

## 色素失禁症相关性眼病诊疗研究进展

艾朝晖<sup>1,2</sup>, 张杰<sup>2</sup>

1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261042
2. 潍坊眼科医院 眼底病区, 山东 潍坊 261041

**摘要:**色素失禁症是一种罕见的主要表现为特征性皮肤损害的 X 染色体显性连锁遗传病, 多见于女性, 常并发眼部及中枢神经系统异常。色素失禁症相关性眼病主要表现为视网膜血管灌注异常和缺血性增殖, 也伴有白内障、斜视等非视网膜表现。色素失禁症相关性眼病早期检查、及时治疗及定期随访对于预防进展性、永久性视力丧失至关重要。本文就色素失禁症相关性眼病的发病机制、临床表现及分期、诊断标准、辅助检查及鉴别诊断、治疗及长期随访管理进行归纳总结。

**关键词:**色素失禁症; NEMO 基因; 视网膜血管异常; 抗 VEGF 治疗

**中图分类号:**R779.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)04-0166-09

**引用格式:**艾朝晖, 张杰. 色素失禁症相关性眼病诊疗研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(4):166-174. AI Zhao-hui, ZHANG Jie. Research progress in the diagnosis and treatment of incontinentia pigmenti-related eye diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(4):166-174.

### Research progress in the diagnosis and treatment of incontinentia pigmenti-related eye diseases

AI Zhaohui<sup>1,2</sup>, ZHANG Jie<sup>2</sup>

1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261042, Shandong, China
2. Department of Fundus Ward, Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong, China

**Abstract:** Incontinentia pigmenti is a rare X-linked genetic disease more commonly observed in women, presenting with characteristic skin lesions. Complications of this disease include ocular and central nervous system abnormalities. Incontinentia pigmenti-associated ophthalmopathy is characterized by abnormal retinal vascular perfusion and ischemic proliferation, as well as non-retinal manifestations such as cataracts and strabismus. Early examination, timely treatment, and regular follow-ups are essential in preventing progressive and permanent vision loss. This article summarizes the pathogenesis, clinical manifestations and stages, and diagnostic criteria of these diseases, as well as methods of auxiliary examination, differential diagnosis, treatment, and long-term follow-up management.

**Key words:** Incontinentia pigmenti; NEMO gene; Retinal vascular abnormalities; Anti-VEGF therapy

色素失禁症 (incontinentia pigmenti, IP), 又称 Block-Sulzberger 综合征, 是由 NEMO/IKBKG 基因突变引起的外胚层发育不良性疾病, 可影响皮肤、眼睛、牙齿、骨骼、中枢神经系统甚至肝脏等外周脏器<sup>[1]</sup>。该病发病率约为 1/143 000, 65%~75% 是散发病例, 25%~35% 是家族性病例, 男女比约为 1:37<sup>[2]</sup>。约有 35% IP 患者存在眼部并发症, 通常呈双眼不对称的视网膜或非视网膜表现<sup>[3-4]</sup>。近年来随着新生儿眼病诊疗的进步以及基因测序的新兴, 国内外已有较多的色素失禁症相关性眼病相关研究, 早期视网膜激光光凝和局部抗 VEGF 治疗逐步成为主流治疗方案, 但仍存在诸多风险。由于基因

突变表型多样, 对其系统化诊断分期及治疗仍缺乏探讨性总结。本文旨在探讨前沿的色素失禁症相关性眼病的发病机制、典型临床分期表现, 发掘辅助检查的最新进展, 有助于 IP 相关性眼病患儿的早期发现诊断、长期观察随访及有效的治疗, 避免眼部毁灭性并发症的产生。

### 1 发病机制

IP 通常由位于 Xq28 染色体的 NEMO/IKBKG 基因突变引起, 大多数突变在于 NEMO 基因外显子 4~10 区域的缺失, 也有单核苷酸替换、点突变和小的插入或删除。IKBKG 基因编码 NEMO 蛋白及

IKK- $\gamma$  调节亚基,是 NF- $\kappa$ B 蛋白激活所必需的。NF- $\kappa$ B 是多种生物活动的关键组成部分,包括细胞生长调节、抑制细胞凋亡以及免疫反应的重要路径。异常突变导致 NF- $\kappa$ B 功能的部分或完全丧失,激活肿瘤坏死因子  $\alpha$ ,导致细胞凋亡易感性增加,影响眼球及眼周神经肌肉组织的生长<sup>[5-7]</sup>。NF- $\kappa$ B 代谢异常也可通过炎症通路介导引起血管阻塞和缺血,从而干扰皮肤、神经系统及眼睛的局部代谢。发生于视网膜血管中的缺血缺氧可导致异常血管化及新生血管的产生,促进各类视网膜并发症的产生。此外,如果 NF- $\kappa$ B 丧失正常活性,内皮细胞将过表达趋化因子 eotaxin,从而导致募集的嗜酸性粒细胞过度积累,引起视网膜血管周围炎症和内皮细胞变性,进一步导致视网膜血管功能障碍<sup>[8-9]</sup>。IKBKG 基因缺失与肿瘤间存在的分子联系也与 NF $\kappa$ B 相关,如视网膜母细胞瘤<sup>[10]</sup>。IP 患儿存活归因于选择性倾斜的 X 染色体失活,而这种缺失在男性中是致命的。存活的男性患者通常用三种机制来解释:47,XXY 核型(Klinefelter 综合征)、体细胞镶嵌现象和畸形等位基因突变。有研究显示男性患儿眼部并发症的发生率更高,但目前并未有显著的基因学证据<sup>[11-12]</sup>。

## 2 临床表现

IP 皮肤损害发生于 99% 的患者中,通常于成年后自行消退,任何表现出沿 Blaschko 线皮损的疾病都可能与之相混淆。与皮肤损害独立或相关的牙齿、毛发、神经系统异常同样值得关注,尤其是眼部病变。眼部损害通常发生于出生后第一年,最常发生于视网膜,也可见于眼表及眼附属器,应终生关注。IP 患者眼部临床表型是高度可变且并不唯一,即使是在同一家族成员之间和同一个人的眼睛之间<sup>[4]</sup>。Minic 等<sup>[13]</sup>分析了 1906—2010 年间累计 1 227 例 IP 患者,有 449 例(36.5%)发现有眼部症状,平均每个患者有着 2.16 种眼部异常,虽然大多数眼部改变并不会明显影响视力,但仍有 10% 的患者遭受了严重的视力丧失。

### 2.1 皮肤表现

特征性的皮肤表现是 IP 患者最早被发现的体征,对于眼部疾病的诊断有重要参考意义。但目前没有证据显示皮肤病变进展与眼部损害程度相关。皮损通常出现于出生后最初几周,在婴儿期和儿童早期发生变化<sup>[14]</sup>。一般有 4 个相互重叠的阶段,Ⅰ期:囊泡期(出生后数周至 4 个月),表现为红斑水泡性皮疹,易与先天性单纯疱疹、水痘、急性细菌感染易混淆;Ⅱ期:疣状皮疹期(出生后数月),常出

现角化过度的疣状丘疹和斑块;Ⅲ期:色素沉着期(出生后数月至成年),进展为螺旋状色素沉着,一般作为 IP 的标志阶段,常与线性和漩涡状痣样黑色素沉着病相鉴别;Ⅳ期:色素减退期(青春后期),标志性的改变为色素减退的线条和缺失的皮肤附属物。Ⅳ期患者皮肤异常在肤色较浅女性中已不显著,即使色素减退似乎是永久性的,52% 的患者在成年后才被诊断为 IP。应注意与 Ito 低黑素病、白癜风、炎症后色素减退区分<sup>[15]</sup>。

### 2.2 视网膜表现

IP 相关视网膜病变主要为血管性异常,通常出现于出生后第一年,可表现为一系列进展性改变。早期最典型的视网膜表现是周边无血管性视网膜,也可发生末梢血管迂曲、扩张、血管分流和异常吻合。在较轻的疾病谱系中,患者周边视网膜未完全血管化或轻微的周边无灌注损害,并不会产生明显视力损害。然而与早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)类似,未血管化区视网膜进行性缺氧所致的纤维血管收缩可能引起更大范围侵袭性视网膜改变。Nakao 等<sup>[16]</sup>将增殖前视网膜病变定义为类阈值前 ROP,侵袭性视网膜病变定义为类急性后部型早产儿视网膜病变。在较严重的病例中,可发生视网膜动脉阻塞、永存性胚胎血管以及大面积视网膜缺血及出血。缺血性视网膜病变进一步诱发异常新生血管产生,导致视网膜前纤维增殖,从而引起牵拉性视网膜脱离<sup>[17]</sup>。7%~23% 的患者由于视网膜血管异常和视网膜脱离,通常会引起至少一只眼失明<sup>[18]</sup>。

非血管性视网膜病变包括黄斑中心凹发育异常、萎缩和色素上皮层异常。目前没有直接基因学证据显示 IKBKG 基因突变直接干扰神经外胚叶的分化,引起黄斑区视网膜结构性、功能性缺失及损害。黄斑中心凹异常通常被认为是微血管病变的继发性改变。虽然血管闭塞主要发生在周围视网膜,但有研究发现黄斑血流密度也可能随之降低。与糖尿病视网膜病变、ROP 相似,IP 患者黄斑区视网膜微血管异常、血管闭塞及重塑,导致发育过程中的中心凹发育不全、浅表毛细血管丛异常及外丛状层结构异常<sup>[19]</sup>。Basilius 等<sup>[20]</sup>发现 IP 患者通常有视网膜内层紊乱和变薄,表现为黄斑中心凹与旁中心凹的比例增加,对视力有显著影响。由于黄斑区的发育直至出生后 4 个月才完成,新生儿时期未及时治疗的黄斑中心凹出血和黄斑囊样水肿可能对中心凹发育产生影响,严重者可导致铁毒性神经纤维层萎缩<sup>[21]</sup>。视网膜长期缺血性改变也可引起色素斑样

改变,但周边视网膜一般并无通透性改变及功能性损害<sup>[22]</sup>。部分病例可出现原发疾病相关的先天性色素分布紊乱,表现为色素上皮层(retinal pigment epithelial, RPE)出现沿 Blaschko 线性分布的色素沉着或减退,甚至出现类白化病眼底,但黄斑区椭圆体带连续性中断的案例较少报道,黄斑中心凹萎缩的机制值得进一步探究。

### 2.3 视网膜病变分级分期

IP 相关视网膜病变尚无统一分级分期共识,病变进展可停留于任一阶段。为规范指导诊疗方案, Holmström 等<sup>[23]</sup> 早期以有无血管性异常及严重视网膜并发症为界,将视网膜改变划分为 3 级,1 级:视网膜色素上皮轻微、非特异性缺陷,如 RPE 层散在斑点、色素沉着、色素脱失减退,不会明显影响视力发育;2 级:血管网异常改变,出现血管化或非血管化嵴,但该分级不易判定病变进展性,有或无视网膜血管增殖牵拉均处于该分级;3 级:进行性的视网膜脱离,视网膜前膜的产生或视网膜下肿物的进展性改变。该分级病变通常呈侵袭性,需尽早手术治疗。

越来越多的研究应用 FFA 辅助以行规范化系统化治疗。Peng 等<sup>[24]</sup> 根据病变侵袭性及严重程度,在近年的研究中进一步细化了分期,1 期:单纯视网膜色素减退或色素沉着;2 期:视网膜血管分支增加,吻合异常,血管网异常,部分病例可长期停滞于该期;3 期:周边部视网膜大范围缺血和异常新生血管增生,视网膜增殖及继发的玻璃体视网膜界面异常,继发性黄斑裂孔、黄斑前膜的产生;4a 期:部分视网膜脱离、类 Norrie 病视网膜下肿物;4b 期:严重的全周视网膜脱离,可致视力完全丧失;5 期:病变的终末阶段,少数患者可继发新生血管性青光眼,未经治疗广泛的眼内出血及长期视网膜脱离甚至会导致眼球癆,影响眼部外观。

### 2.4 非视网膜表现

非视网膜表现在约 20% 的 IP 眼部疾病患者中发生,斜视(33%)和视神经萎缩是最常见的表现,也有白内障、葡萄膜炎、上皮性和间质性角膜炎、结膜色素异常、虹膜发育不全、小眼球等症状,通常继发于局部血管、神经组织发育性、代谢性异常<sup>[25]</sup>。眼球震颤能经由神经系统病变如胼胝体发育不全、癫痫发作等因素诱发<sup>[26-27]</sup>。近年有学者发现视网膜母细胞瘤等基因性免疫性肿瘤与 IP 有潜在联系,可表现为晶状体混浊、角膜白斑等典型症状<sup>[10]</sup>。局部受累严重的眼球常伴有整体性的发育迟滞, Peng 等<sup>[24]</sup> 发现 24 例双眼不对称病变患者较好眼的平均眼轴明显长于对侧眼。但目前尚缺大样本研究证

实。与皮肤及视网膜色素异常分布相似,IP 患者可发生特征性的轮状角膜病变,同样延 Blaschko 线分布,这一现象提示了眼前后节病变间可能同样存在表型相关性。

### 2.5 其他全身表现

IP 患者特征性的皮肤及眼部表现通常与其他神经外胚层组织的异常同时发生,如牙齿、中枢神经系统、骨骼、毛发、乳腺异常。牙齿异常是皮肤外表现中最常见的特征,可表现为锥形牙、缺牙发育和延迟萌牙<sup>[28]</sup>。近 50% 的 IP 患者有轻微的毛发异常特征,与毛囊皮脂腺损害有关。脱发是 IP 中常见的毛发异常,特别是在头顶出现水泡或疣状病变之后,也有眉毛和睫毛异常<sup>[29]</sup>。外周损伤大多预后较为稳定,但伴有中枢神经系统损害若未行早期处理,会终身影响生活质量,精神运动发育迟缓和癫痫发作是中枢神经系统最常见的表现。眼部损害可能与中枢神经系统症状存在显著联系, Danford 等<sup>[30]</sup> 的一项研究显示,中枢神经系统疾病患者的视网膜严重程度显著高与其他疾病,视网膜与脑血管疾病的严重程度可能存在正相关。指甲异常通常发生于皮肤损害出现 20 年后,是 IP 患者重要远期表现,如轻度甲床营养不良或脆性指甲。近年来有学者发现 IP 患者可出现心肺功能障碍,如房间隔缺损、三尖瓣功能不全、心室肌内膜纤维化和肺动脉高压等。Danescu 等<sup>[31]</sup> 发现 IKBKG 突变在胆道稳态中发挥核心作用,胆道血管发育异常导致肝导管畸形重塑为异常扩张的胆管,导致肝内胆汁淤积<sup>[32]</sup>。这些外周脏器异常障碍可能是由心脏、肝脏中微血管损伤所致的内皮改变而引起。

## 3 诊断及鉴别诊断

### 3.1 IP 诊断标准

IP 相关性眼病的诊断主要依赖于原发性病变的确诊。Landy 等<sup>[33]</sup> 建立了 IP 诊断的临床标准,并于后续进行了更新,成为欧洲色素失禁症诊断共识<sup>[34]</sup>。主要指标包括 4 个时期的典型皮肤损害、3 或 4 期头顶瘢痕性脱发、牙齿发育不全、形态异常及延迟出牙及 IKBKG 基因的周期性重排。次要指标包括全血嗜酸性粒细胞增多、脱发或羊毛发、指甲点状凹陷或增厚、乳腺/乳头受累、视网膜周边新生血管形成。皮肤组织学活检异常也作为重要的次要指标,如嗜酸性海绵状变性、角化过度、黑色素失禁及角质形成细胞凋亡。在无家族史的情况下,一个主要标准可以诊断 IP。若存在家族性可能,一个次要标准也可满足诊断。然而 Minic 等<sup>[35]</sup> 的研究则更加谨慎,他

们认为遗传学指标可能更加重要。同时,考虑到高发病率,应更广泛的纳入眼部(非视网膜)异常、中枢神经系统异常、男性胎儿流产史作为次要指标。当发现典型的 IKBKG 突变时,任何单一的指标都可诊断 IP。若无 IKBKG 基因突变,散发性 IP 需要两个或以上的主要指标或一个主要指标加一个次要指标来诊断。如果一级女性亲属确诊 IP,任何单一的主要指标或至少两个次要指标都可确诊 IP。与 Landy 等<sup>[33]</sup>的诊断标准相比,Minić 等<sup>[35]</sup>明显提高了基因测序的优先级,并将家族性 IP 病史或 IKBKG 基因突变作为先置条件。

### 3.2 辅助检查 FFA 及 OCTA

IP 视网膜表现早期发生于周边,由于存在迅速进展为牵拉性视网膜脱离的可能(出生后 1~2 周),所有疑似 IP 的婴儿都应尽快进行眼底筛查,以确定周边血管变化<sup>[36]</sup>。但常规的眼部广域成像无法显微识别血管异常,目前临床上常使用荧光素血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)和光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)协助判断病变严重程度并给予诊疗指导。FFA 可以用于识别无血管视网膜灌注的区域,早期发现视网膜缺血及新生血管异常。有学者建议所有疑似 IP 的患者使用 FFA 早期分期诊断<sup>[37]</sup>。近年来 RetCam 130° 宽视角透镜开始应用于临床,可实时显示眼底情况及 FFA 图像,减少了对患儿配合度的要求,避免了部分重复检查不利影响<sup>[38]</sup>。然而 FFA 作为一种侵入性检查,存在麻醉及其他风险,同时无法对黄斑区细微血管结构有效判别。

OCTA 是一种无创成像方法,可进一步完成视网膜和脉络膜血管的可视化。Kunkler 等<sup>[39]</sup>认为 OCTA 高分辨率可细微显示黄斑血管异常,能够观察黄斑区血流密度降低、无灌注和视网膜变薄。但受限于成像范围,仍需 FFA 辅助周边视网膜血管检查。有研究显示,OCTA 检测到的黄斑区微血管改变的眼睛,FFA 均检测到周边无灌注的改变。通过 OCTA,Basilus 等<sup>[20]</sup>发现中心凹新生血管可能起源于血管内皮生长因子,与毛细血管无灌注区域相关。OCTA 通过测量连续图像中 OCT 信号的变化来检测血流,然而目前尚无仰卧位 OCTA,婴幼儿检查难度较高。Kim 等<sup>[40]</sup>使用广角接触镜联合手持式 OCTA,可增大视野减少伪影的影响,清晰稳定地反映黄斑状态,为 OCTA 应用于新生儿眼病提供了新思路。

### 3.3 分子学检查

所有 IP 患者都必须对其母亲进行彻底检查,外

周组织如皮肤、血液、唾液、父亲精液取样基因测序已广泛应用于 IP 辅助判别<sup>[3]</sup>。PCR 检测第 4~10 外显子的基因组缺失是 IKBKG 变异筛查的金标准,可检测 70% 的 IP 病例<sup>[41]</sup>。如果疑似病例未检测到 4~10 外显子缺失,Sanger 测序可筛选 IKBKG 编码区的点突变和插入/缺失,提高了 9% 的诊断敏感性<sup>[42]</sup>。此外,qPCR 可用于检测除 4~10 外显子缺失外的更大的排列<sup>[43]</sup>。男性患儿因异常的基因型及镶嵌现象,应多组织、多样本分析,排除低水平镶嵌现象。新一代全外显子测序技术(NGS/WES)的进一步优化 IKBKG 突变筛选,可有效补充传统检测方法的遗漏,进一步提高诊断敏感性<sup>[44]</sup>。Kawai 等<sup>[45]</sup>报道了一例患儿父亲的外周血白细胞中发现了一个低水平的镶嵌缺失,表明了一种罕见的 IP 的父女传播谱系,提示父系多位点基因测序的必要性。不局限于传统的由果溯因,有家族 IP 史,可通过妊娠早期绒毛膜取样基因检测进行产前诊断,帮助异常患儿尤其是男性胎儿终止妊娠<sup>[3]</sup>。

### 3.4 其他检查

1 期皮肤病变嗜酸性海绵变性是 IP 的重要组织学病理学诊断指标。然而临床常用的环钻活检仍存在创伤较大、愈合时间长等缺点。作为一种廉价、快速、简单和可重复的细胞学检测诊断工具,Durdu 等<sup>[46]</sup>将 Tzanck 涂片检查应用于皮肤病变的检测中,辅助区分 IP 和类似的新生儿囊泡性皮肤病。在 Tzanck 涂片中检出嗜酸性粒细胞、生黑色素细胞、蝌蚪细胞提示 IP 可能,但其假阳性率高,尚未经多样本检验。有研究发现视网膜电图可辅助黄斑区视网膜损害的诊断。Cunha 等<sup>[47]</sup>报道一例 IP 患儿,OCTA 显示浅表毛细血管丛中心凹和旁中心凹周围血流减少,局灶性血管密度降低,视网膜电图电负性暗适应 3.0 可见低于基线的 b 波,提示视网膜内功能障碍,为微血管破坏促进视网膜内缺血损害提供了佐证。眼部异常与中枢神经系统密切相关,出生后的颅脑 MRI 及脑电图已成为色素失禁症患儿不可或缺的检查。IP 患儿 MRI 可显示脑室周围白质软化,常伴有胶质细胞改变和空化、基底节损伤和弥漫性出血性坏死<sup>[48]</sup>。虽然在大多数病例中,脑电图异常并无 IP 的特异性模式改变,但仍可作为癫痫发作的重要监测手段。

### 3.5 鉴别诊断

色素失禁症相关性视网膜病变与 ROP、家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreo-retinopathy, FEVR)相类似,均可因进行性的视网膜血管增殖造成毁灭性的眼底损害。尤其是血管化进

程与 ROP 患儿高度相似,严重者会产生类急性早产儿视网膜病变症状<sup>[49]</sup>。对于周边视网膜血管无灌注、新生血管产生、继发婴幼儿型视网膜脱离的患儿,应高度关注皮肤及毛发牙齿改变,并评估流产史、早产史及吸氧史,以期对三者进行鉴别。然而如果患儿是男性,且有着典型的非视网膜发育异常,如角膜白斑、晶状体异常、小眼球,并伴随着 IP 相似的神精神经系统症状和智力发育迟缓,则应考虑与 Norrie 综合征相鉴别,作为一种定位于 Xp11.4 染色体的进展性眼部及神经系统疾病,Norrie 综合征并无家族史,且 30% 患儿会存在进行性的感音性耳聋<sup>[50]</sup>。

## 4 治疗

IP 并发的非视网膜疾病通常对症治疗。累及视轴区的先天性白内障可行早期手术治疗。眼球震颤、斜视、弱视等症状可行相关训练或手术矫正,非威胁视力的角膜病变及虹膜发育不全通常无需治疗。部分斜视是视网膜病变的后发性改变,如黄斑旁中心注视,视网膜异常的及时控制可以预防或改善斜视的发展<sup>[22]</sup>。早期的视网膜色素上皮异常通常不会影响视力,无需干预。但涉及周边血管进展性病变更通常须行视网膜激光光凝、抗 VEGF 甚至玻璃体切除手术治疗,以防进展为不可逆性视网膜损害。

### 4.1 视网膜激光光凝治疗

上世纪 90 年代视网膜消融术开始应用于 IP 视网膜血管异常的治疗。考虑到眼底病变进展与早产儿视网膜病变相似,长期无血管的视网膜有较高风险诱发玻璃体视网膜界面异常,导致周边视网膜格子样变性、萎缩。故对于 2 期及以上的 IP 经验性的应用视网膜激光光凝治疗,以期进行早期眼底异常的防治<sup>[51]</sup>。单纯周边无灌注区视网膜激光光凝远期预后良好。蒋姣姣等<sup>[37]</sup>认为 2 期视网膜病变的 IP 患者早期预防性行单纯视网膜激光光凝治疗,术后 6 个月未见新生血管形成,视网膜平复,无异常并发症产生。Nakao 等<sup>[16]</sup>报告了 3 例 IP 婴儿在出生后出现严重的视网膜病变伴有广泛的新生血管形成和中心凹异常,早期行密集的视网膜激光光凝,预后良好,视网膜病变在 3 个月内保持稳定,且无纤维血管增生。FFA 成像下的增殖前激光治疗对于避免严重的纤维血管增殖导致视网膜脱离至关重要。然而全周视网膜激光光凝会导致大面积的视野缺损,非侵袭性视网膜病变是否需要积极的激光治疗存在争议。Chen 等<sup>[36]</sup>发现激光或冷冻治疗可能导致纤维血管组织收缩,产生严重并发症。4 例接受预防性激光治疗的患者中有 3 例出现了继发的牵引性脱

离。激光光凝或冷冻治疗非灌注视网膜可能仅适用于连续随访时显示新生血管进展、玻璃体牵引或玻璃体出血的 3 期及以上患者。Michel 等<sup>[52]</sup>认为这可能与早期孤立的视网膜缺血阶段未行及时治疗有关。延伸到黄斑附近的无血管视网膜应用强激光治疗,也可导致视网膜层变薄和变性。视网膜激光光凝治疗的理想时机、合理范围和模式仍需要大量研究进一步阐释。

### 4.2 抗 VEGF 治疗

NF- $\kappa$ B 是血管内皮生长因子受体接收信息转导系统的环节之一,信息传递的干扰也可能改变视网膜血管化。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可特异性阻断异常新生血管,对视网膜各层组织结构无异常损害。鉴于与早产儿视网膜病变的共同特征,当单纯全视网膜激光治疗失败时,玻璃体内抗 VEGF 治疗被用于色素失禁症引起的增殖性视网膜病变的辅助治疗,预防破坏性并发症<sup>[53]</sup>。Cernichiaro 等<sup>[54]</sup>发现玻璃体内注射 0.625 mg/0.05 mL 贝伐珠单抗作为色素失禁合并视网膜不完全血管化的辅助治疗有益。反复多次注射成人剂量抗 VEGF 药物(0.5 mg)及视网膜激光光凝治疗似乎没有明显的眼部血管或全身并发症。然而婴儿 IP 存在脑血管参与,考虑到血-视网膜屏障的不成熟,在采用不同的剂量和注射方案时,必须谨慎防止严重脑血管疾病的诱发,特别是在儿童病例中。目前对玻璃体腔注射抗 VEGF 药物剂量仍持保守态度<sup>[52]</sup>。Ni 等<sup>[55]</sup>发现 0.025 mg 雷珠单抗治疗后的 4 只眼睛进一步血管化至周围视网膜,避免了消融治疗的一些晚期并发症。蒋姣姣等<sup>[32]</sup>应用雷珠单抗 0.025 mg 治疗 3 期视网膜血管病变,异常血管消退,术后 6 个月未见新生血管产生。考虑到 IP 患儿眼部表现的异质性,相同程度的患者使用相同剂量的玻璃体内注射抗 VEGF 的反应可能有很大的差异,若没有新生血管或无灌注的进展,早期单一抗 VEGF 治疗可能不是患者的最佳选择。Liang 等<sup>[56]</sup>发现一例注射康柏西普后视网膜缺血恶化,棉絮斑产生,可能是 VEGF 代偿性上调引起的,进一步治疗后病变消失。Kunzmann 等<sup>[57]</sup>报道了一例色素失禁婴儿玻璃体腔注射贝伐珠单抗后并发坏死性小肠结肠炎的案例,提示我们抗 VEGF 药物有可能对全身代谢产生影响,半衰期等相关因素可能需要纳入抗 VEGF 药物适用范围的考虑,尤其是在 IP 这种累及全身多系统疾病中。ROP 的治疗经验发现抗 VEGF 药物导致眼前段发育异常,对屈光的发展产生不利影响,需进行长期的

视功能及发育随访,以监测患儿视力发育。

### 4.3 手术及其他治疗

若出现 3 期视网膜前膜或玻璃体出血的情况,经睫状体平坦部玻璃体切除术可降低由增殖性纤维血管引起的视网膜脱离风险,并预防弱视的发展。继发性黄斑裂孔及抗 VEGF 无效的大量异常增殖也需要尽早行手术治疗。4a 期 IP 患者玻璃体切除手术联合激光治疗是治疗早期视网膜脱离的有效方法,术后应常规随访,并视情况进行抗 VEGF 治疗、补充视网膜激光光凝治疗。近年来有学者尝试使用巩膜扣带手术治疗 IP 并发视网膜脱离患儿,随访 5 个月时视网膜复位理想<sup>[58]</sup>。然而 IP 患儿双眼视网膜病变进展通常不同步,Cai 等<sup>[14]</sup>报道了 1 例双眼先后视网膜脱离的 IP 患儿,提示一眼出现视网膜异常的患者,应在治疗的同时更多地注意另眼潜在的异常变化。糖皮质激素对基因转录有多种影响,可能通过降低肿瘤坏死因子的活性减少细胞凋亡,有学者发现高剂量糖皮质激素治疗新生儿脑病和皮肤病有益,应用糖皮质激素患儿眼底检查显示正常的视盘和黄斑,没有发生外周缺血或新生血管<sup>[7]</sup>。Oranges 等<sup>[59]</sup>研究发现普萘洛尔通过阻断  $\beta_2$  受体抑制 VEGF 可能有效治疗 ROP 及色素失禁症。在 5 周以上的婴儿中通常是安全的,然而给药方式及具体剂量仍需大样本研究。内皮靶向基因治疗可提高血-脑脊液屏障的完整性,延迟了癫痫发作,并减少了癫痫发作频率,未来可能应用于眼部病变的诊治<sup>[60]</sup>。

## 5 随访管理

IP 患者的视网膜病变可随时停滞于任一阶段且保持相对稳定,并可能于生长期或成年后因外界因素感染复发<sup>[18,61]</sup>。每一期病变为预防失明的需要治疗的次数尚无明确共识,因此需要密切的眼底随访。Castillo 等<sup>[62]</sup>认为初次眼底检查结果正常的患者可于发现疾病后 1、2、3、6、12、18、24 个月密切随访,行 FFA 辅助的眼底检查,然后每年随访。异常病患行抗 VEGF 或激光治疗后 15、30、45 d 以及 2、3 个月更应密切关注视网膜血管改变,以期进一步及时治疗。考虑到视网膜脱离的终身风险,无灌注或增殖性视网膜病变的患者应在整个成年期进行监测。IP 患者双眼进展通常不对称且先后发病,抗 VEGF 治疗及视网膜消融治疗可能导致眼轴及屈光发育异常,故需要在生长发育期更密切的监测评估双眼各项指征。局部病变可能通过联合效应发展为自身免疫性、炎症性疾病和肿瘤,通过复合免疫失调机制,IP 患者潜在的其他遗传疾病可能会由于放大

的血管炎样改变,加重眼部疾患。应密切注意全身症状尤其是皮肤改变和中枢神经系统病变,从而早期应对眼底进展。

## 6 展望

由于 IP 的罕见性和多种表型,隐匿性眼底疾病未及时治疗曾经常导致不可逆的视力损害。然而随着诊断标准的逐渐确立、规范,相关组织学检查、IK-BKG 基因测序也可辅助眼部病变精准诊断。在新生儿眼底筛查进一步普及的大环境下,Retcam 辅助的 FFA 及 OCTA 检查的引入可更精确显示黄斑区及周边部视网膜异常损害,有利于进一步明确病变分期,选择合理的长期随访及治疗方案,如视网膜激光光凝治疗抗 VEGF 治疗、或玻璃体视网膜手术治疗。然而 IP 作为一种基因性免疫性遗传病,安全的、精细化剂量的抗 VEGF 治疗和更恰当时机的视网膜激光光凝治疗方案有待进一步完善。目前已出现基因靶向治疗及免疫抑制治疗相关研究。我们期待诞生更加先进精准的辅助检查手段和更加有效安全的治疗方式,为广大色素失禁症相关性眼病患儿带来福音。

## 参考文献:

- [1] Nirmalasari DA, Tabri F, Wasposito N, et al. Incontinentia pigmenti/Bloch-Sulzberger syndrome: a case report [J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2022, 31(1): 39-41
- [2] Wang R, Lara-Corrales I, Kannu P, et al. Unraveling incontinentia pigmenti: a comparison of phenotype and genotype variants[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(5): 1142-1149. doi:10.1016/j.jaad.2019.01.093
- [3] Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, et al. Analysis of IK-BKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism[J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(2): 205-214. doi:10.1038/s10038-020-00836-3
- [4] Dubois P, Chapron T, Affortit-Demoge A, et al. Incontinentia Pigmenti: Homozygous twins with asymmetric ocular involvement [J]. *J Français D&#39;ophtalmologie*, 2020, 43(8): e289-e292. doi:10.1016/j.jfo.2019.12.016
- [5] Baldini L, Di Sabatino F, Bodrero E, et al. *NeMO* mutations: a rare cause of monogenic Behçet-like disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(3): e92-e94. doi:10.1093/rheumatology/keaa505
- [6] Wolf DS, Golden WC, Hoover-Fong J, et al. High-dose glucocorticoid therapy in the management of seizures in neonatal incontinentia pigmenti: a case report[J]. *J Child*

- Neurol, 2015, 30 (1): 100-106. doi: 10.1177/0883073813517509
- [7] Vázquez Gómez F, Díaz Ruiz L, Bergón Sendín E, et al. Terapia láser en afectación ocular tras el diagnóstico de incontinencia pigmenti en una niña [Laser therapy in ocular involvement after diagnosis of incontinencia pigmenti in a child] [J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(3): 252-256. doi: 10.5546/aap.2019.e252
- [8] Kim HY, Song HB, Kim KH, et al. Importance of extra-cutaneous organ involvement in determining the clinical severity and prognosis of incontinencia pigmenti caused by mutations in the IKBKG gene [J]. Exp Dermatol, 2021, 30(5): 676-683. doi: 10.1111/exd.14313
- [9] Hübner S, Schwieger-Briel A, Technau-Hafsi K, et al. Phenotypic and genetic spectrum of incontinencia pigmenti—a large case series [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2022, 20 (1): 35-43. doi: 10.1111/ddg.14638
- [10] Tandon S, Prasad M, Vora T, et al. A rare association of retinoblastoma with incontinencia pigmenti [J]. J Pediatr Hematol, 2020, 42(5): 372-374. doi: 10.1097/mph.0000000000001797
- [11] Matsuzaki Y, Rokunohe A, Minakawa S, et al. Incontinencia pigmenti in a male (XY) infant with long-term follow up over 8 years [J]. J Dermatol, 2018, 45(1): 100-103. doi: 10.1111/1346-8138.14002
- [12] Pescatore A, Spinosa E, Casale C, et al. Human genetic diseases linked to the absence of NEMO: an obligatory somatic mosaic disorder in male [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1179. doi: 10.3390/ijms23031179
- [13] Minic S, Obradovic M, Kovacevic I, et al. Ocular anomalies in incontinencia pigmenti: literature review and meta-analysis [J]. Srp Arh Celok Lek, 2010, 138(7/8): 408-413. doi: 10.2298/sarh1008408m
- [14] Moro R, Fabiano A, Calzavara-Pinton P, et al. Incontinencia pigmenti associated with aplasia cutis congenita in a newborn male with klinefelter syndrome: is the severity of neurological involvement linked to skin manifestations? [J]. Dermatol Ther, 2020, 10(1): 213-220. doi: 10.1007/s13555-019-00336-z
- [15] Minic S, Dobrosavljevic D, Lalosevic J, et al. Dermatoscopy in the diagnostics of incontinencia pigmenti skin lesions [J]. Dermatol Pract Concept, 2022; e2022130. doi: 10.5826/dpc.1203a130
- [16] Nakao S, Nishina S, Tanaka S, et al. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinencia pigmenti [J]. Jpn J Ophthalmol, 2020, 64 (6): 613-620. doi: 10.1007/s10384-020-00768-7
- [17] Siddharth M, Zia C. Persistent hyperplastic primary vitreous in a child with incontinencia pigmenti and infantile spasms [J]. Oman J Ophthalmol, 2022, 15 (3): 363-365. doi: 10.4103/OJO.OJO\_194\_21
- [18] Cai YR, Liang Y, Zhong X. Late contralateral recurrence of retinal detachment in incontinencia pigmenti: a case report [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(13): 4171-4176. doi: 10.12998/wjcc.v10.i13.4171
- [19] Chen PY, Kang EYC, Chen KJ, et al. Foveal hypoplasia and characteristics of optical components in patients with familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity [J]. Sci Rep, 2022, 12: 7694. doi: 10.1038/s41598-022-11455-7
- [20] Basilius J, Young MP, Michaelis TC, et al. Structural abnormalities of the inner macula in incontinencia pigmenti [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133 (9): 1067-1072. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1700
- [21] Carden SM, Chakrabarti R, Jao K, et al. Cystoid macular oedema in a pre-term infant associated with loss and recovery of vision [J]. Clin Exp Optom, 2021, 104(2): 247-249. doi: 10.1111/cxo.13116
- [22] Islam YFK, Khurshid SG. Incontinencia pigmenti and the eye [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2022, 33(6): 525-531. doi: 10.1097/ICU.0000000000000863
- [23] Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinencia pigmenti [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2000, 78 (3): 348-353. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078003348.x
- [24] Peng J, Zhang Q, Long XC, et al. Incontinencia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinencia pigmenti patients in China [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 265-272. doi: 10.1111/aos.13781
- [25] Dwiyanara RF, Banjarnahor ID, Diana IA, et al. Retinal neovascularization in two patients with incontinencia pigmenti [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022, 15: 803-808. doi: 10.2147/ccid.s363179
- [26] Sharawat IK, Panda PK. Epileptic spasms in an infant with incontinencia pigmenti: report of a rare case with brief review of the literature [J]. J Neurosci Rural Pract, 2020, 11: 325-328. doi: 10.1055/s-0040-1709246
- [27] Minić S, Cerovac N, Novaković I, et al. The impact of the IKBKG gene on the appearance of the corpus callosum abnormalities in incontinencia pigmenti [J]. Diagnostics, 2023, 13 (7): 1300. doi: 10.3390/diagnostics13071300
- [28] Scheuerle AE. Incontinencia pigmenti in adults [J]. Am J Med Genet, 2019; ajmg.a.61205. doi: 10.1002/ajmg.a.61205
- [29] Yadlapati S, Tripathy K. Incontinencia pigmenti (bloch-sulzberger syndrome) [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [30] Danford ID, Scruggs BA, Capone A, et al. The preva-

- lence of retinal disease and associated CNS disease in young patients with incontinentia pigmenti[J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(12): 1113-1121. doi:10.1016/j.oret.2022.05.032
- [31] Danescu S, Has C, Baican C, et al. A novel IKBKG mutation in a patient with incontinentia pigmenti and features of hepatic ciliopathy [J]. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(4): e262-e265. doi:10.1111/ajd.12805
- [32] Onnis G, Diociaiuti A, Zangari P, et al. Cardiopulmonary anomalies in incontinentia pigmenti patients[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(1): 40-45. doi:10.1111/ijd.13835
- [33] Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-sulzberger syndrome) [J]. *J Med Genet*, 1993, 30(1): 53-59. doi:10.1136/jmg.30.1.53
- [34] 丁颖, 石晨龙, 陶丛敏, 等. 欧洲色素失禁症患者的诊断和实践管理共识解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10): 1117-1121. doi: 10.7507/1672-2531.202105183  
DING Yin, SHI Chenlong, TAO Congmin, et al. Interpretation of European consensus for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(10): 1117-1121. doi: 10.7507/1672-2531.202105183
- [35] Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update [J]. *Clin Genet*, 2014, 85(6): 536-542. doi:10.1111/cge.12223
- [36] Chen CJ, Han IC, Tian J, et al. Extended follow-up of treated and untreated retinopathy in incontinentia pigmenti[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(5): 542. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.22
- [37] 蒋姣姣, 张琦, 丁芝祥, 等. 色素失禁症患者的眼底表现及治疗[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(3): 561-566. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.39  
JIANG Jiaojiao, ZHANG Qi, DING Zhixiang, et al. Fundus manifestations and treatment of pigment incontinence [J]. *International Eye Science*, 2021, 21(3): 561-566. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.39
- [38] Temkar S, Azad S, Chawla R, et al. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in pediatric retinal vascular diseases [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(6): 788. doi:10.4103/ijo.ijo\_1688\_18
- [39] Kunkler AL, Patel NA, Russell JF, et al. Intraoperative OCT angiography in children with incontinentia pigmenti [J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(4): 330-332. doi:10.1016/j.oret.2022.01.001
- [40] Kim SJ, Yang J, Liu G, et al. Optical coherence tomography angiography and ultra-widefield optical coherence tomography in a child with incontinentia pigmenti [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49(4): 273-275. doi: 10.3928/23258160-20180329-11
- [41] Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, et al. Multidisciplinary consensus recommendations from a European network for the diagnosis and practical management of patients with incontinentia pigmenti [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(7): 1415-1424. doi: 10.1111/jdv.16403
- [42] Schmid K, Dohmen H, Ritschel N, et al. SangeR: the high-throughput Sanger sequencing analysis pipeline [J]. *Bioinform Adv*, 2022, 2(1): vbac009. doi:10.1093/bioadv/vbac009
- [43] Taylor SC, Nadeau K, Abbasi M, et al. The ultimate qPCR experiment: producing publication quality, reproducible data the first time [J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(7): 761-774. doi:10.1016/j.tibtech.2018.12.002
- [44] How KN, Leong HJY, Pramono ZAD, et al. Uncovering incontinentia pigmenti: from DNA sequence to pathophysiology [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 900606. doi:10.3389/fped.2022.900606
- [45] Kawai M, Sugimoto A, Ishihara Y, et al. Incontinentia pigmenti inherited from a father with a low level atypical IKBKG deletion mosaicism: a case report [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 378. doi: 10.1186/s12887-022-03444-6
- [46] Durdu M, Eskiocak AH. The predictive diagnostic value of the cytological findings in incontinentia pigmenti: a preliminary report [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(6): 1120-1123. doi:10.1111/ced.14646
- [47] Cunha AM, Breda J, Rocha-Sousa A, et al. Child with a mild phenotype of Incontinentia Pigmenti and inner retinal dysfunction [J]. *Documenta Ophthalmol*, 2021, 143(1): 93-98. doi:10.1007/s10633-021-09824-0
- [48] Rr P, Douch C, Aan Koh MJ, et al. Speckled brain lesions in Incontinentia Pigmenti patients with acquired brain syndromes [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 33: 106-111. doi:10.1016/j.ejpn.2021.05.012
- [49] Rishi P, Singh N, Rishi E. Retinopathy in incontinentia pigmenti [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(6): 940. doi:10.4103/ijo.ijo\_760\_18
- [50] Özdek Ş, Zeydanlı EÖ, Baumal C, et al. Avascular peripheral retina in infants [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2023, 53(1): 44-57. doi:10.4274/tjo.galenos.2022.76436
- [51] Ocaña Jaramillo S, del Boz J, Vera Casaño Á. Incontinentia pigmenti. estudio descriptivo de la experiencia en dos centros hospitalarios [J]. *Anales De Pediatría*, 2020, 92(1): 3-12. doi:10.1016/j.anpedi.2019.04.004
- [52] Michel S, Reynaud C, Daruich A, et al. Early management of sight threatening retinopathy in incontinentia pigmenti [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 223. doi:10.1186/s13023-020-01509-2

- [53] 冉宏运, 蒋可可. 早产儿视网膜病变患儿屈光影响因素研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(5): 118-124. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.418  
RAN Hongyun, JIANG Keke. Analysis of underlying factors of refractive errors in infants with retinopathy of prematurity[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(5): 118-124. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.418
- [54] Cernichiaro-Espinosa LA, Patel NA, Bauer M, et al. Revascularization after intravitreal bevacizumab and laser therapy of bilateral retinal vascular occlusions in incontinentia pigmenti (Bloch-sulzberger syndrome)[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019, 50(2):33-37. doi: 10.3928/23258160-20190129-16
- [55] Ni YQ, Huang X, Ruan L, et al. Intravitreal injection of ranibizumab in severe retinopathy of incontinentia pigmenti[J]. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2018, 22(4): 325-327. e3. doi:10.1016/j.jaapos.2018.01.008
- [56] Liang L, Yang YL, Bu SC, et al. Case report: a case of cotton-wool spots after intravitreal injection of conbercept in an infant with incontinentia pigmenti[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 761398. doi: 10.3389/fmed.2021.761398
- [57] Kunzmann S, Ngyuen T, Stahl A, et al. Necrotizing enterocolitis after intravitreal bevacizumab in an infant with Incontinentia Pigmenti - a case report[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1):353. doi: 10.1186/s12887-019-1732-z
- [58] Belenje A, Jalali S. Combined rhegmatogenous and tractional retinal detachment in a child with incontinentia pigmenti managed by scleral imbrication with scleral buckle[J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(2): e253738. doi:10.1136/bcr-2022-253738
- [59] Oranges T, El Hachem M, Filippeschi C, et al. The potential role of propranolol in incontinentia pigmenti[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1): 14737. doi:10.1111/dth.14737
- [60] Dogbevia GK, Töllner K, Körbelin J, et al. Gene therapy decreases seizures in a model of Incontinentia pigmenti[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1): 93-104. doi:10.1002/ana.24981
- [61] Han IC. Retinal Vascular Disease in Incontinentia Pigmenti is the Rule rather than the Exception[J]. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(12): 1111-1112. doi:10.1016/j.oret.2022.09.001
- [62] Vega-Castillo JJ, Martín-Santiago A. Translated article] RF-diagnosis and management of incontinentia pigmenti; an update[J]. *Actas Dermo Sifiliográficas*, 2022, 113(6): T624-T626. doi:10.1016/j.ad.2020.11.039

(编辑:李纬)