

艾滋病与眼部机会感染

孙挥宇

作者单位:(100011)中国北京市,北京地坛医院眼科
作者简介:孙挥宇,女,毕业于首都医科大学附属北京同仁医院,眼底专业硕士研究生,副主任医师,擅长白内障、青光眼及眼底疾病的诊断治疗。
通讯作者:孙挥宇. sunhuiyu123@126.com
收稿日期:2009-01-20 修回日期:2009-07-23

AIDS and ocular opportunistic infections

Hui-Yu Sun

Department of Ophthalmology, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China

Correspondence to: Hui-Yu Sun, Department of Ophthalmology, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China. sunhuiyu123@126.com
Received: 2009-01-20 Accepted: 2009-07-23

Abstract

• With increasing numbers of AIDS patients, clinical ophthalmologists will meet all kinds of infects of AIDS complications, such as bacteria, virus, fungus, protozoan. We hope that this article will be helpful to clinical work.
• KEYWORDS: AIDS; opportunistic infection

Sun HY. AIDS and ocular opportunistic infections. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(8):1572-1574

摘要

随着艾滋病患者的增多,艾滋病并发症:眼部的细菌、病毒、真菌、原虫的感染已经成为临床医师随时可能遇到的疾病,我们就此作简单的论述,希望能给临床医师的工作以帮助。

关键词:艾滋病;机会感染

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.08.048

孙挥宇. 艾滋病与眼部机会感染. 国际眼科杂志 2009;9(8):1572-1574

0 引言

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所致的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)。自1981年确认第1例艾滋病以来,发病率急剧上升,截止到2004年底由世界卫生组织(WHO)公布的统计数字表明:全球已有190多个国家报道有HIV/AIDS感染者已经达到3940万人,其中310万人已死于AIDS。仅2004年就有新增感染者490万人。据世界卫生组织估计,艾滋病的流行正在以每天约16000个新感染者的速度增长^[1]。

我国早已越过了无艾滋病时期,自1985-07报道第1例艾滋病以来,感染率及发病率呈迅速上升趋势。根据卫

生部公布的统计数据表明:截止到2004年底HIV阳性病例为89067例,自2002年以来,新增病例超过20000例,已有20786例发展为AIDS患者,其中死亡率约为30%。另据中国和联合国WHO估计,我国的AIDS携带者已高达840000,约占全国人口的0.07%。

引起AIDS的病原体为一种逆转录病毒,高度选择性地作用于人体免疫系统的关键环节导致持久性全身免疫机能的严重破坏或障碍。HIV可杀伤细胞膜有CD₄受体标志的辅助性/诱导性T淋巴细胞。而CD₄T淋巴细胞在系统免疫中起着重要的调节作用,HIV杀伤CD₄T淋巴细胞或使其失活是影响整个免疫系统的功能,引起免疫缺陷的根本原因。HIV进行性破坏免疫系统即会发生多系统的机会感染,导致各器官、系统的复杂、多样的病变。

随着艾滋病患者的增多,艾滋病的并发症逐年增多,艾滋病的眼部机会感染已经成为眼科医师随时可能遇到的疾病,我们就艾滋病的眼部机会感染作一简单论述,希望能够给大家的临床工作带来帮助。

眼部机会性感染是宿主免疫功能的系统缺陷的直接结果。机会性感染可在眼任何部位发生。表现为眼外(视神经、眼眶),眼前节(眼睑、角膜和结膜)以及眼后节(视网膜和脉络膜)感染。能够引起艾滋病患者眼部感染的病原体有:细菌、病毒、真菌、原虫等。

1 细菌感染

常见的细菌有肺炎链球菌、葡萄球菌、革兰阴性杆菌、军团菌等,细菌的感染多见外眼和眼表的炎症,如:细菌性结膜炎、睑板腺炎、角膜溃疡等。眼内的感染少见。所有的观察显示,HIV阳性患者普遍存在革兰氏阳性菌^[2]。HIV阳性患者可能对有较强抵抗力的病原体的感染更敏感,而这些很有可能与伴随的眼表面异常(疱疹性角膜炎、接触性软疣)有关。

结核杆菌感染是艾滋病患者眼底最常见的机会性感染之一,其死亡率是单纯肺结核的4倍。有资料表明,结核是HIV/AIDS患者最常见的机会性感染,一般约占20%~50%^[3],约有15%的新患结核病与艾滋病有关。HIV与结核双重感染的研究已引起了人们的普遍关注^[4,5],结核杆菌所致眼部感染不容忽视。眼部结核感染的组织非常广泛,眼眶、眼睑、泪器、结膜、角膜、巩膜、葡萄膜、视网膜及视神经都可直接或间接受结核感染的影响。临床表现多种多样,病变过程一方面取决于结核菌的数量及毒力,另一方面决定于机体的抵抗力及眼组织的敏感性。发病机制:(1)单纯的结核菌感染,由结核杆菌直接侵犯眼组织所致;(2)过敏反应所致,病变是组织对结核菌蛋白的变态反应性炎症,其特点为急性病变伴有明显的炎性渗出。眼部表现:眼眶、眼睑、泪器、结膜的结核瘤性、结节性、溃疡性病灶,结膜炎、角膜炎、角膜溃疡、巩膜表层及前巩膜、后部巩膜炎。葡萄膜的炎症多见。前葡萄膜炎可表现为虹膜睫状体的结核、弥漫性过敏性虹膜睫状体炎,虹膜上出现胡椒状小结节或灰黄色/浅红色结核小结节,角膜后羊脂状KP,过敏性虹膜睫状体炎者前房可见

大量成形性渗出物,虹膜前后粘连,Koeppe 结节,复发者玻璃体常有明显的混浊,以致不能查清眼底。结核性后葡萄膜炎可表现为脉络膜结核瘤、急性粟粒性结核、慢性结核性播散性脉络膜炎、渗出性结核性脉络膜炎,双眼后极部网膜下出现 0.5~2mm 大小的黄白色圆形小结节,这些病灶可融合成大结节,病变浅层视网膜水肿,甚至坏死。可因病灶累及黄斑而造成严重视力损害。结核杆菌可累及整个葡萄膜造成慢性结核性全葡萄膜炎,随病变发展继发青光眼,并发白内障导致严重的视力损害。临床上对于结核性葡萄膜炎的诊断还存在一定的困难,需根据眼部的临床特征及身体其他部位的结核病变结合结核菌素试验作出诊断。

2 病毒感染

2.1 巨细胞病毒感染 巨细胞病毒感染为艾滋病患者最常见机会感染,在 AIDS 死亡原因中居首位。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)性视网膜炎是艾滋病患者眼部常见机会感染之一,其发生率为 30%~40%。是预后不良的征兆,是视力丧失的主要原因。临床表现为:患者双或单眼后极部视网膜沿血管弓周围散在黄白色乳酪状混浊。其大小不一,初边缘模糊,可为絮状淡灰色,逐渐融合扩大为片状达眼底周边部,可同时见新旧斑。视网膜水肿,黄斑区可见星芒状渗出。屡见闭塞性血管炎、动静脉阻塞、血管周围炎或中央动脉闭塞、中央静脉阻塞,伴有后极部、全视网膜火焰状出血。渗出与片状出血同时出现时呈碎乳酪与蕃茄酱样眼底,也可见 Roth 出血斑。荧光血管造影见微血管异常,沿颞上、颞下血管弓血管渗漏、闭塞,大片网膜区域没有血流灌注。病变恶化可发生视乳头水肿、视神经炎、视神经萎缩、渗出性视网膜脱离致视力丧失,但玻璃体较少累及或仅轻度玻璃体炎。病变退行时大片视网膜萎缩伴有轻度色素紊乱的视网膜瘢痕。组织病检见视网膜广泛全层坏死,巨大细胞的核内胞质内有包涵体。核由包涵体呈靶心状或猫头鹰状嗜碱性包涵体 Cowdry A 型,胞质内为嗜酸性包涵体。视网膜血管内皮细胞肿胀变性,血管周围中性粒细胞浸润,管腔闭塞。神经纤维层缺血、肿胀、坏死,细胞样体聚集。脉络膜单核细胞浸润。电子显微镜检查视网膜、脉络膜血管内皮细胞、视神经筛板前、后皆可见有微密核心及双层膜的病毒颗粒。间接免疫荧光染色、生物素-抗生物素复合免疫过氧化物酶技术均证明病变区视网膜各层有病毒抗原。

2.2 疱疹病毒感染 疱疹病毒感染在欧洲和北美洲是很常见的。多数疱疹感染传播被看作性传播疾病。成人中 90% 以上可查出单纯性疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)的中和性抗体,表明以前曾感染过病毒。疱疹病毒感染除可引起皮肤的病变外,还可引起眼部的结膜、角膜、葡萄膜及视网膜的炎症,导致患者不同程度的视力下降。带状疱疹性眼病(herpes zoster ophthalmicus, HZO)是水痘——带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染三叉神经眼支引起眼睑及眼球病变的疾病,儿童时期原发感染称为水痘,极少引起眼部病变,病毒在三叉神经节内潜伏,当机体免疫功能下降或在其他因素影响下,病毒复活,再次引起感染,称为带状疱疹。HZO 的发病机制包括:(1)病毒直接侵入眼部组织并复制;(2)继发炎症反应;(3)自身免疫机制。病毒的直接浸润引起血管炎及组织缺血坏死,并引起宿主的炎症及免疫反应,造成眼部一系列并发症。根据皮肤损害沿三叉神经分布以及其眼部表现特点,该病的诊断并不困难,必要时可行病毒培养,PCR 技术检

测 VZV 的 DNA。以及荧光抗体试验等确定诊断。艾滋病患者合并 HZO 的特点:(1)年轻患者多:一般认为 HZO 多发生于老年人,50~70 岁为高发病组,而 AIDS 患者中的 HZO 常为年轻患者。(2)眼部并发症重:急性期表现为病变区皮肤大量密集的疱疹,少数有皮肤坏死,多有上睑下垂、角膜炎、角膜溃疡,部分为深部溃疡,合并重度葡萄膜炎、前房积脓,病情严重不容忽视。(3)视力损害严重,角膜瘢痕是引起视力下降的主要因素。随着 AIDS 在全世界的流行,其眼部并发症也日益受到重视, HZO 不仅是 AIDS 的常见表现,也是其最早期表现之一。因此,对于年轻 HZO 患者要警惕 AIDS 的可能性。一些观察发现, VZV 常常出现于 HIV 阳性患者体内。这些患者角膜受累(89%),葡萄膜炎(53%)和疱疹后神经痛发生率增加^[6,7]。疱疹性视网膜病变是艾滋病患者第二常见的机会性感染,有两种类型:急性视网膜坏死(acute retinal necrosis, ARN)和进行性外层视网膜坏死(progressive outer retinal necrosis, PORN)综合征^[8,9]。虽然 ARN 也可见于健康成人,但视网膜炎的临床过程有赖于免疫抑制程度。因此,CD₄ 计数高的艾滋病患者预后较好。疱疹病毒性视网膜炎临床表现为多个视网膜深层黄白色病灶、玻璃体炎及外层视网膜的原发病变(PORN)。常双眼发生,进展迅速,因此,尽管静脉内大量抗病毒药物作为诱导治疗,视力预后仍差。随后的维持治疗并不能防止另眼患病。AIDS 合并 HZO 的治疗包括全身和局部的抗病毒治疗及各种眼部并发症的对症处理。常用的药物有无环鸟苷,第 1wk 可先静脉注射 10mg/kg,每 8h 1 次,然后改成口服维持治疗,局部可用无环鸟苷眼膏点眼,对于视网膜病变患者,有人将无环鸟苷制成可蚀解性眼内植入物植入玻璃体内,使药物长期缓慢释放,避免了全身长期用药的副作用。皮质类固醇激素多不主张应用,以免引起病毒的播散。

3 真菌感染

在艾滋病患者,典型的霉菌性机会性感染最常见的是新型隐球菌性脑膜炎。眼部霉菌性眼内炎可来源于蛛网膜下腔的病原体的播散,脉络膜视网膜的病变呈多个白色和黄色病灶,常伴视乳头水肿,若视神经直接受累可致视力迅速丧失。眼部隐球菌性机会性感染与 CMV 视网膜炎可同时存在。

马尔尼菲青霉菌(*penicillium marneffei*, PM)是一种专门侵犯网状内皮系统的深部真菌,是青霉菌属中唯一双相真菌,主要见于东南亚地区以及中国南方^[10]。近年来,随着 HIV 感染人数的明显增加,马尔尼菲青霉菌的感染在流行区域呈上升趋势,在东南亚地区,本病已经成为艾滋病患者中常见的机会性感染,其发病率仅次于结核杆菌和隐球菌感染;本病同时已经成为流行区 HIV 病毒感染的指示性疾病^[11]。在艾滋病患者中,马尔尼菲青霉菌常发生播散性感染,可累及肺、肝脏、皮肤、眼以及网状内皮系统,如未及时的诊断及治疗,患者死亡率很高。

4 原虫感染

原虫感染尤其是卡氏肺囊虫感染为艾滋病患者常见机会感染。卡氏肺囊虫、梅毒螺旋体、弓形虫均为艾滋病患者常见眼部感染源。

4.1 卡氏肺囊虫感染 卡氏肺囊虫所致肺外感染如脉络膜炎则更常见^[12],其典型表现为多个桔黄色的脉络膜损害病灶,不伴玻璃体炎症,多侵犯双眼,无视力丧失^[13]。口服甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim, TMP)和/或氨苯砞而不采用雾化剂来预防卡氏肺囊虫肺炎(*pneumocystis carinii*

pneumonia, PCP), 可降低脉络膜病变的发病。常规眼底检查可早期发现疾病的播散^[14]。

4.2 梅毒螺旋体感染 梅毒螺旋体(treponema pallidum)感染为艾滋病患者常见合并感染。梅毒所致眼病有:虹膜炎、脉络膜视网膜炎、实质性角膜炎、视网膜血管炎、视盘炎、视神经萎缩等。梅毒所致的葡萄膜炎,可表现为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或全葡萄膜炎。最主要的表现是:梅毒二期皮疹的同时,前房有纤维性渗出物,有时有积脓,在瞳孔缘附近出现蔷薇疹和红斑,引起虹膜后粘连,散瞳后瞳孔呈肾形,在第三期,虹膜或睫状体上出现较大的结节,形成梅毒瘤,为棕色隆起,表面不平,由于组织坏死可能累及角膜和前房发生严重炎症反应^[15]。梅毒性脉络膜视网膜炎患者常有神经症状,因此,脑脊液检查是确诊的唯一方法。该病表现为后极部灰黄色(乳脂色)、斑片状的炎症病灶,并伴少量出血和视神经损害,与CMV视网膜炎易混淆。治愈的梅毒性视网膜炎表现为广泛的视网膜色素上皮萎缩、视网膜静脉闭塞,患有梅毒性视乳头炎者可有不同程度的视神经萎缩。治疗上推荐采用以下方案:对艾滋病患者静脉内注射青霉素G水溶液进行诱导治疗(induction therapy)2wk,而对所有眼或神经遭梅毒侵犯的病例再用长效星青霉素1次/wk肌内注射,维持治疗3~4wk。

4.3 弓形体病 弓形体病为细胞内寄生物鼠弓形体病所致,弓形体眼部表现可能是颅内或播散性弓形体病的首发症^[16]。眼弓形体病的表现包括视力下降、眼痛和虹睫炎。弓形体性视网膜脉络膜炎(toxoplasmic retinochoroiditis),弓形体虫血症时原虫经短睫状动脉达后极部视网膜或自脊髓液达视乳头附近,表现局限坏死性视网膜脉络膜炎,常伴有弓形体脑炎。患者急性视力减退,黄斑区或视乳头附近灰白或白黄色稍隆起的渗出病灶,2~3PD直径大小,边缘模糊,周围网膜水肿。可见局部血管炎、视网膜静脉周围炎、动脉分支闭塞。一般无前部葡萄膜炎但伴有玻璃体炎。随炎症消退病灶渐扁平,边缘清楚,色素沉着。更外方见脱色素晕,中央为灰白色增生性瘢痕。组织病检病灶局部为坏死性肉芽肿性炎症,见弓形体。视网膜神经纤维层破坏,胶质细胞增生,脉络膜淋巴细胞浸润,瘢痕形成。治疗:疾病控制中心建议采用氯林可霉素(clindamycin)和乙胺嘧啶(pyrimethamine)联合治疗方案J,随后的预防性用药可用乙胺嘧啶或氨苯砜(dapsone),因在治疗停止后常有复发。

艾滋病是累及全身多个系统的免疫缺陷性疾病,当T淋巴细胞亚群较低(通常CD₄ < 200个/μL)时,常发生多

器官多种病原体的混合感染,使疾病表现复杂化、多样化,给诊断和治疗带来困难。对于艾滋病患者,尤其是CD₄ < 200个/μL的患者应注意眼部的机会感染,早发现、早治疗以提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 王萍,郑延芳,尹平. 洛阳市中学生艾滋病性行为知识态度调查. 中国医院统计 2006;13(1):20-23
- 2 Güembel H, Ohrloff C, Shah PM. The conjunctival flora of HIV-positive patients in an advanced stage forgeschrittenen Standien. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87(4):382-383
- 3 Narain JP, Lo YR. Epidemiology of HIV-TB in Asia. *India J Med Res* 2004;120(4):277-289
- 4 Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996;22(4):683-704
- 5 Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990 - 2000. *Bull World Health Organ* 1994;72(2):213-220
- 6 Liesegang TJ. Corneal complications from herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1985;92(3):316-324
- 7 Kestelyn P, Stevens AM, Bakkers E, et al. Severe herpes zoster ophthalmicus in young Africal adults: a marker for HTLV-III seropositivity. *Br J Ophthalmol* 1987;71(11):806-809
- 8 Sellitti TP, Huang AJ, Schiffman J, et al. Association of herpes zoster ophthalmicus with acquired immunodeficiency syndrome and acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1993;116(3):297-301
- 9 Antinori S, Gianelli E, Bonaccorso C, et al. Disseminated Penicillium marneffeii infection in an HIV-positive Italian patient and a review of cases reported outside endemic regions. *J Travel Med* 2006;13(3):181-188
- 10 Cooper CR Jr, McGinnis MR. Pathology of Penicillium marneffeii. An emerging acquired immunodeficiency syndrome-related pathogen. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(8):798-804
- 11 Pavesio CE, Mitchell SM, Barton K, et al. Progressive outer retinal necrosis (PORN) in AIDS patients: a different appearance of varicella-zoster retinitis. *Eye* 1995;9(Pt 3):271-276
- 12 Wormser GP. AIDS and other manifestations of HIV infection, 2nd ed, New York: Raven Press 1992;225-247
- 13 Shami MJ, Freeman W, Friedberg D, et al. A multicenter study of Pneumocystis chorioidopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112(1):15-22
- 14 Teich SA, Rosenblatt M, Friedman A. Pneumocystis carinii choroiditis after long-term aerosolized pentamidine therapy. *Am J Ophthalmol* 1991;111(1):118-119
- 15 李凤鸣. 眼科全书(中册). 第1版. 北京:人民卫生出版社 2002;2141
- 16 Weiss A, Margo CE, Ledford DK, et al. Toxoplasmic retinochoroiditis as an initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;101(2):248-249