

色素失禁症患者的眼底表现及治疗

蒋姣姣¹, 张琦², 丁芝祥¹, 邱梅园¹

引用: 蒋姣姣, 张琦, 丁芝祥, 等. 色素失禁症患者的眼底表现及治疗. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 561-566

作者单位:¹(541001) 中国广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院附属医院眼科;²(200092) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介: 蒋姣姣, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张琦, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 小儿眼底病. 13601972300@163.com

收稿日期: 2020-07-13 修回日期: 2021-02-01

摘要

目的: 探讨色素失禁症(IP)患者的眼底荧光素血管造影特征及其辅助治疗的意义。

方法: 回顾性研究, 收集 2019-03/08 确诊的 IP 患儿 10 例 18 眼的临床资料纳入研究, 均为女性患儿, 就诊年龄 2 周~42 月龄, 详细记录患儿的病史及家族史, 均行眼底彩色照相及眼底荧光素血管造影检查。

结果: 纳入患儿眼底检查结果提示: 1 期病变 1 例 1 眼, FFA 提示视网膜散在异常血管, 晚期无渗漏, 定期随访。2 期病变 4 例 6 眼, FFA 提示视网膜可见异常血管吻合, 无明显新生血管生成, 均行视网膜光凝。3 期病变 7 例 9 眼, FFA 提示视网膜新生血管荧光渗漏、视网膜前出血性荧光遮蔽, 均行玻璃体腔注药(雷珠单抗注射液 2mg:0.2mL, 注射量每眼 0.25mg/0.025mL)联合视网膜光凝; 其中 2 例为单眼发病, 对侧眼正常。4 期病变 2 例 2 眼, 4a 期病变 1 眼, FFA 显示视盘、黄斑向颞侧牵拉连至周边部视网膜、局部浅脱离, 行玻璃体切割手术; 4b 期病变 1 眼, 眼前节照相提示晶状体后白色机化膜, 眼部 B 超提示视网膜脱离, 行玻璃体切割手术。

结论: 初步证实了眼底荧光素血管造影可辅助 IP 相关性视网膜病变的分期及治疗, 对其治疗随访有指导意义, 但对于各期病变的治疗目前尚无统一标准, 有待更多临床资料。

关键词: 色素失禁症; 视网膜疾病; 荧光素血管造影; 抗 VEGF 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.39

Fundus manifestations and treatment of pigment incontinence

Jiao - Jiao Jiang¹, Qi Zhang², Zhi - Xiang Ding¹, Mei - Yuan Qiu¹

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Qi Zhang. Department of Ophthalmology, Xin Hua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China. 13601972300@163.com

Received: 2020-07-13 Accepted: 2021-02-01

Abstract

• **AIM:** To investigate the characteristics of fundus fluorescein angiography in patients with pigment incontinence and the significance of its adjuvant therapy.

• **METHODS:** A retrospective study, we collected the clinical data of 10 patients (18 eyes) diagnosed retinopathy of pigment incontinence from March 2019 to August 2019. The patients were all female children, and they were 2 weeks-42 months old. The children's medical and family histories were recorded in detail, and fundus color photography and fundus fluorescein angiography were performed.

• **RESULTS:** The results of fundus examination of 18 eyes of 10 children showed that 1 eye with stage 1, FFA showed that the retina was scattered with abnormal blood vessels, and there was no leakage in the late stage, and we will return to this regularly. 6 eyes with stage 2, FFA showed abnormal vascular anastomosis in the retina, and no obvious neovascularization, and all underwent laser photocoagulation. 9 eyes with stage 3, FFA showed fluorescence leakage of retinal neovascularization and fluorescence obscuration of preretinal hemorrhage, all of which underwent anti-VEGF vitreous injection combined with laser photocoagulation; 2 cases had monocular disease and the opposite eye was normal. 2 eyes with stage 4 and 1 eye with stage 4a, FFA showed that the optic disc and macula were pulled to the peripheral retina and partial retinal detachment, and vitrectomy was performed; 1 eye with stage 4b, the anterior segment was photographed, and a white mechanical film was behind the lens, B ultrasonography of the eye showed retinal detachment, and vitrectomy was performed.

• **CONCLUSION:** This article preliminarily confirmed that fundus fluorescein angiography can assist in the staging and treatment of IP retinopathy, and had guiding significance for its follow-up treatment. However, there was no unified standard for the treatment of various stages of disease, and more clinical data were needed.

• **KEYWORDS:** incontinentia pigmenti; retinal diseases; fundus fluorescence angiography; treatment of anti-vascular endothelial growth factor

Citation: Jiang JJ, Zhang Q, Ding ZX, et al. Fundus manifestations and treatment of pigment incontinence. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(3): 561-566

0 引言

色素失禁症 (incontinentia pigmenti, IP) 也称 Bloch-Sulzberger 综合征, 是一种 X 染色体连锁显性遗传病, 由位于 Xq28 的 NEMO/IKBKG (inhibitor of κ polypeptide gene enhancer in B cells) 基因突变引起, 可导致皮肤、眼、骨骼牙齿和中枢神经系统等外胚层组织的病变, 约 35%~77% 的 IP 患者存在眼部病变, 可单眼受累, 常表现为小眼球, 若双眼受累, 病变可不对称^[1]。眼底主要表现为视网膜血管异常, 如血管迂曲扩张、无血管区、血管闭塞、新生血管形成等, 晚期可表现为视网膜增殖、牵拉性视网膜脱离、渗出性视网膜脱离、视神经萎缩、斜视、眼球震颤、白瞳等^[2]。临床上常采用视网膜光凝、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物及玻璃体切割手术治疗^[2]。目前, 关于小儿眼底视网膜荧光素血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 成像辅助 IP 病变治疗的报道相对较少, 现收集 10 例 18 眼 IP 合并视网膜病变的患儿行 FFA, 根据 IP 视网膜病变分期情况及造影结果再选择治疗方案, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。收集 2019-03/08 上海交通大学医学院附属新华医院眼科门诊确诊的 IP 相关性视网膜病变患儿 10 例 18 眼的临床资料。患儿均为女性, 首诊年龄为 2 周~42 月龄, 5 例顺产, 5 例剖腹产, 其中 1 例为 35 周早产儿 (病例 10), 余均为足月产, 出生时均无缺氧、吸氧史。2 例患儿母亲均有多次妊娠流产史 (病例 5、6)。1 例患儿 (病例 10) 姐姐诊断为 IP, 姐姐其中 1 眼发生视网膜脱离。8 例 (病例 2、4 外) 出生时或出生不久即有典型的皮肤损害, 1 例 (病例 4) 以斜视 1mo 就诊, 1 例患儿 (病例 2) 3 岁余以斜视 2a 就诊, 均有皮疹病史, 未予处理, 此 2 例 NEMO 基因突变均阳性。基因检测 NEMO 基因突变 4 例 (病例 1、2、3、4), 1 例阴性 (病例 6), 余 5 例未查基因。中枢神经系统异常 3 例 (病例 5、6、7), 头颅磁共振成像均显示异常, 2 例患儿 (病例 5、7) 出生后不久出现癫痫。8 例患儿年龄较小尚未出牙、毛发至随访日未见明显异常, 余 2 例 (病例 2、4) 至随访日牙齿、毛发未见明显异常。

国际公认 IP 诊断依据为 1993 年 Landy 等^[3]提出的主要累及皮肤、牙齿、毛发、眼睛、神经系统及骨骼等, 皮肤改变常自限, 一般可分为 4 期^[4], 红斑水泡期、疣状皮损期、色素沉着期、色素减退期。对于无明确家族史的患儿, 或某些无明显症状的患儿, NEMO 基因检测到致病突变可帮助明确诊断^[5]。

本研究 IP 相关性视网膜病变分期参考 Peng 等^[6]的分期方法, 分为 5 期: 1 期仅有视网膜色素上皮层的改变; 2 期为视网膜血管异常 (新生血管除外); 3 期为视网膜新生血管, 或视网膜其他病变如视网膜渗出、视网膜前膜/增殖或玻璃体积血; 4 期表现为视网膜脱离, 4a 为视网膜不全脱离, 4b 为全视网膜脱离; 5 期为终末期, 出现严重的并发症如眼球痨、继发性青光眼等。1 期病变一般不影响视力, 定期随访; 2~3 期病变需积极治疗, 根据眼底照相及 FFA 结果决定行单纯视网膜光凝或玻璃体腔注药联合视网膜光凝或玻璃体切割术治疗; 4 期病变需行视网膜外加压或玻璃体切割手术治疗; 5 期病变治疗效果欠佳, 造成无法避免的视力丧失, 甚至致盲。本研究经过医院伦理委员会同意符合伦理。

1.2 方法 所有患儿在行 FFA 检查及治疗前均获得患儿

监护人知情同意并签署知情同意书, 并完善血常规、肝肾功能、心电图、胸片等常规检查, 结果无明显异常, 确认可耐受全身麻醉及 FFA 检查, 由经验丰富的麻醉师在气管插管全身麻醉下采用第三代广角数码视网膜成像仪 (Retcam III) 行眼底彩色照相和 FFA 检查。FFA 检查及影像结果分析均由操作熟练的小儿眼底病医生完成。受检患儿检查前滴用复方托吡卡胺滴眼液散大瞳孔, 患儿取仰卧位, 开睑器开睑, 涂氧氟沙星眼膏, 用 Retcam III 完成眼底彩色照相后, 静脉推注预防用药地塞米松 1mg 后, 注射 1% 荧光素钠 0.1mL 进行过敏试验。确认受检患儿无过敏反应存在, 注射 10% 荧光素钠 (5mL:500mg) 按 0.1mL/kg 剂量快速推注, 将 Retcam III 调整到 FFA 界面并开始计时, 进行造影拍摄或录像, 按照从后极部至周边部 (颞侧、上方、鼻侧、下方) 的顺序依次拍摄, 采集动脉前期、动脉期、动静脉期、静脉期及静脉后期的眼底 FFA 图像^[7]。拍摄结束经麻醉复苏后患儿各项生命体征平稳后送返病房。根据眼底照相及 FFA 结果选择治疗方案。所有患儿均无麻醉意外及荧光素钠注射的并发症或过敏反应如皮疹、呼吸窘迫、心动过速、发热或局部皮肤红肿等反应。

玻璃体腔注药治疗均选雷珠单抗注射液 (2mg:0.2mL), 注射量每眼 0.25mg/0.025mL, 常规消毒铺巾, 根据小儿年龄于角巩膜缘后 1.5~3.5mm 处使用 30G 注射针头经睫状体冠部进针注入玻璃体腔^[8-9], 注射部位均选择颞下象限, 缓慢注入药物后缓慢抽出注射针, 使用无菌棉签按压注射部位, 防止药物返流, 结膜囊涂妥布霉素地塞米松眼膏后遮盖术眼。治疗后 1wk 复查, 根据患者复查情况确定下一步治疗方案及复查时间。

2 结果

2.1 IP 患儿皮肤表现 IP 新生儿期的皮肤损害多在出生时即出现, 本研究中 8 例患儿均以皮疹为首发症状, 6 例出生时即有皮疹, 1 例 (病例 5) 出生后 10d 发现皮疹, 1 例 (病例 1) 出生 1mo 发现皮疹。2 例患儿以斜视就诊, 1 例 (病例 4) 以斜视 1mo 就诊, 1 例 (病例 2) 3 岁余以斜视 2a 就诊, 均有皮疹病史, 具体时间不详, 未予特殊处理。9 例就诊时有典型皮肤改变, 皮肤损害主要表现为红斑、水泡、丘疹、疣状增生、四肢内侧及躯干大理石样、泼墨状、地图状色素沉着。4 例就诊时红斑水泡期, 行水泡区皮肤活检提示水泡内大量嗜酸性粒细胞, 水泡部位表皮呈海绵状, 见表 1, 图 1。

2.2 IP 患儿神经系统表现 10 例患儿中, 3 例神经系统受累, 其中 1 例 (病例 5) 出生后 4d 出现惊厥, 新生儿科诊断为癫痫, 持续时间半月, 头颅 MRI 提示: 双侧大脑皮层、右侧丘脑、基底节区广泛异常信号; 脑电图提示: 异常、监测到 1 次局灶性发作。1 例 (病例 7) 出生后 1wk 发生癫痫, 持续时间 1mo, 头颅 CT 提示: 左侧侧脑室体部囊性灶, 右侧枕部脑外间隙增宽, 双侧丘脑密度增高, 右侧小脑半球、右侧大脑脚及双侧基底节微小钙化灶, 未行头颅 MRI 及脑电图检查。1 例 (病例 6) 未出现癫痫, 头颅 MRI 提示: 两侧枕部颅板下硬膜下出血, 双侧大脑中动脉、大脑后动脉局部管腔欠清。余患儿至随访日均未出现神经系统异常。

2.3 IP 患儿眼部表现 FFA 提示, 所有患儿臂-视网膜循环时间正常, 视网膜血管未充盈 1 例 1 眼 (病例 1, 图 2A、图 3A), 右眼眼底照相提示后极部视网膜血管白线, 周边

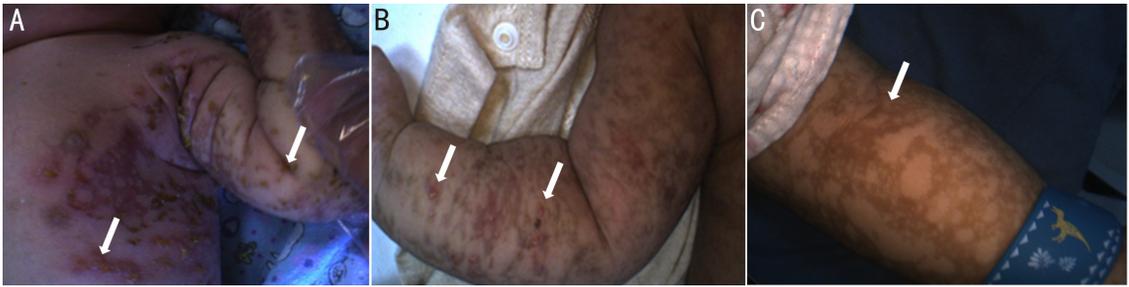


图1 IP 患儿皮肤表现 A:病例6:出生2wk 患儿,IP 1期红斑水泡期,可见红斑水泡(白箭头)分部于四肢及躯干内侧;B:病例3:出生7wk 患儿,IP 2期疣状皮损期,四肢可见赘疣样物(白箭头)形成;C:病例4:1岁,IP 3期色素沉着期,四肢大理石样色素沉着(白箭头)。

表1 10例IP 患儿的临床资料

| 病例 | 患眼眼别 | 首诊年龄 | 基因筛查 | 皮肤损害 | 皮肤活检 | 中枢系统 |
|----|------|------|---------|-------|------|------|
| 1 | 双眼 | 1月余 | NEMO(+) | 疣状皮损期 | 阳性 | 阴性 |
| 2 | 左眼 | 3岁 | NEMO(+) | 不典型 | 未查 | 阴性 |
| 3 | 双眼 | 1月余 | NEMO(+) | 疣状皮损期 | 阳性 | 阴性 |
| 4 | 双眼 | 1岁 | NEMO(+) | 色素沉着期 | 未查 | 阴性 |
| 5 | 双眼 | 1月 | 未查 | 红斑水泡期 | 阳性 | 阳性 |
| 6 | 左眼 | 2周 | NEMO(-) | 红斑水泡期 | 阳性 | 阳性 |
| 7 | 双眼 | 2月 | 未查 | 疣状皮损期 | 阳性 | 阳性 |
| 8 | 双眼 | 1月 | 未查 | 红斑水泡期 | 阳性 | 阴性 |
| 9 | 双眼 | 1月 | 未查 | 红斑水泡期 | 阳性 | 阴性 |
| 10 | 双眼 | 1月 | 未查 | 疣状皮损期 | 阳性 | 阴性 |

表2 10例IP 患儿的眼部情况及治疗

| 病例 | 患眼眼别 | 视网膜前出血 | 视网膜血管异常 | 新生血管渗漏 | 周边视网膜无血管区 | 视网膜脱离 | 分期 | 治疗 |
|----|------|--------|---------|--------|-----------|-------|-----|---------|
| 1 | 双 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| 2 | 左 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| 3 | 双 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| 4 | 右 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| | 左 | 无 | 有 | 无 | 无 | 无 | 1期 | 随访 |
| 5 | 右 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| | 左 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 4a期 | PPV |
| 6 | 左 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| 7 | 右 | 有 | - | - | - | 有 | 4b期 | PPV |
| | 左 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 | 2期 | LIO |
| 8 | 右 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 | 2期 | LIO |
| | 左 | 无 | 有 | 有 | 有 | 无 | 3期 | LIO+IVR |
| 9 | 双 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 | 2期 | LIO |
| 10 | 双 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 | 2期 | LIO |

注:LIO:视网膜光凝;IVR:玻璃体腔注射雷珠单抗;PPV:玻璃体切割术;-表示不确定;病例2、6右眼均正常。

部视网膜可见无血管区。FFA提示血管白线处血管闭塞,至造影后期仍未充盈,周边部视网膜大面积无灌注区。予玻璃体腔注药联合视网膜光凝治疗,术后1wk复诊,视网膜激光斑均匀可见。术后2mo复查,视盘色白,后极部视网膜血管闭塞、白线,后极部视网膜出血灶已吸收,周边部视网膜激光斑均匀可见,未见新生血管(图4A);6mo复查眼底见后极部视网膜平伏,视网膜血管白线,中周部及周边部视网膜激光斑均匀可见,未见异常新生血管。

1期IP相关性视网膜病变1例1眼(病例4,6%)表现为轻度、非特异性的RPE改变。眼底照相显示周边部视网膜散在色素沉着,FFA提示周边部视网膜散在片状透见荧光、晚期无渗漏,1、3、6mo复查眼底视网膜未见明

显变化。

2期病变4例6眼(33%),眼底照相显示周边部视网膜血管异常、可见无血管区;FFA提示周边部视网膜可见无血管区、末梢血管分支增多及异常吻合,无明显新生血管生成,均行视网膜光凝(表2,图3B、C)。1wk后复诊5眼周边部视网膜激光斑均匀可见,1眼(病例8)周边部视网膜补打激光;1mo后复诊6眼视网膜均在位,无新生血管生成,激光斑均匀可见。术后3、6mo复查病情稳定。

3期病变7例9眼(50%),眼底照相显示部分视网膜血管白线、视网膜血管增多及动静脉血管吻合,散在新生血管及出血灶;FFA提示视网膜血管闭塞、大面积无灌注区、新生血管荧光渗漏、大量血管异常吻合、视网膜前出

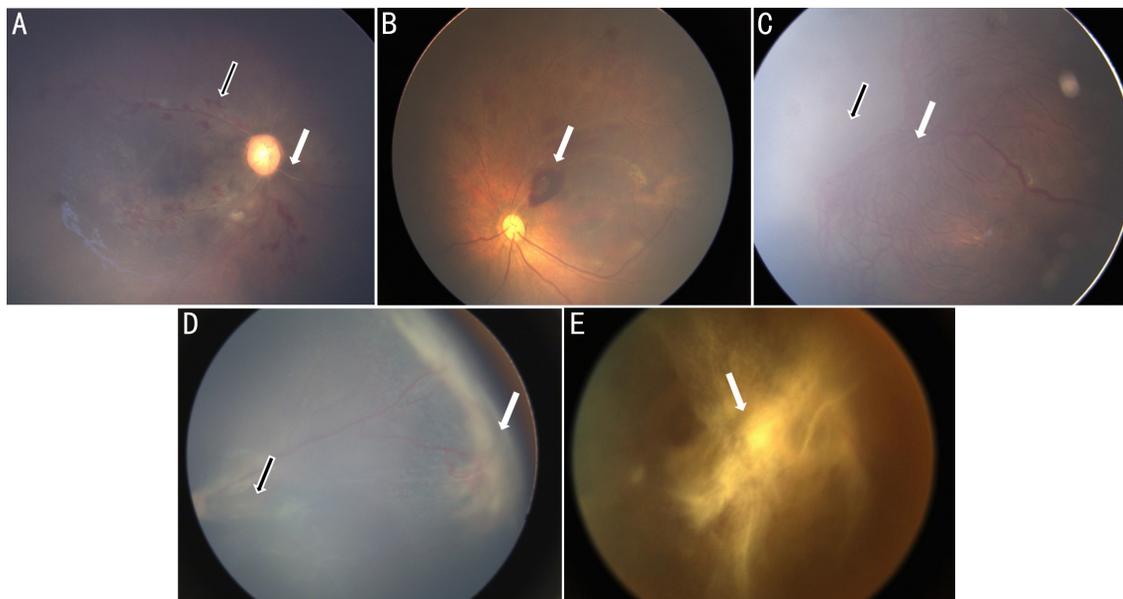


图2 眼底照相 A:病例1:视盘色苍白,沿视网膜血管可见片状出血灶(黑箭头),视网膜血管白线状(白箭头)。B:病例6:颞上方视网膜血管前椭圆形片状出血灶。C:病例3:后极部视网膜大面积异常血管吻合(白箭头),周边部视网膜可见大面积无血管区(黑箭头)。D:病例5:视盘、黄斑向颞侧牵拉连至周边部(黑箭头),周边部视网膜血管扭曲、牵拉,可见大片增殖膜(白箭头)。E:病例7:晶状体后白色机化膜(白箭头),眼内窥不清。

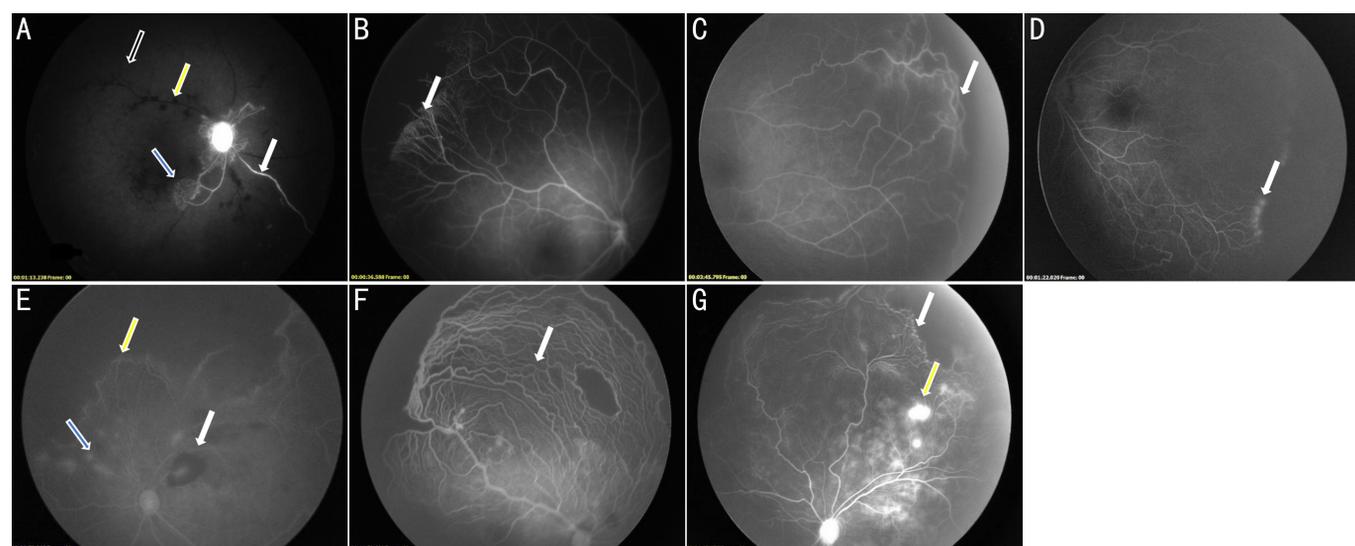


图3 FFA A:病例1:视盘周围仅一支视网膜血管通向周边部,余视网膜血管闭塞(白箭头),视网膜前散在小片状出血性荧光遮蔽(黄箭头)、血管末梢可见新生血管网(蓝箭头)大面积无灌注区(黑箭头)。B:病例9:周边部视网膜末梢血管分支增多呈“毛刷状”(白箭头)。C:病例10:颞侧周边部视网膜血管攀形成呈“loop状”(白箭头)。D:病例2:视网膜周边血管分支增多呈“垂柳状”,末梢血管扩张呈“指突状”、伴荧光素渗漏(白箭头)。E:病例6:视盘颞上方片状出血性荧光遮蔽(白箭头)、颞上方视网膜血管吻合支形成(黄箭头)、局部血管壁荧光渗漏(蓝箭头)。F:病例3:后极部视网膜大面积血管异常增多及吻合呈“蜘蛛网样”(白箭头)。G:病例8:颞上方视网膜血管分支增多(白箭头)、新生血管荧光素渗漏(黄箭头)。

血性荧光遮蔽,均行玻璃体腔注药联合视网膜光凝治疗(表2,图2B、C,图3D~G);术后1wk复诊眼底视网膜异常血管较前消退、激光斑可见,其中5眼多次视网膜光凝(病例1、3、8),此3个病例术后1mo再次全身麻醉下行眼底视网膜血管造影检查,其中4眼异常血管大部分消退、无明显新生血管(病例1、3,图4B、C)再次视网膜光凝,1眼异常血管未完全消退、且可见新生血管渗漏(病例8,图4D)玻璃体腔注药联合视网膜光凝。再次治疗后1mo复诊,9眼视网膜均在位,异常血管消退,激光斑均匀可见。其中2例为单眼发病,对侧眼正常。术后3、6mo复查病情稳定,视网膜未见新生血管,激光斑均匀可见。

4期病变2例2眼(11%),4a期病变1眼(6%),眼底

照相显示视盘、黄斑向颞侧牵拉连至周边部视网膜,周边部视网膜牵拉增殖,眼部B超提示视网膜局部浅脱离(病例5,图2D),行玻璃体切割手术治疗,术后1wk复查眼底周边部视网膜平伏。术后1mo复诊眼底视网膜在位、平伏,周边部视网膜少许增殖膜。术后3mo复查B超提示视网膜未见明显脱离,颞侧周边部视网膜膜样增生;6mo复查病情稳定。此患儿存在中枢神经系统异常。4b期病变1眼(病例7,图2E),眼前节照相提示晶状体后白色机化膜,眼部B超提示视网膜脱离,行玻璃体切割手术治疗,术后1wk(图4E)复查玻璃体少量积血,眼底可见后极部视网膜在位,周边部视网膜脱离。术后1mo复查玻璃体积血吸收,后极部视网膜在位,周边部仍可见视网膜脱离,术后

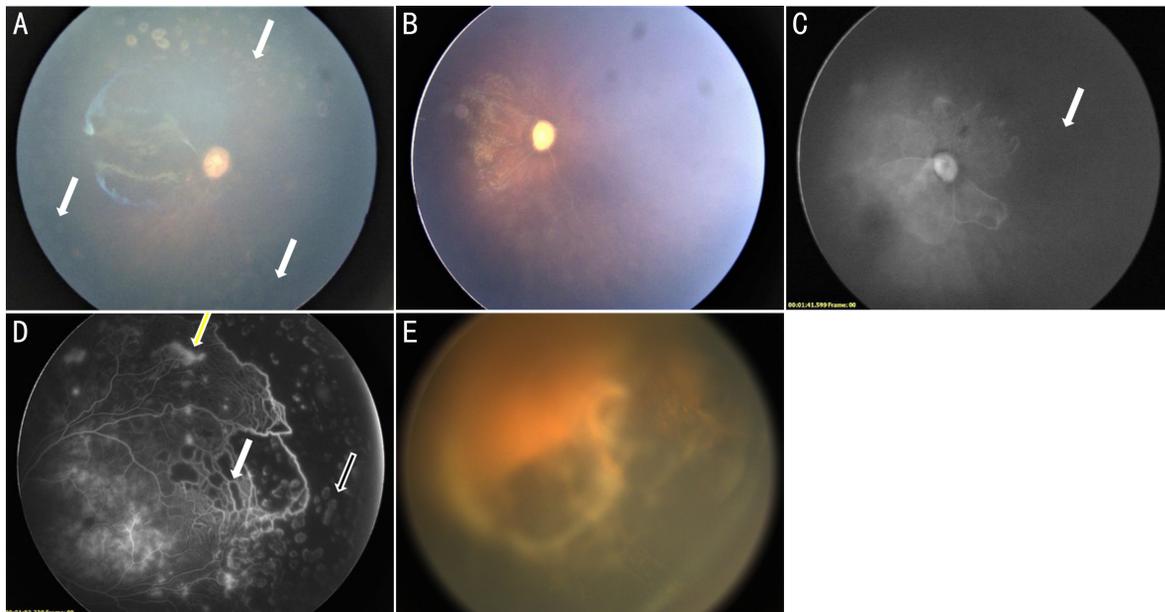


图4 术后复查 A:病例1:术后2mo周边部视网膜激光斑均匀可见(白箭头)。B,C:病例3:术后1mo后极部“蜘蛛网”样大量视网膜异常血管消退,FFA提示周边部视网膜大面积无灌注区(白箭头),激光斑不明显。D:病例8:术后1mo视网膜异常血管未完全消退(白箭头),且可见新生血管渗漏(黄箭头),周边部视网膜散在激光斑(黑箭头)。E:病例7:术后1wk后极部视网膜在位,周边部视网膜脱离。

3,6mo复查病情维持稳定。此患儿存在中枢神经系统异常。

3 讨论

IP是一种罕见的神经外胚层发育不良的X连锁显性遗传病,发病率为10万分之0.7^[10],其中65%~75%为散发,25%~35%有家族史^[11]。男性患儿通常在胚胎期死亡,而在女性患儿中,有特征性的临床表现。有阳性家族史者主要标准有典型皮疹、皮肤毛发损伤(色素沉着、皮肤斑痕、秃发)、牙齿异常、视网膜病变、多次妊娠男胎流产证据中有1条即可诊断为IP。而无阳性家族史者需要满足主要指标及次要指标各1条才可诊断,主要指标为典型新生儿期的红斑、水泡且水泡内含嗜酸性粒细胞,典型躯干部线状色素沉着,皮肤线状萎缩或秃发。次要指标为牙齿异常、秃发、指甲异常、视网膜病变^[3]。

90%以上患者可有皮肤改变,新生儿期的皮肤损害多在出生时即出现^[4],I期红斑水泡期通常发生于出生时或出生后2wk内,表现为红斑、丘疹、水泡形成,皮疹沿四肢内侧、躯干外侧呈线状分布。皮肤活检主要表现为表皮内海绵水肿、水泡,内含大量嗜酸性粒细胞;真皮浅层有大量嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润。II期疣状皮损期多发生于生后2~6wk,表现为赘疣状或苔藓状皮疹,常合并不同程度色素沉着,组织学检查示棘层肥厚伴坏死角朊细胞。III期色素沉着期多于生后12~26wk,色素沉着形成大理石样、泼墨样、漩涡状等特征性图形,组织学检查示真皮嗜黑色素细胞浸润。IV期萎缩性色素减退期皮肤呈斑状萎缩,色素减少,萎缩部位皮肤无毛发。上述各期皮肤损害可重叠出现,但皮肤损害可随年龄的增长而缓解。本研究中10例患儿6例出生时即有皮疹,8例以皮疹首诊,9例有典型皮肤改变,这对于明确IP临床诊断有重要意义。对于临床上皮疹不典型、或无明确家族史的患儿应完善皮肤活检和NEMO基因检测以帮助明确诊断。Smahi等^[12]第1次发现NEMO基因突变直接参与IP形成,其中60%~80%

的IP可有NEMO基因共有序列NEMO Δ 4-10缺失。由于NEMO基因在中枢神经系统的表达量较高,因此IP患儿常有中枢神经系统受累,约有18%~32%的患儿可累及神经系统^[13],可伴有癫痫、精神运动发育落后、脑瘫等后遗症。本研究中有3例患儿头颅影像学检查提示异常,其中2例患儿存在神经系统症状,出生后均出现癫痫,且此2例患儿眼底提示视网膜脱离,均行玻璃体切割手术,是否提示存在神经系统症状IP患儿眼底视网膜病变相对较重,需要更多临床数据证实。因此对于新生儿IP患儿应尽早行头颅MRI检查,对于IP是否有脑损伤及脑损伤严重程度、其他系统病变预后及治疗均有重要的价值,其中扩散加权成像(DWI)具有一定特征性,呈弥漫性分布的点状、斑片状高信号,提示缺血性改变,较常规序列更早更准确显示脑损伤类型及部位。而对于首诊MRI正常的患儿后期也可能受累,故IP患儿若后期出现任何神经系统症状应及时复查MRI并予早期干预^[14]。

IP患儿眼部的临床表现多种多样,主要表现为视网膜异常,其次为斜视、晶状体病变、玻璃体病变、视神经萎缩等。60%的IP患者可出现视网膜血管异常、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)病变及视网膜脱离等病变^[1],其主要发病机制既往认为多由色素膜炎、血管炎引起血管发育异常,如血管迂曲、扩张、血管闭塞等,可出现无灌注区、视网膜新生血管、视网膜纤维增殖而导致牵拉性视网膜脱离;而RPE的改变可能与IP病变基础就是色素异常有关,可导致RPE、神经上皮层异常,最终导致视网膜发育不良及视网膜脱离^[1]。IP患儿出生后即可出现毛细血管迂曲扩张、出血,分支血管增多、动静脉血管异常吻合或血管襻样改变,周边视网膜无灌注,继发生新血管形成等视网膜血管异常,从而导致视网膜前纤维组织增生及晶状体后团块形成。42%的黑矇患儿眼病还可以进展为眼球癆^[6]。因此应早期对IP患儿进行眼底检查详细了解视网膜血管情况,FFA可明确视网膜异常血管、新

生血管渗漏及无灌注区视网膜,尤其周边部视网膜情况,有利于我们根据视网膜病变情况来决定治疗方式,也有助于随访时进一步了解眼底视网膜情况。

IP 的治疗主要是对症治疗,因为 IP 患儿的视网膜病变可以在任何一阶段停止,特征性视网膜病变改变可长期保持稳定,大部分眼底无灌注区不需要治疗^[1]。对于进展性的 IP 视网膜病变的患儿 FFA 提示视网膜大片无灌注区、新生血管形成荧光素渗漏,大多学者认为对无血管区进行视网膜光凝治疗的目的是减少 VEGF 释放,从而降低新生血管生成^[2],本研究对于这些患儿视网膜光凝治疗,但视网膜光凝主要针对周边部无血管区,且会增大视野缺损、屈光不正、视网膜脱离发生率等,因此对于大量异常血管吻合、新生血管荧光渗漏患儿,抗 VEGF 的应用减少了单纯视网膜光凝造成的视网膜结构破坏,还可促使周边视网膜继续血管化。国外有研究者 Ho 等^[15]报道,1 例 4 岁 IP 视网膜病变患儿经过多次重复玻璃体腔注射雷珠单抗及视网膜光凝,增生性视网膜病变控制并停止,并未出现全身不良反应,因此当单一视网膜光凝无法控制病变时,玻璃体腔注射雷珠单抗可作为一种辅助治疗方法。国内有研究者^[16]使用雷珠单抗有效地抑制了严重 IP 视网膜病变中的新生血管形成,一过后迅速消退且无复发,并且抗 VEGF 治疗可使后极部视网膜血管持续长至周边部视网膜,减少了视网膜光凝的范围,随访 12mo 无明显全身及局部副作用。王雪等^[2]通过对 5 例 IP 相关性视网膜病变患儿至少 4mo 以上的随访,初步证实了在 IP 相关性视网膜病变中抗 VEGF 治疗的有效性和安全性。因此对于本研究存在新生血管荧光渗漏、后极部大面积异常血管吻合患儿予玻璃体腔注射雷珠单抗联合视网膜光凝治疗,有效地促进了新生血管萎缩、异常血管消退,并减少了视网膜光凝范围。若初诊时后极部视网膜大面积异常血管,或复查时异常血管未完全消退,可适时再次行 FFA 检查了解视网膜血管及周边部视网膜情况,来决定再次行单纯视网膜光凝或玻璃体腔注药联合视网膜光凝。对于 B 超提示视网膜脱离的 IP 患儿,已行玻璃体切割手术治疗,1 例患儿视盘、黄斑牵拉变形,视功能受影响;另 1 例患儿晶状体后白色增殖膜,视网膜全脱离,治疗效果差,视网膜可能无法结构复位,即使视网膜结构复位、视功能受极大影响,严重影响患儿生活,甚至可能丧失视力。在此研究中随访 6mo 中未发现病例进展至 IP5 期,可能与 IP 患儿一出生特征性皮肤损害、患儿能及时就诊新生儿科、皮肤科并能至眼科行眼底检查及治疗相关,或亦与未长期随访相关。因此对于有明确 IP 家族史、特征性型皮损或 NEMO 基因检测阳性的患儿,应尽早进行眼底检查,及时发现眼部病

变,最大程度保护患儿视功能。

本研究初步证实了 FFA 可辅助 IP 相关性视网膜病变的治疗,对其治疗随访有指导意义,但对于各期病变的治疗及随访时何时选取 FFA 检查目前尚无统一标准,期待 IP 相关性视网膜病变的大样本的试验结果。

参考文献

- 1 彭婕,张琦,龙新纯,等.色素失禁症的眼部表现及治疗.中华眼底病杂志 2015;31(3):307-309
- 2 王雪,梁建宏.色素失禁症相关性视网膜病变 5 例的临床分析.中华眼科杂志 2019;55(4):294-301
- 3 Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch - Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30(1):53-59
- 4 Berlin AI, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(2):169-190
- 5 Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, et al. NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients. *J Dermatol* 2013;40(4):272-276
- 6 Peng J, Zhang Q, Long X, et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China. *Acta Ophthalmol* 2019;97(3):265-272
- 7 余洁婷,张国明,苏康进,等.早产儿视网膜病变注射雷珠单抗后荧光素眼底血管造影表现.眼科新进展 2015;35(12):1145-1148
- 8 中华医学会眼科学分会眼底病学组.我国视网膜病玻璃体腔注药质量控制标准.中华眼科杂志 2015;51(12):892-895
- 9 刘文.临床眼底病·外科卷.北京:人民卫生出版社 2014:406-407
- 10 Fusco F, Paciolla M, Conte MI, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:93
- 11 Greene-Roethke C. Incontinentia pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. *J Pediatr Health Care* 2017;31(6):e45-e52
- 12 Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000;405(6785):466-472
- 13 黄明霞,王冬,陈超,等.新生儿色素失禁症中枢神经系统受累的 MRI 表现.实用放射学杂志 2017;33(9):1424-1426
- 14 马秋红,何四平,金科,等.新生儿色素失禁症的脑部 MRI 表现.中国医学影像学杂志 2017;25(9):651-654
- 15 Ho M, Yip WWK, Chan VCK, et al. Successful treatment of refractory proliferative retinopathy of incontinentia pigmenti by intravitreal ranibizumab as adjunct therapy in a 4-year-old child. *Retin Cases Brief Rep* 2017;11(4):352-355
- 16 Ni Y, Huang X, Ruan L, et al. Intravitreal injection of ranibizumab in severe retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS* 2018 ;22(4):325-327