

· 病例报告 ·

Graves 眼病合并真菌性角膜感染 1 例

张兰予 郑骄阳 冯晓云 邹俊杰 刘志民
(上海长征医院内分泌科, 上海 200003)

【摘要】 报道 1 例应用大剂量糖皮质激素治疗 Graves 眼病后导致的真菌性角膜感染。一位 31 岁的甲状腺机能亢进同时伴有双眼突出的女性, 视力下降、眼睑浮肿。首先应用抗甲状腺药物 (甲巯咪唑), 1 个月后, 突眼症状无改善, 遂给予大剂量甲强龙冲击和曲安奈德球后注射以减轻症状。3 个月后, 该患者出现角膜溃疡, 双眼无光感。1 周后体温升高, 最高达 39.5℃, 给予抗菌治疗后体温仍波动在 36.7~37.3℃ 之间。角膜溃疡分泌物涂片可见真菌芽孢和菌丝, 予甲亢、抗真菌和营养支持治疗。1 个月后, 患者双眼睑浮肿减轻、角膜溃疡面积减少, 视力恢复到可有光感, 体温降至正常。

【关键词】 Graves 眼病; 真菌性; 角膜溃疡

【中图分类号】 R 772.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2010)01-0026-03

A case of Graves ophthalmopathy accompanied by corneal fungus infection

ZHANG Lan-yu, ZHENG Jiao-yang, FENG Xiao-yun, ZOU Jun-jie, LIU Zhi-min
(Department of Endocrinology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003)

【Abstract】 To report a case of Graves ophthalmopathy with fungus infection in cornea. An 31 year old woman was suffered from hyperthyroidism with infiltrating exophthalmos, which led to reduced visual acuity and macular edema. Antithyroid drugs (ATD) were firstly administered, but hyperthyroidism did not improve after one-month treatment. High Dose Methylprednisolone and local injection of triamcinolone acetonide were then applied for three months while scattered ulcer of cornea and light perception missing appeared. One week later, the patient was suffered from high fever, the highest of 39.5℃, fluctuating from 36.7℃ to 37.3℃ after anti-bacteria treatments. Hyphae and spores were found in the corneal secretion. Temperature and visual acuity recovered and the area of corneal ulcer reduced after combination therapy of ATD, nutrition support and antifungal measures.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; fungal; corneal ulcer

[Chin J Mycol, 2010, 5(1): 26-28]

Graves 眼病 (GD) 又称浸润性突眼 (infiltrating exophthalmos), 为眶内和球后组织体积增加、淋巴细胞浸润和水肿所致。患者有明显的自觉症状, 常有畏光、流泪、复视; 眼球明显突出, 突眼度一般 >18 mm, 两侧多不对称。由于眼睛不能闭合, 角膜外露且充血、水肿, 易并发多种感染性角膜溃疡, 其中也可能出现真菌感染, 症状较为突出。本文以 1 例 Graves 眼病合并真菌性角膜感染的治疗为例回顾探讨此类患者的发病特点及诊治过程。

1 临床资料

患者, 女, 31 岁, 未婚。因“双眼外突伴甲状腺肿大 7 个月余”入院。患者于 7 个月前无明显诱因

双眼突出, 自觉甲状腺微肿。外院查甲功能: TT3、TT4、FT3、FT4 均升高, TSH 降低, TPO-Ab 0、TG-Ab 567.73。诊断为“甲状腺机能亢进”, 予“甲巯咪唑”治疗 1 个月后突眼症状更明显。2 个月后又先后在外院行“甲基强的松龙”冲击治疗及曲安奈德球后注射, 效均不佳, 突眼无好转。眼科 A 超提示: 右下直肌, 左外直肌低反射, 水肿可能。

1 个月后发现发热, 体温最高达 39.5℃, 给予抗感染治疗后体温恢复正常, 但突眼症状有所加重。后仍有持续低热, 体温波动在 36.7~37.3℃ 之间。

入院体检 体温 37.5℃, 脉搏 80 次/min, 呼吸 16 次/min。头颅正常, 有脱发, 前额散在色素沉着。类满月脸, 双眼睑闭合不全伴浮肿, 双眼内眦部球结膜部分突出睑裂外, 眼球突出 (左眼 23 mm, 右眼 22 mm)。球结膜充血水肿, 角膜外缘结

作者简介: 张兰予, 女 (汉族), 博士研究生在读, 主治医师. E-mail: zhanglanyucelia@yahoo.cn
通讯作者: 刘志民, E-mail: zmliu_yzhao@hotmail.com

膜下可见白色渗出物,右眼角膜可见数点浅表溃疡面,光反应消失(见图 1)。甲状腺 III 度肿大,未及血管杂音。

甲状腺 B 超 双侧甲状腺可见多个囊实性占位,左侧较大为 11 mm × 7 mm,右侧较大为 17 mm × 12 mm。

实验室检查 血常规:白细胞 ($7.3 \times 10^9/L$),中性粒细胞% (83.5%),淋巴细胞% (8.5%),单核细胞% (7.0%)。肝、肾功能检查:白蛋白 30 g/L,余项目未见明显异常。电解质未见异常。尿常规:白细胞酯酶 (1 + / μL)。

细菌培养 角膜溃疡表面分泌物细菌培养阴性。

真菌学检查 角膜溃疡表面分泌物涂片镜检阳性,镜下可见菌丝及芽孢;真菌培养阴性。

2 诊 断

根据相关病史及临床表现,诊断为:甲状腺机能亢进 Graves 病;甲状腺相关性眼病;真菌性角膜溃疡。

3 治 疗

入住我科后予甲巯咪唑片 10 mg/次,1 次/d,口服;强的松 10 mg/次,1 次/d,口服。氟康唑胶囊 150 mg/次,1 次/d,口服;用药 2 周后改用伊曲康唑 100 mg/次,1 次/d,口服;两性霉素 B 滴眼液滴双眼。左氧氟沙星片 1 g/d,疗程 2 周。同时予保护胃黏膜、利尿药物以及复合维生素 B 片、维生素 B₂ 片等对症支持治疗。

经过抗甲状腺、抗真菌、抗感染等治疗 1 个月后,全身状况较前好转,体温降至正常,体检可见头发生长,双眼睑浮肿减轻,角膜溃疡面减少,角膜外缘球结膜下白色渗出物减少,双眼已有光感。

4 讨 论

甲状腺相关性眼病 (Thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是指患有自身免疫性甲状腺疾病的患者眼部及其眶周组织的炎症和相关反应^[1],临床资料提示大约有 50% 的 Graves 患者可能同时并发眼部疾患^[2]。大多数的甲状腺相关眼病症状轻微,不需要治疗;严重的 TAO 虽少于总病例的 5%^[2],但常伴随长期的视力丧失。

目前治疗甲状腺相关眼病的方法有 3 种:①球

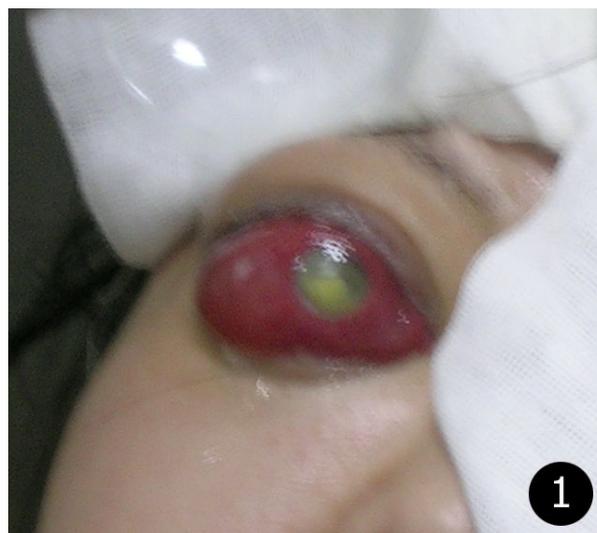


图 1 右眼角膜溃疡

Fig. 1 Corneal ulcer of right eye

后半球后局部注射曲安奈德。②全身大剂量应用糖皮质激素冲击疗法。③糖皮质激素疗法 + 眼局部放射治疗^[3]。长期应用糖皮质激素有诸多副作用,除糖尿病、抑郁症、高血压、溃疡外,还增加了包括真菌感染在内的各种感染的概率^[1],因而限制了它的应用。

根据可参照的中心得到的病例资料显示:大约有 50% 的 Graves 病患者可发生临床可识别的 Graves 眼病,临床相关的大约占 20% ~ 30%,有可能威胁到视力的(由于甲状腺功能障碍所致的视神经病变、角膜破损或两者同时存在)大约占 3% ~ 5%^[4]。国内外多中心研究表明:甲状腺相关性眼病的大多数患者也会有微小的眼部改变,如:眼睑挛缩、突眼、眼外肌功能障碍、眼痛、流泪、视神经损害等^[5],但关于突眼感染的报道不多。本例患者为年轻女性,在患有甲状腺机能亢进的情况下,出现浸润性突眼,可诊断甲状腺机能亢进和 Graves 眼病。分析患者出现真菌性角膜感染的原因,与长期大剂量糖皮质激素治疗有关。

在美国,真菌性角膜炎占感染性角膜炎的 6% ~ 20%^[6],大多是机会性感染。主要的危险因素为:眼部外伤、角膜成形术、眼部表层疾病、长期应用类固醇或抗生素、角膜贫血或感觉减退、系统性免疫抑制等^[7]。导致真菌性感染的真菌大多为念珠菌、丝状真菌(如曲霉菌、镰刀菌以及它们的变异株)^[8]。2007 年 Allison 等对关于真菌性角膜溃

疡处理的调查结果显示^[9]:各国医生对真菌性角膜溃疡的处理方法不一,抗真菌药物的应用也不尽相同。纳他霉素与两性霉素 B 同属多烯类化合物,能不可逆地与麦角固醇结合,增加真菌细胞壁的通透性^[10],目前是美国 FDA 唯一认可的眼科抗真菌性用药,长久以来被用于治疗真菌性角膜溃疡^[11]。而近年来新的三唑类,如伏立康唑,也被应用于治疗真菌性角膜溃疡。

虽然 Allison 调查提示真菌性角膜溃疡较细菌性角膜溃疡更难于控制,且没有确切的证据证明抗真菌药物的有效性^[6],但我们治疗本例患者的经验显示,口服联合局部应用抗真菌药物如伊曲康唑、两性霉素 B 等治疗,疗效显著。本例女性患者角膜分泌物查见真菌菌丝和芽孢,经抗真菌治疗及局部处理后,症状明显改善,体温下降、全身和眼部症状较前均有好转。

对接受放射碘治疗的患者来说,预防性地口服糖皮质激素是经常被推荐的,但是何时开始预防性口服糖皮质激素、何为合适的剂量以及需要维持多长时间还不确定^[5]。虽然甲状腺相关性眼病应用甲强龙冲击治疗和曲安奈德球后注射导致的真菌性感染病例极少见,但大剂量糖皮质激素的应用仍是真菌性角膜炎的危险因素。因此,真菌性角膜溃疡的预防和处理必不可少。

对于确诊为突眼甲亢合并真菌性角膜炎的患者或疑诊真菌感染病例,我们建议:首先,应预防性使用物理遮盖物(墨镜、眼部润滑软膏、减少复视的棱镜)以控制较轻的症状和体征^[12-13];其次,监测眼压、定期检查眼部分泌物;第三,如果确认真菌感染,应及时给予抗真菌药物。在怀疑存在真菌感染、抗生素治疗欠佳的情况下,可进行预防性抗真菌治疗,如广谱抗真菌药物大扶康。

参 考 文 献

[1] Burch HB, Wartofsky L. Graves ophthalmopathy: current con-

cepts regarding pathogenesis and management[J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(6):747-793.

[2] Jacobson D, Gorman CA. Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis, and treatment[J]. *Endocr Rev*, 1984, 5(2):200-220.

[3] 乔翠芳. 甲状腺相关眼病球后、半球后注射曲安奈德的治疗[J]. *包头医学*, 2007, 31(4):201.

[4] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves ophthalmopathy: reality and perspectives [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(2):168-199.

[5] Luigi Bartalena MD, Maria Laura Tanda MD. Graves ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:994-1001.

[6] Alfonso EC, Forster RK, Garg P, et al. Fungal infections. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. *Smolin and Thoft's The Cornea Scientific Foundations & Clinical Practice*[M]. 4th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:405-416.

[7] Harissi-Dagher M, Colby K. Fungal infections of the cornea[J]. *Contemp Ophthalmol*, 2006, 5:1-8.

[8] Jurkunas U, Behlau I, Colby K, et al. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors[J]. *Cornea*, 2009, 28(6):638-643.

[9] Loh AR, Hong K, Lee S, et al. Practice patterns in the management of fungal corneal ulcers[J]. *Cornea*, 2009, 28(8):856-859.

[10] Ou JI, Acharya NR. Epidemiology and treatment of fungal corneal ulcers[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2007, 47(3):7-16.

[11] O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy[J]. *Cornea*, 1987, 6(4):238-245.

[12] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European group on Graves orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(3):273-285.

[13] Idem. Consensus statement of the European group on Graves orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2008, 18(3):333-346.

[收稿日期] 2009-11-15

[本文编辑] 王 飞