

## 参考文献

- [1] Jardón J, Izquierdo NJ, Renta JY, et al. Ocular findings in patients with the Hermansky-Pudlak syndrome (types 1 and 3) [J]. *Ophthalmic Genet*, 2016, 37(1): 89-94. DOI: 10.3109/13816810.2014.907920.
- [2] El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3): 505-511. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.012.
- [3] Liu T, Yuan Y, Bai D, et al. Genetic variants and mutational spectrum of Chinese Hermansky-Pudlak syndrome patients [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34(1): 111-121. DOI: 10.1111/pcmr.12916.
- [4] Wei AH, Li W. Hermansky-Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013, 26(2): 176-192. DOI: 10.1111/pcmr.12051.
- [5] Saito S, Tanaka R, Sasaki T, et al. Subclinical hypopigmentation of the skin and hair in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 3 [J/OL]. *J Dermatol*, 2020, 47(1): e18-e20 [2022-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621111/>. DOI: 10.1111/1346-8138.15118.
- [6] Botero JP, Chen D, Majerus JA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome subtype 5 (HPS-5) novel mutation in a 65 year-old with oculocutaneous hypopigmentation and mild bleeding diathesis: the importance of recognizing a subtle phenotype [J]. *Platelets*, 2018, 29(1): 91-94. DOI: 10.1080/09537104.2017.1361019.
- [7] Wei A, Yuan Y, Bai D, et al. NGS-based 100-gene panel of hypopigmentation identifies mutations in Chinese Hermansky-Pudlak syndrome patients [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(6): 702-706. DOI: 10.1111/pcmr.12534.
- [8] Wei A, Yuan Y, Qi Z, et al. Instability of BLOC-2 and BLOC-3 in Chinese patients with Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, 32(3): 373-380. DOI: 10.1111/pcmr.12748.
- [9] Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, et al. Milder ocular findings in Hermansky-Pudlak syndrome type 3 compared with Hermansky-Pudlak syndrome type 1 [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(8): 1599-1603. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.12.058.
- [10] Power B, Ferreira CR, Chen D, et al. Hermansky-Pudlak syndrome and oculocutaneous albinism in Chinese children with pigmentation defects and easy bruising [J/OL]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 52 [2022-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791930/>. DOI: 10.1186/s13023-019-1023-7.
- [11] Yuan Y, Liu T, Huang X, et al. A zinc transporter, transmembrane protein 163, is critical for the biogenesis of platelet dense granules [J]. *Blood*, 2021, 137(13): 1804-1817. DOI: 10.1182/blood.2020007389.
- [12] Lecchi A, La Marca S, Femia EA, et al. Novel variant in *HPS3* gene in a patient with Hermansky Pudlak syndrome (HPS) type 3 [J]. *Platelets*, 2020, 31(7): 960-963. DOI: 10.1080/09537104.2019.1704716.
- [13] Di Pietro SM, Falcón-Pérez JM, Dell'Angelica EC. Characterization of BLOC-2, a complex containing the Hermansky-Pudlak syndrome proteins HPS3, HPS5 and HPS6 [J]. *Traffic*, 2004, 5(4): 276-283. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2004.0171.x.
- [14] 刘腾, 魏爱华. Hermansky-Pudlak 综合征研究进展 [J]. *皮肤科学通报*, 2020, 37(1): 53-59.
- Liu T, Wei AH. Advances in Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Dermatol Bull*, 2020, 37(1): 53-59.

(收稿日期: 2022-04-10 修回日期: 2022-09-05)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

## 慢性移植物抗宿主病致重症眼表损伤 3 例

丛林<sup>1</sup> 夏一萍<sup>2</sup> 董燕玲<sup>1</sup> 程钧<sup>1</sup><sup>1</sup>山东第一医科大学附属青岛眼科医院 山东第一医科大学附属眼科研究所  
山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071;<sup>2</sup>青岛市中医医院 青岛市海慈医院眼科, 青岛 266033

通信作者: 程钧, Email: alicc.567@163.com

## Severe ocular damage caused by chronic graft-versus-host disease: three cases report

Cong Lin<sup>1</sup>, Xia Yiping<sup>2</sup>, Dong Yanling<sup>1</sup>, Cheng Jun<sup>1</sup><sup>1</sup>Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University, State Key Laboratory Cultivation Base,  
Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Eye Institute of Shandong First Medical University, Qingdao 266071, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Qingdao TCM Hospital, Qingdao Hiser Hospital, Qingdao 266033, China

Corresponding author: Cheng Jun, Email: alicc.567@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210107-00015

例 1, 患者, 男, 48 岁, 因左眼反复发红、磨痛、视力下降 2 个月及热泪溢感 4 d 于 2017 年 1 月 13 日在山东第一医科大学附属青岛眼科医院就诊。患者 1 年前因骨髓异常增生综合征在外院接受异体骨髓干细胞移植术, 术后早期出现脾脏排斥反应, 应用抗排斥药物后病情稳定, 半年前停药。眼科检查: 右眼视力 0.1, 矫正视力 0.2, 眼压 17 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 球结膜充血, 角膜上皮粗糙, 晶状体密度增高, 其余未见明显异常; 左眼视力 0.05, 不能矫正, 眼压 T-1, 球结膜明显充血, 角膜中央穿孔, 白色分泌物附着, 角膜基质水肿, KP(-), 前房浅, 前房闪辉(+), 瞳孔欠圆, 晶状体密度增高, 位置前移, 眼内窥不

入(图 1)。左眼溪流试验(+), 角膜刮片未见微生物生长。Schirmer II 试验: 右眼 3 mm/5 min, 左眼 4 mm/5 min。诊断: 左眼角膜穿孔; 双眼干眼(继发性); 慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD), 入院后使用抗细菌和抗炎滴眼液及人工泪液点眼。2017 年 1 月 14 日行左眼穿透角膜移植术(penetrating keratoplasty, PKP), 术后佩戴角膜绷带镜。病变角膜细菌培养示克氏库克菌生长, 药物敏感性试验示对左氧氟沙星、加替沙星、氧氟沙星、夫西地酸敏感。术后全身应用氢化可的松注射液 150 mg 静脉滴注, 左眼局部应用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液、妥布霉素地塞米松滴眼液和眼

膏、体积分数 20% 自体血清、质量分数 0.3% 玻璃酸钠滴眼液, 角膜上皮修复后加用他克莫司滴眼液抑制排斥反应; 右眼用 0.1% 氟米龙滴眼液代替妥布霉素地塞米松滴眼液和眼膏, 其他药物同左眼。出院眼科检查: 右眼视力 0.3, 矫正视力 0.6, 球结膜轻度充血, 角膜上皮略粗糙。左眼视力 0.05, 不能矫正, 球结膜轻度充血, 角膜植片轻度水肿, 角膜上皮完整(图 1)。术后 1 个月左眼角膜植片上皮缺损, 调整局部用药后未修复, 2017 年 3 月 2 日再次入院。左眼视力 0.04, 不能矫正, 球结膜轻度充血, 角膜植片中央轻度混浊, 上皮缺损 4 mm×3 mm。Schirmer II 试验: 右眼 5 mm/5 min, 左眼 1 mm/5 min。角膜刮片无微生物生长。激光扫描共焦显微镜检查示病灶区大量炎性细胞浸润。诊断: 左眼角膜植片溃疡; 左眼 PKP 术后; 双眼干眼(继发性); cGVHD, 局部用药同右眼出院前, 症状无明显缓解, 2017 年 3 月 3 日行双眼下泪点栓塞, 角膜仍无明显修复。2017 年 3 月 6 日行左眼睑缘粘连术, 上下睑缘中内、中外 1/3 做睑缘创面永久性缝合, 病情稳定后出院, 1 周后拆除皮肤缝线, 角膜上皮愈合。

例 2, 患者, 女, 37 岁, 因双眼干涩、磨痛、视力下降 5 个月, 热泪溢出 8 d 于 2016 年 6 月 30 日入院。患者 10 个月前因白血病于外院接受异体造血干细胞移植术, 术后 5 个月出现皮肤、口腔、肝脏排斥反应, 全身应用抗排斥药物治疗。眼科检查: 右眼视力数指/眼前, 眼压 T-1, 球结膜轻度充血, 结膜囊黏液性分泌物, 上下睑板腺开口阻塞, 角膜中央偏下方穿孔, 虹膜嵌顿前粘连, 周边角膜水肿, 前房浅, 瞳孔欠圆, 晶状体透明, 眼内窥不清。左眼视力手动/20 cm, 不能矫正, 眼压及眼表表现同右眼, 前房消失, 眼内窥不清(图 2)。双眼溪流试验(+)。诊断: 双眼角膜穿孔、睑板腺功能障碍、干眼(继发性); cGVHD。右眼结膜囊分泌物培养可见表皮葡萄球菌生长, 对加替沙星、夫西地酸敏感; 左眼屎肠球菌生长, 对加替沙星、夫西地酸、万古霉素敏感。入院后局部以敏感抗生素及人工泪液点眼, 于 2016 年 7 月 5 日和 12 日分别在眶下神经联合睫状神经阻滞麻醉下行左眼 PKP+虹膜周边切除+前房角粘连分离术和右眼 PKP+前房角粘连分离术, 术后佩戴角膜绷带镜, 全身应用氢化可的松注射液 100 mg 静脉滴注, 以加替沙星、0.1% 氟米龙、0.1% 玻璃酸钠滴眼液和 20% 自体血清点眼, 双眼角膜上皮部分愈合, 术后 1 周局部加用环孢素滴眼液(他克莫司不耐受), 术后 2 周患者血常规异常, 返回当地医院治疗。出院时眼科检查: 右眼视力 0.2, 角膜上皮缺损约 6 mm×5 mm; 左眼视力 0.1, 角膜上皮缺损约 6 mm×6 mm。双眼眼压 Tn, 角膜植片轻度水肿。出院后于当地医院复诊, 角膜上皮未愈合, 于 2016 年 8 月 8 日再次来诊, 右眼视力 0.05, 左眼视力 0.1, 双眼球结膜轻度充血, 可见黏液性分泌物, 角膜植片轻度水肿, 右眼和左眼角膜上皮缺损面积分别为 5 mm×4 mm 和 6 mm×7 mm(图 2)。Schirmer II 试验: 右眼 5 mm/5 min, 左眼 6 mm/5 min。诊断: 双眼角膜植片溃疡; 双眼 PKP 术后; 双眼干眼(继发性); 双眼并发性白内障; cGVHD。给予 20% 自体血清及加替沙星和环孢素滴眼液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶点眼, 佩戴角膜绷带镜, 于 2016 年 8 月 10 日行双眼下泪点栓塞, 患者仍自觉双眼异

物感, 角膜植片上皮未修复, 于 2016 年 8 月 11 日行双眼睑裂缝合术。结膜囊分泌物培养示嗜麦芽糖寡单胞菌生长, 对加替沙星、夫西地酸、头孢他啶敏感, 加用夫西地酸滴眼液点眼, 1 周后拆除缝线, 双眼角膜植片上皮基本修复, 返回当地调整全身用药。电话随访得知该患者发生葡萄膜炎, 当地医院具体治疗情况不详。

例 3, 患者, 女, 22 岁, 因骨髓移植术后 8 年余、双眼视力下降 5 年于 2015 年 7 月 25 日入院。8 年前因急性单核细胞白血病于外院行异基因骨髓干细胞移植术, 术后全身病情基本稳定。5 年前出现双眼异物感、畏光和视力下降, 当地医院采用抗炎药物和人工泪液点眼, 症状无缓解。右眼逐渐出现下方转动受限, 1 年前发现上方睑球粘连及肉芽组织增生。眼科检查: 右眼视力手动/眼前, 球结膜轻度充血, 可见分泌物, 上方睑球粘连并累及角膜上方 3/5, 中央偏下方血管膜覆盖, 眼内窥不清, 眼球各方向转动受限(图 3)。左眼视力 0.2, 矫正 0.7, 泪河窄, 泪膜多量脂质附着, 上、下睑板腺开口阻塞, 球结膜轻度充血伴分泌物。双眼眼压 Tn, Schirmer II 试验双眼均 3 mm/5 min。诊断: 右眼睑球粘连; 双眼睑板腺功能障碍; 双眼干眼(继发性); cGVHD。结膜囊分泌物培养示右眼表皮葡萄球菌生长, 对加替沙星、夫西地酸、左氧氟沙星敏感。入院后给予敏感抗生素滴眼液、糖皮质激素滴眼液、人工泪液点眼。于 2015 年 7 月 27 日行右眼结膜囊成形+睑球粘连分离+穹隆成形+同种异体角膜缘干细胞移植术, 术后全身应用氢化可的松注射液 100 mg 静脉滴注, 右眼采用 0.5% 左氧氟沙星、0.1% 氟米龙、0.3% 玻璃酸钠滴眼液及 20% 自体血清点眼, 1 周后给予他克莫司滴眼液点眼。左眼局部用药同右眼。于 2015 年 8 月 4 日出院, 右眼视力手动/眼前, 角膜及球结膜表面与异体角膜缘细胞载体羊膜贴合好, 上皮完整, 羊膜下少量积血, 眼内窥不清, 眼球活动无明显受限(图 3)。左眼表现同入院时检查。患者出院后视力最佳达 0.05, 双眼反复充血和异物感, 上方睑球粘连复发, 角膜表面新生血管长入, 于 2016 年 2 月 12 日入院。眼科检查: 右眼视力 0.02, 笔式眼压计测量眼压 20 mmHg, 上方睑球粘连累及角膜缘, 球结膜轻度充血, 全角膜浅层新生血管膜形成, 散在角膜浅层瘢痕, 右眼下转受限(图 4)。左眼查体同前。Schirmer II 试验: 右眼 2 mm/5 min, 左眼 4 mm/5 min。给予抗生素滴眼液和人工泪液点眼, 于 2016 年 2 月 15 日行右眼准分子激光治疗性角膜切削+羊膜移植术, 术后全身及局部用药同前。于 2016 年 2 月 20 日出院, 右眼视力数指/10 cm, 角膜表面羊膜贴附, 角膜透明度尚可(图 4)。左眼查体同前。出院后患眼羊膜融解, 最佳视力达 0.2, 但仍存在结膜充血和异物感, 上方再次睑球粘连(图 5 A), 于 2017 年 11 月 19 日入院。眼科检查: 右眼视力数指/眼前, 眼压 Tn, 上方睑球粘连累及约 1/2 角膜, 下方角膜透明, 少量新生血管长入, 右眼转动受限(图 5 B)。左眼查体同前。Schirmer II 试验双眼均 1 mm/5 min。结膜囊细菌培养结果(-)。于 2017 年 11 月 22 日行右眼眼表重建+结膜囊成形+同种异体角膜缘干细胞移植+下穹隆成形+睑球粘连分离术, 术后用药同前。出院时右眼视力数指/眼前, 上方睑球粘连分离, 角膜表面异体角膜缘细胞载体羊膜贴附好, 羊膜下少量



积血,角膜缘新生血管长入,角膜基质混浊,眼内窥不清(图 5),眼球下转部分受限。左眼检查同入院。随访中发现右眼上方再次睑球粘连,累及全角膜,眼球转动受限,未再次接受手术。

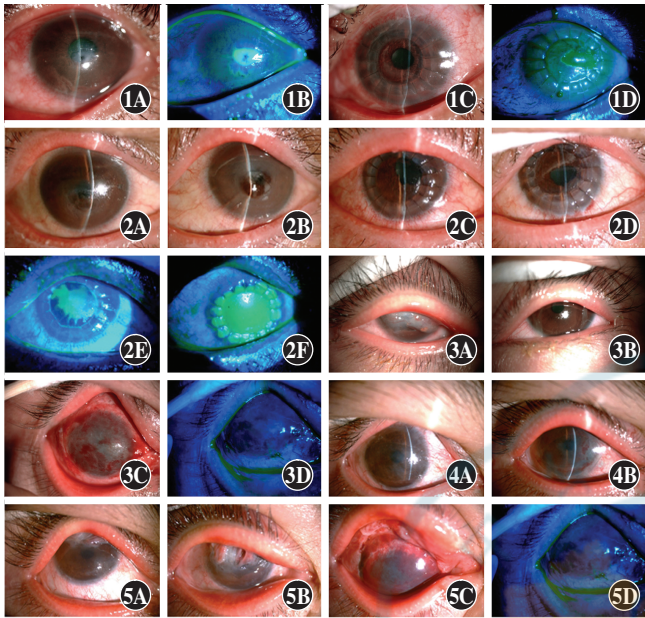


图 1 例 1 患者左眼角膜移植手术前后眼前节检查 A: 术前眼前节照相 B: 术前荧光素钠染色 C: 术后眼前节照相 D: 术后荧光素钠染色 图 2 例 2 患者双眼角膜移植手术前后眼前节检查 A: 右眼术前眼前节照相 B: 左眼术前眼前节照相 C: 右眼术后眼前节照相 D: 左眼术后眼前节照相 E: 右眼术后荧光素钠染色 F: 左眼术后荧光素钠染色 图 3 例 3 患者第 1 次手术前后眼前节表现 A: 右眼术前眼前节照相 B: 左眼术前眼前节照相 C: 右眼术后眼前节照相 D: 右眼术后荧光素钠染色 图 4 例 3 患者第 2 次手术前后眼前节照相 A: 术前可见角膜表面新生血管长入,上方穹隆部睑球部分粘连 B: 术后角膜表面血管膜已去除,羊膜贴附好 图 5 例 3 患者第 3 次手术前后眼前节表现 术前可见右眼上方睑球粘连,遮盖瞳孔区;术后角膜基质部分血管长入,上睑穹隆可见瘢痕 A: 右眼随诊期间眼前节照相(2017.6) B: 右眼术前眼前节照相(2017.11) C: 右眼术后眼前节照相 D: 右眼术后荧光素钠染色

讨论:cGVHD 多发生在同种异体造血干细胞移植术后 3 个月以上,是一种累及皮肤、肝脏、眼、口唇、上呼吸道、食道等组织的多器官综合征<sup>[1-2]</sup>,60%以上患者出现眼部症状,以干眼、丝状角膜炎、角膜溃疡常见,但角膜穿孔、睑球粘连等较为少见。本文报道的例 1 和例 3 仅出现眼部刺激症状且较轻,病情进展缓慢;例 2 患者术后全身皮肤、口腔、肝脏出现排斥反应,口服他克莫司及糖皮质激素效果欠佳,眼部病情进展较快。cGVHD 所致黏膜细胞、腺体损伤,引起口腔干燥及泪液分泌量减少。cGVHD 导致胸腺损伤,引起 CD4<sup>+</sup>T 细胞负性选择缺陷,细胞因子功能失调,T 细胞比例失衡<sup>[3]</sup>,患者全身及局部应用免疫抑制剂、糖皮质激素易引起固有免疫缺陷,致结膜菌群失调。本文报道的 3 例患者结膜囊细菌培养均为条件致病菌,因局部长期应用抗生素类药物致药物敏感性下降,易继发细菌性结膜炎、角膜溃疡或穿孔。3 例患者致病菌均对加替沙星敏感性较好,与我院先前统计的眼部菌群分布及抗生素敏感性研究<sup>[4]</sup>结果一致,提示加替沙星更适于 cGVHD 患者围手术期应用。异基因造血干细胞移植术后患者的 B 细胞合成针对宿主

自身的抗体攻击宿主皮肤黏膜,可导致组织黏膜损伤<sup>[5]</sup>,结膜病变多表现为瘢痕、睑球粘连等,与角膜缘干细胞和结膜杯状细胞损伤有关。例 3 患者反复发生严重睑球粘连,局部炎症反应重且持续存在,预后较差。

cGVHD 伴眼表损伤患者以对症处理为主,可用人工泪液、自体血清点眼以润滑眼表,采用泪道栓塞保留泪液,佩戴角膜绷带镜减少局部刺激,避免角膜上皮损伤;他克莫司、环孢素及糖皮质激素滴眼液可抑制局部免疫炎症反应,改善泪液分泌功能<sup>[6]</sup>,他克莫司免疫抑制作用较环孢素更强,且没有糖皮质激素类药物升眼压作用,多作为首选;可用广谱抗生素滴眼液点眼以预防感染。角膜穿孔位于周边者可采用结膜瓣遮盖、羊膜移植术、睑裂缝合术等方法促使穿孔愈合,穿孔位于角膜中央区或较大时则选择 PKP,以挽救患者眼球。眼表微环境较差眼易致术后角膜上皮愈合缓慢,甚至发生角膜植片融解或感染,睑裂缝合术可改善眼表环境,有助于角膜上皮修复。睑裂缝合术可根据是否做睑缘创面分为临时性和永久性缝合,由于此类患者干眼明显,首选永久性缝合,待角膜上皮修复稳定 3~6 个月可打开睑裂。睑球粘连者对症治疗及手术治疗效果欠佳。

对于需手术干预的 cGVHD 重症眼表损伤患者,手术时机尚无统一标准,原则上以不存在全身各器官排斥反应、免疫指标稳定、肝肾功能正常时手术为佳,已出现角膜溃疡、角膜穿孔等可能导致眼球无法保存、永久丧失视功能的患者可在相应专业医生辅助下适当放宽手术指征,围手术期和手术中应密切监测患者全身免疫情况,降低术后并发症的发生风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [2] 张海琪,张琪.慢性移植抗宿主病相关干眼的研究进展[J].中华实验眼科杂志,2018,36(9):728-732. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.015. Zhang HQ, Zhang Q. Research progress of dry eye secondary to chronic graft-versus-host disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36 (9): 728-732. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.015.
- [3] Alho AC, Kim HT, Chammas MJ, et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD [J]. Blood, 2016, 127 (5): 646-657. DOI: 10.1182/blood-2015-10-672345.
- [4] Gao W, Xia T, Chen HB, et al. Ocular bacterial infections at a tertiary eye center in China: a 5-year review of pathogen distribution and antibiotic sensitivity [J]. Int J Ophthalmol, 2020, 13 (1): 54-60. DOI: 10.18240/ijo.2020.01.08.
- [5] Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells [J]. Blood, 2011, 117 (2): 530-541. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294249.
- [6] Aoki S, Mizote H, Minamoto A, et al. Systemic FK506 improved tear secretion in dry eye associated with chronic graft versus host disease [J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89 (2): 243-244. DOI: 10.1136/bjo.2004.051391.

(收稿日期:2022-01-23 修回日期:2022-07-08)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)