏松、库欣综合征、甚至股骨头坏死等严重副反应^[11]。

2.1.2 局部用药 (1)糖皮质激素滴眼治疗:适用于有前房炎症的患者,通常应进行 2~4wk 的糖皮质激素滴眼剂与睫状肌麻痹剂结合治疗;长时间糖皮质激素滴眼剂治疗适用于慢性复发性葡萄膜炎以及出现黄斑水肿的患者;长期使用糖皮质激素滴眼剂易诱发继发性青光眼和并发性白内障^[2]。(2)球周注射药物:地塞米松后 Tenon 囊下注射可治疗黄斑水肿。Hosoda 等^[12]研究表明后 Tenon 囊下注射曲安奈德是一种治疗急性期 VKH 综合征有效且创伤较小的方法。(3)玻璃体注射药物:最近研究发现玻璃体注射糖皮质激素能有效改善视力和控制视网膜神经上皮脱离^[13-14]。临床中,我们通过玻璃体注射曲安奈德治疗黄斑水肿结果表明此法可以缓解黄斑水肿。对于那些不耐受糖皮质激素全身治疗的患者,可选择玻璃体注射药物来控制炎症^[2]。1)曲安奈德(triamcinolone):Karacorlu 等^[15]应用玻璃体注射曲安奈德治疗 VKH 综合征,结果显示受试者初期视力预后好,浆液性视神经上皮脱离几乎痊愈,随访 8mo 病情平稳。2)氟西松龙(flucinolone):有学者应用玻璃体注射氟西松龙治疗 VKH 综合征,经 3a 随访后发现受试者葡萄膜炎复发率降低及全身糖皮质激素用

药剂量减少,但易出现眼压升高和并发性白内障^[16]。玻璃体注射药物的主要副反应有玻璃体或视网膜出血,严重者可出现视网膜脱离甚至眼球穿孔^[17]。后 Tenon 囊下注射或玻璃体注射药物对炎症控制作用持续时间短,需反复多次注射,会增加并发症和副反应的发生几率^[18]。尽管规范化使用糖皮质激素治疗,但仍有一些难治性 VKH 综合征患者炎症反复发作,且长期使用糖皮质激素会导致严重激素相关并发症或副反应。因此,非糖皮质激素治疗方法引起了广泛关注,并取得重要进展。

2.2 免疫抑制剂 免疫抑制剂能否作为一线药物仍有分歧。最近研究表明病初免疫抑制剂作为一线药物与糖皮质激素联用将对视力恢复及炎症控制有很大价值^[19-20]。难治性葡萄膜炎及不耐受糖皮质激素治疗的患者可选择免疫抑制剂治疗。

2.2.1 环孢素 环孢素 A(Cyclosporin A, CsA)主要用于调节 T 淋巴细胞,主要对肝脏、肾脏以及神经系统等有毒副作用;研究表明 CsA 对 VKH 综合征疗效较好^[21]。我们研究发现 CsA 与糖皮质激素联用可有效抑制 VKH 综合征患者体内 T 细胞分泌 IFN- γ 和 IL-17^[22]。我们还发现低剂量 CsA[3~5mg/(kg·d)]联合小剂量糖皮质激素能更有效地抑制 IFN- γ 和 IL-17 的分泌^[22]。这些实验结果有待临床实验考证。环孢素剂量应控制在 5mg/(kg·d)内从而减少对肝肾的毒副作用^[2]。

2.2.2 细胞毒性药物 如环磷酰胺、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和硫唑嘌呤等也可用于 VKH 综合征治疗^[23]。Agrwal 等^[24]把口服糖皮质激素、硫唑嘌呤及环孢素联用于 5 例顽固性 VKH 综合征患者的治疗,结果显示炎症能迅速缓解且有助于防止复发。但此类药物可造成泌尿生殖系统、肝肾毒性、骨髓抑制以及致畸等副作用^[25]。

2.2.3 麦考酚酸酯 可抑制 T 和 B 细胞增殖。最近一项前瞻性研究将其作为一线药物用于 19 例葡萄膜炎患者的治疗,结果显示此药不仅能降低炎症复发率还能提高视力^[26]。最新研究表明麦考酚酸酯联合系统性糖皮质激素应用于初发期 VKH 综合征治疗,可防止此病慢性化以及向晚霞状眼底进展^[27]。此药无肝肾毒性和骨髓抑制等副作用,常见副作用有恶心、呕吐、腹泻及脱发等^[28]。临床中,我们将糖皮质激素全身治疗与环孢素或苯丁酸氮芥联用于有严重渗出性视网膜脱离的患者^[3]。环孢素初始剂量为 3~5mg/(kg·d),而苯丁酸氮芥的初始剂量为 0.1mg/(kg·d),治疗持续时间通常为 1a^[3]。将几种药物联用,不仅能减少单一药物剂量及副作用,而且能提高疗效^[2]。根据患者病情及对药物的耐受程度需对用药剂量进行合理调整,血常规、肝、肾功能必须每 2wk 监测一次^[2],异常者需酌情停止免疫抑制剂治疗。

2.3 生物制剂 抗 TNF(tumor necrosis factor,肿瘤坏死因子)制剂,英孚利昔单抗作为一种抗 TNF- α 免疫球蛋白单克隆抗体,能够与可溶性及膜性的 TNF- α 相接触,使其活性得到抑制,从而使炎症得以缓解。相关研究证明其有利于缓解葡萄膜炎症状,难治性复发性及激素抵抗性葡萄膜炎病患可考虑此药^[29]。英孚利昔单抗和阿达木单抗已用于 VKH 综合征的治疗并取得较好疗效^[30-31]。此外,抗 CD20 抑制剂利妥昔单抗也被用于 VKH 综合征治疗^[32]。抗

TNF 制剂的主要不良反应包括诱发感染、加重心力衰竭,出现神经系统病变、恶性肿瘤、血液系统病变、肝酶异常或超敏反应等^[30-31]。

干扰素 α -2a(interferon α -2a,IFN α -2a):具有广谱抗病毒活性,能同时对 B 和 T 淋巴细胞的免疫功能进行调节。其与小剂量糖皮质激素联用可用于顽固性 Behcet 病的治疗^[33]。其副作用大致包含类流感样症状、脱发、肌肉疼痛、关节疼痛,少数可出现肝酶异常、白细胞异常等^[33]。特别地,干扰素 α -2a 不能用于合并有丙肝病毒感染的患者以防干扰素诱发 VKH 样症状^[34]。

抗-VEGF(vascular endothelial growth factor,血管内皮生长因子)制剂:被普遍应用于治疗脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)及黄斑水肿(macular edema,ME)^[35]。有学者证明贝伐单抗能阻碍 CNV 形成且有助于视力恢复^[36]。Wu 等^[37]研究也证明了此观点。Arevalo 等^[38]应用玻璃体注射贝伐单抗(1.25/2.5mg)治疗 22 例有 CNV 的患者,结果显示此法在 2a 治疗中可维持或提高患者视力。一项关于 81 例患者的多中心回顾性研究证实贝伐单抗对于治疗 CNV 和控制炎症的效果^[39]。玻璃体注射抗-VEGF 与曲安奈德被用于反复性 CNV 患者^[40]。新型抗-VEGF 制剂康柏西普已用于治疗年龄相关性黄斑变性。此药常见副作用有高血压、头痛、腹痛等,还可出现胃肠穿孔、肾病综合征、充血性心力衰竭等^[41]。

2.4 儿童患者的治疗 对于儿童 VKH 综合征患者,急性期大剂量糖皮质激素治疗是首选途径。由于长期糖皮质激素使用会对儿童骨骼成长及发育造成严重损伤,因此可联合或单独使用其他非激素类药物,从而降低对儿童身体的损害^[42]。Kondo 等^[43]研究表明甲氨蝶呤治疗儿童 VKH 患者有较好疗效。目前,甲氨蝶呤常用于婴幼儿患者且副作用较小^[44]。最近研究表明阿达木单抗也可用于儿童患者治疗^[45]。但目前仍缺乏多中心的临床研究数据证实其结果。

2.5 并发症的治疗 青光眼是最常见并发症,在 VKH 综合征中发生率最高达 45%^[46]。青光眼发作受到诸如炎症细胞与碎片堵塞小梁网、虹膜周边前粘连、虹膜后粘连而形成的瞳孔阻滞以及长时间糖皮质激素治疗而引发的眼部压力增加等多因素的影响^[47]。虹膜睫状体炎继发性青光眼需进行全身性糖皮质激素及局部降眼压滴眼剂治疗,病情恶化者需尽早实施激光虹膜切开,严重者需行虹膜切除术^[3]。若房角已发生大范围粘连可实施滤过手术^[48]。最近有学者报道其研究的 VKH 综合征患者中有 15.8% 伴发青光眼,主要通过药物控制眼压,必要时用手术干预^[49]。Iwao 等^[50]通过对比 101 只葡萄膜炎伴青光眼与 103 只原发性开角型青光眼在进行小梁网切除术后联用丝裂霉素 C 治疗,随访约 2a 后发现前者有效率是 71%,后者有效率是 90%。Shimizu 等^[51]研究揭示了青光眼术后,降低炎症发生率对于手术效果的重要性。

白内障是第二位常见并发症,在 VKH 综合征中发生率最高达 42%^[46]。白内障发生与慢性炎症及长期糖皮质激素治疗紧密相关^[23]。Ganesh 等^[52]通过对比发现相对于白内障囊外摘除术,白内障超声乳化吸除术可使术后虹膜粘连及后发性白内障的发生几率大大降低。手术需在

炎症控制后至少 3mo 进行,且手术前后 4~14d 内需进行糖皮质激素治疗^[53]。最近一项 Meta 分析研究表明,人工晶状体可安全地运用于 VKH 综合征白内障手术治疗^[54]。

CNV 的发生率在 7%~15%,易发生于黄斑中心凹,造成严重视力丧失^[47]。其发生与慢性炎症及广泛 RPE 病变有关。口服糖皮质激素可减少 CNV 或视网膜下纤维化(subretinal fibrosis,SF)发生^[48]。除糖皮质激素和免疫抑制剂外,光动力疗法、玻璃体注射贝伐单抗或雷株单抗也可用于 CNV 治疗^[55]。此外,抗-VEGF、激光光凝、手术去除等治疗方法也被应用于 SF 的治疗^[56-57]。Mansour 等^[58]应用贝伐单抗治疗有 CNV 的患者,经 2a 随访后发现 6 例顽固性 CNV 患者需接受系统性免疫抑制剂和反复抗-VEGF 注射治疗。黄斑囊样水肿(cystoid macular edema,CME)应给予糖皮质激素抗炎治疗^[47]。近年来研究发现玻璃体注射曲安奈德可缓解 CME^[59]。Kuppermann 等^[60]应用玻璃体注射地塞米松缓释药物治疗 CME,结果发现患者视力有所提高。最近研究通过对比玻璃体注射曲安奈德与玻璃体注射双氯芬酸钠治疗 CME,结果发现前者疗效优于后者^[61]。

3 小结

综上所述,早期正确诊断与及时标准化糖皮质激素治疗,对患者预后极其重要。在具体情况下,与其他非激素类药物联用可达到更好的治疗效果。但关于药物的试用方面,有待大量多中心临床试验数据支撑。需注意的是早期正确诊断,及时规范化治疗可增大痊愈几率,从而提高患者生活质量。

参考文献

- 1 Bruno MG, Mc PS Jr. Harada's disease. *Am J Ophthalmol* 1949;32(4):513-522
- 2 Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2016;52(5):84-111
- 3 Yang P, Ren Y, Li B, et al. Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology* 2007;114(3):606-614
- 4 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(5):647-652
- 5 杨培增. 葡萄膜炎的诊断及相关问题. *中华眼科杂志* 2002;38(4):250-253
- 6 杨培增. 葡萄膜炎治疗进展. *继续医学教育* 2006;20(21):28-33
- 7 Yamanaka E, Ohguro N, Yamamoto S, et al. Evaluation of pulse corticosteroid therapy for vogt-koyanagi-harada disease assessed by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002;134(3):454-456
- 8 Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):119-124
- 9 Park UC, Cho IH, Lee EK, et al. The effect on choroidal changes of the route of systemic corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;55(4):1-9
- 10 Lai TY, Chan RP, Chan CK, et al. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond)* 2009;23(3):543-548
- 11 Sitompul R. Corticosteroid in uveitis management: mechanism of

- action, clinical application and side effects. *J Indonesian Medical Association* 2011;21(4):521–532
- 12 Hosoda Y, Hayashi H, Kuriyama S. Posterior subtenon triamcinolone acetate injection as a primary treatment in eyes with acute Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2015;99(9):1211–1214
- 13 Cao JH, Mulvahlil M, Zhang L, et al. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of persistent uveitic macular edema in the absence of active inflammation. *Ophthalmology* 2014;121(10):1871–1876
- 14 Burkholder BM, Moradi A, Thorne JE, et al. The dexamethasone intravitreal implant for noninfectious uveitis: practice patterns among uveitis specialists. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23(10):444–453
- 15 Karacorlu M, Arf Karacorlu S, Ozdemir H. Intravitreal triamcinolone acetate in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(3):481–483
- 16 Heo JW, Cho BJ, Goldstein DA, et al. Fluocinolone acetonide implant for Vogt–Koyanagi–Harada disease: three-year outcomes of efficacy and safety. *Retina* 2016;36(11):2124–2131
- 17 van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14(2):73–85
- 18 Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, et al. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):572–574
- 19 Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, et al. Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2015;93(6):475–480
- 20 Abu El–Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, et al. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):486–493
- 21 Wand K, Abraham S, Loos D, et al. Long-term course of immunosuppressive therapy of Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Ophthalmology* 2015;122(10):857–860
- 22 Liu X, Yang P, Lin X, et al. Inhibitory effect of Cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN- γ and IL-17 by T cells in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Clin Immunol* 2009;131(2):333–342
- 23 Fang W, Yang P. Vogt–koyanagi–harada syndrome. *Curr Eye Res* 2008;33(7):517–523
- 24 Agarwal M, Ganesh SK, Biswas J. Triple agent immunosuppressive therapy in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14(6):333–339
- 25 Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):492–513
- 26 Abu El–Asrar AM, Hemachandran S, Al–Mezaine HS, et al. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):603–608
- 27 Abu El–Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, et al. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of ‘sunset glow fundus’ in initial-onset acute uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1):85–90
- 28 Kilmartin DJ, Fletcher ZJ, Almeida JA, et al. CD69 expression on peripheral CD4⁺ T cells parallels disease activity and is reduced by mycophenolate mofetil therapy in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(6):1285–1292
- 29 Cordero–Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor- α therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(1):19–27
- 30 Zmuda M, Tiev KP, Knoeri J, et al. Successful use of infliximab therapy in sight-threatening corticosteroid-resistant Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(4):310–316
- 31 Couto C, Schlaen A, Frick M, et al. Adalimumab Treatment in Patients with Vogt–Koyanagi–Harada Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(10):1–5
- 32 Umrans RM, Shukur ZY. Rituximab for sight-threatening refractory pediatric Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Mod Rheumatol* 2015;8(7):1–3
- 33 Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet’s uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117(7):1430–1435
- 34 Al–Muammar AM, Al–Mudhaiyan TM, Al Otaibi M, et al. Vogt–Koyanagi–Harada disease occurring during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):611–613
- 35 Rodrigues EB, Farah ME, Maia M, et al. Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(2):117–144
- 36 Raffa L, Bawazeer A. Intravitreal bevacizumab injection in a 14-year-old Vogt–Koyanagi–Harada patient with choroidal neovascular membrane. *Can J Ophthalmol* 2009;44(5):615–616
- 37 Wu L, Evans T, Saravia M, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(1):57–60
- 38 Arevalo JF, Adan A, Berrocal MH, et al. Intravitreal bevacizumab for inflammatory choroidal neovascularization: results from the Pan–American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2011;31(2):353–363
- 39 Mansour AM, Arevalo JF, Fardeau C, et al. Three-year visual and anatomic results of administering intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol* 2012;47(3):269–274
- 40 Pai SA, Hebri SP, Lootah AM. Management of recurrent inflammatory choroidal neovascular membrane secondary to Vogt–Koyanagi–Harada syndrome, using combined intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetate. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(6):551–552
- 41 Modi YS, Tanchon C, Ehlers JP. Comparative safety and tolerability of anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *Drug Safety* 2015;38(3):1–15
- 42 Abu El–Asrar AM, Al–Kharashi AS, Aldibhi H, et al. Vogt–Koyanagi–Harada disease in children. *Eye (Lond)* 2008;22(9):1124–1131
- 43 Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, et al. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(1):104–106
- 44 Soheilian M, Aletaha M, Yazdani S, et al. Management of pediatric Vogt–Koyanagi–Harada (VKH)–associated panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14(2):91–98
- 45 Jeroudi A, Angeles–Han ST, Yeh S. Efficacy of adalimumab for pediatric Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(4):332–334

- 46 Arevalo JF, Lasave AF, Gupta V, *et al.* Clinical outcomes of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease over 12 years at a tertiary center. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(5):521-529
- 47 Read RW, Rechodouni A, Butani N, *et al.* Complications and prognostic factors in Vogt - Koyanagi - Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):599-606
- 48 Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada disease; clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):674-678
- 49 Pandey A, Balekudaru S, Venkatramani DV, *et al.* Incidence and management of glaucoma in Vogt Koyanagi Harada disease. *J Glaucoma* 2016;25(8):674-680
- 50 Iwao K, Inatani M, Seto T, *et al.* Long - term outcomes and prognostic factors for trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma: a retrospective cohort study. *J Glaucoma* 2014;23(2):88-94
- 51 Shimizu A, Maruyama K, Yokoyama Y, *et al.* Characteristics of uveitic glaucoma and evaluation of its surgical treatment. *Clin Ophthalmol* 2014;8(6):2383-2389
- 52 Ganesh SK, Padmaja, Babu K, *et al.* Cataract surgery in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(1):95-100
- 53 Quek DT, Jap A, Chee SP. Risk factors for poor visual outcome following cataract surgery in Vogt - Koyanagi - Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2011;95(11):1542-1546
- 54 Mehta S, Linton MM, Kempen JH. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta - analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):676-692
- 55 D'Ambrosio E, Tortorella P, Iannetti L. Management of uveitis - related choroidal neovascularization; from the pathogenesis to the therapy. *J Ophthalmol* 2014;2014(2):450428
- 56 Foster RE, Knight CD, Lowder CY. Subfoveal choroidal neovascular membrane excision in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 2000;20(5):547-549
- 57 Farah ME, Costa RA, Muccioli C, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):137-139
- 58 Mansour AM, Arevalo JF, Ziemssen F, *et al.* Long - term visual outcomes of intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):310-316, e312
- 59 Couch SM, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol* 2009;3(7):41-47
- 60 Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, *et al.* Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):309-317
- 61 Soheilian M, Eskandari A, Ramezani A, *et al.* A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(2):124-129