

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.024

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190910.1631.014.html\(2019-09-11\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190910.1631.014.html(2019-09-11))

26 例色素失禁症新生儿临床特点分析

陈璐,赵玉娟,黄文娣[△]

(陕西省西安市儿童医院新生儿科 710003)

[摘要] **目的** 分析新生儿色素失禁症(IP)的临床特点,提高对 IP 的认识。**方法** 回顾性分析 2013 年 6 月至 2017 年 12 月该院确诊的 26 例新生儿 IP 临床资料。**结果** 26 例患儿均有皮肤损害,眼部病变 7 例(36.8%),头颅磁共振(MRI)异常 14 例(66.7%),抽搐表现 6 例(23.1%),接受基因检测的 14 例患儿中有 10 例(71.4%)存在 NEMO 基因改变。**结论** 新生儿 IP 皮肤损害明显,其发病与 NEMO 基因突变有关。

[关键词] 婴儿,新生;色素失调症;基因检测;NEMO**[中图分类号]** R722.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)01-0111-05

Analysis of the clinical characteristics of 26 cases with neonatal incontinentia pigmenti

CHEN Lu, ZHAO Yujuan, HUANG Wendi[△]

(Department of Neonatology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the characteristics of neonatal incontinentia pigmenti (IP), in order to improve understanding of IP. **Methods** Clinical data of 26 newborns diagnosed with IP from June 2013 to December 2017 in hospital was retrospectively analyzed. **Results** Of the 26 cases, 26 cases (100%) had skin change, 7 cases (36.8%) had ophthalmic anomalies, 14 cases (66.7%) had abnormal head magnetic resonance (MRI), 6 cases (23.1%) showed convulsion, and 10 of 14 cases (71.4%) who had gene test showed NEMO gene mutation. **Conclusion** Neonatal IP mainly showed skin change, its pathogenesis is related to NEMO gene mutation.

[Key words] infant, newborn; incontinentia pigmenti; genetic testing; NEMO

色素失禁症(incontinentia pigmenti, IP)又称 Bioch-Sulzberger 综合征,是一种罕见的 X 连锁显性遗传病,新生儿发病率为 1.2/100 000^[1],男婴病情严重,多为死胎。临床以皮肤严重改变为主要表现,可伴有眼、骨骼、牙齿、中枢神经系统等异常,其中眼部和神经系统的病变是 IP 引起的最严重的脏器损害。为了提高对该疾病的认识,本研究分析 IP 患儿临床特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2013 年 6 月至 2017 年 12 月收治的 26 例 IP 新生儿,其中男 2 例(7.7%),女 24 例

(92.3%),男女比例为 1:12,有家族史 3 例(11.5%),就诊年龄从生后 6 h 至 18 d,胎龄 34~41 周,早产儿 2 例,足月儿 24 例,出生体质量 1 600~4 200 g。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

依据 1993 年 LANDY 和 DONNAI 提出的国际公认的诊断标准。(1)无家族史临床诊断标准。主要诊断指标:①新生儿期的红斑、水疱、病理发现嗜酸细胞小囊泡;②典型线状色素沉着,主要分布在躯干部,成年后减轻;③皮肤呈线状萎缩,秃发。支持指标:①牙齿受累;②秃发;③羊毛样卷发,指甲异常。(2)有家族史临床诊断标准:①曾经具备典型皮疹的历史或皮疹的证据;②IP 的典型皮肤损伤表现(色素沉着、原

色素沉着部位皮肤相关瘢痕,皮肤条状无毛发,秃发);③牙齿异常;④羊毛样卷发;⑤多次妊娠男胎流产。无家族史的 IP 至少需要 1 条主要诊断指标+1 条支持指标即可确诊,有家族史的 IP 具备 1 条临床诊断标准即可确诊。

1.2.2 分期

根据皮肤损伤表现分为 4 期。1 期(红斑水疱期):沿四肢线状排列的清亮大疱,持续时间为数天,水疱破溃后有结痂。2 期(疣状增生期):皮疹为线状疣状损害,可遍布全身。3 期(色素沉着期):皮疹为泼墨状、漩涡状、地图状色素沉着。4 期(萎缩期):皮肤苍白、斑状萎缩、色素减少,以躯干损害最为严重,萎缩部位无毛发,至成年期不易被察觉。

1.2.3 临床检测

所有 IP 患儿行皮肤活检、血常规、眼底成像、头颅磁共振(MRI)、基因检查。

1.2.4 随访

出院后对所有 IP 患儿进行定期门诊随访及电话随访,并根据病变情况返院复查,随访截至 2018 年 7 月。

2 结 果

2.1 皮肤损害

26 例 IP 患儿均有皮肤损害,皮肤损害主要为 1 期和 2 期,表现为躯干和四肢的红斑、疱疹及呈线性排列的暗红色的疣状皮疹,其中 7 例在宫内或出生时即有皮肤损害,其余均在新生儿期出现,见图 1~3。



图 1 皮疹表现



图 2 右下肢皮疹表现



图 3 右下肢皮疹表现

2.2 皮肤活检

26 例 IP 患儿有 13 例行皮肤活检,均表现为表皮及皮下大量嗜酸性粒细胞浸润,局部可见大疱,其内嗜酸性粒细胞灶性聚集,见图 4。

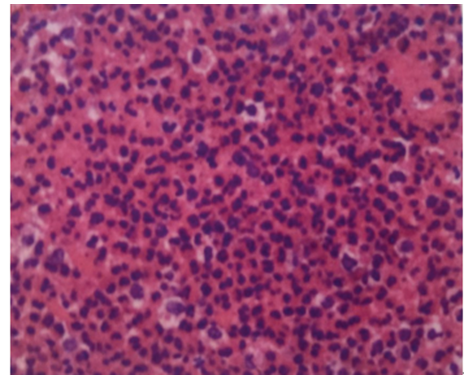


图 4 皮肤病理图片(HE,×400)

2.3 血常规检查

26 例 IP 患儿的血常规中嗜酸性粒细胞计数在 $0.2 \times 10^9 \sim 19.9 \times 10^9/L$,其中 17 例(65.4%)嗜酸性粒细胞升高。

2.4 眼部病变

26 例 IP 患儿有 19 例行眼底检查,其中 7 例(36.8%)出现眼底改变。5 例(26.3%)为眼底出血,1 例(5.3%)为双侧视网膜动脉阻塞,1 例(5.3%)为视网膜血管增生样改变,典型眼底检查可见视网膜多发点状出血、全周边见白色嵴样病变,中央部视网膜血管迂曲,见图 5。

2.5 神经系统损害

26 例 IP 患儿有 21 例行头颅 MRI 检查,其中 14 例(66.7%)有头颅 MRI 的改变。11 例(52.4%)脑室周围及脑白质信号异常,3 例(14.3%)脑出血,1 例(4.8%)合并胼胝体发育不良。26 例患儿中 6 例(23.1%)有抽搐表现,主要表现为全身性痉挛发作形式,5 例出现在新生儿期,1 例出现在生后半年内。抽

搐患儿中 5 例有头颅 MRI 改变,主要为皮质和皮质下区白质异常短 T1、长 T2 信号,脑白质内软化囊腔,胼胝体发育不全,侧脑室扩大,脑室周围白质 T2WI 高信号;另 1 例头颅 MRI 正常。典型头颅 MRI 表现,见图 6。

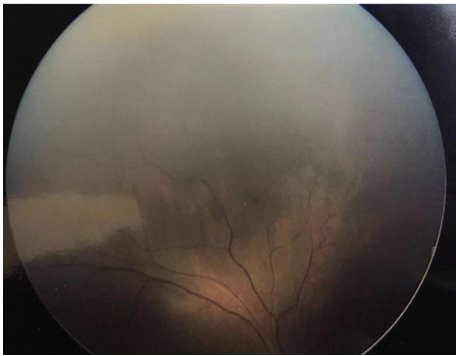
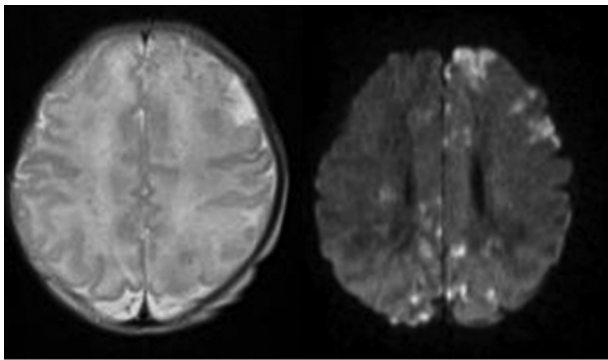


图 5 典型眼底检查图片

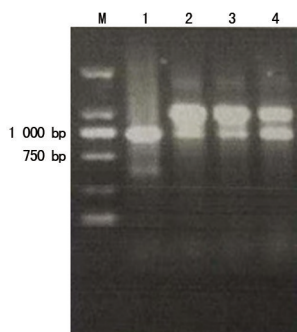


双侧额顶叶皮层及皮层下白质可见多发点片状异常信号,上述病灶 T1WI 加权呈高信号,T2WI 加权呈低信号,DWI 弥散加权呈高信号,ADC 呈低信号。

图 6 头颅 MRI 表现

2.6 基因检查

26 例 IP 患儿有 14 例行基因检查,其中有 9 例(64.3%)检测出 NEMO 基因共有序列 NEMO 外显子 4~10 的缺失,1 例为 NEMO 基因的点突变。9 例患儿中 3 例有家族史,结果显示患儿母亲 NEMO 外显子 4~10 杂合缺失,见图 7。



M: Marker; 1: 阴性对照; 2: 阳性对照; 3: 患儿; 4: 患儿母亲。

图 7 NEMO 基因电泳图

2.7 随访

26 例 IP 患儿定期进行电话随访,并根据病变情况返院复查。截至 2018 年 7 月随访,失访 6 例,随访的 20 例患儿中死亡 2 例。随访时间 6~60 个月。随访时间超过 12 个月的患儿均在 1.0~1.5 岁时皮疹消退,但留有色素沉着,其中 5 例出现牙齿发育异常,表现为出牙时间延迟及牙齿畸形。2 例出现秃发现象。26 例均无骨骼发育异常表现。新生儿期出现抽搐的患儿,之后仍有频繁抽搐发作,给予抗惊厥药物治疗后效果欠佳。

3 讨论

IP 为一种罕见的 X 连锁显性遗传疾病,男女发病比例为 1:20^[2]。本研究中男女发病比例为 1:12,略高于资料,接近于日本早年报道的 1:11.5^[3]。2013 年国内文献资料中,荟萃了 76 例 IP 患儿,其中男 8 例,男女发病比例为 1:8.5^[4],提示男性患儿发病率有增高趋势,但总体来说女性仍是主要发病群体。

本研究中所有 IP 患儿均以皮疹为首表现,这与国内外的研究一致^[5-6],由于患儿就诊时间均在新生儿期,所以皮疹均为第 1、2 期改变。IP 为 X 连锁显性遗传病,由位于染色体 Xq28 上的 NEMO 基因突变所引起。IP 患儿生后由于上皮细胞内含 NEMO 突变的角质细胞,生成大量的白细胞介素-1 β (IL-1 β),诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)合成,TNF- α 促使突变的角质细胞凋亡,触发皮肤的炎症反应^[7],发生皮肤损伤。当突变的角质细胞被清除后,皮肤的炎症反应终止,进入色素沉着期。对于皮肤损害尚无特异性治疗方案,主要是避免皮肤感染。

眼部病变也是 IP 的另一主要表现,且对患儿的后期预后影响巨大,国外 Meta 分析研究数据显示眼部病变的发生率为 35.6%^[8],而国内 IP 患儿的 Meta 分析显示眼部病变发生率为 24.2%,可能因 76 例患儿只有 66 例行眼部检查^[4]。本研究 26 例 IP 患儿中仅有 19 例行眼底筛查,发现 7 例有眼部病变,眼部病变发生率达 36.8%,笔者认为各资料眼部病变发生率的差异性,可能与是否进行眼部检查有关。IP 眼部病变的临床表现具有多样性,主要以视网膜病变最为常见,其次非视网膜病变,如玻璃体、晶体等,以及视神经萎缩和斜视等^[9]。典型的病变特征为视网膜血管改变和视网膜色素上皮层病变,主要由于视网膜毛细血管扩张、出血,黄斑区缺血性梗阻或血管瘤,中央凹萎缩,动静脉吻合,周围视网膜低灌注,新生血管形成,进而导致视网膜脱离和晶状体后团块形成,严重者导致视力损害,但病变可能停止在这一自然进程

的任何阶段,或在任一阶段自然消退,留有后遗症。但视网膜病变大部分发生在出生后的第 1 年^[10]。本研究中 7 例有眼部病变的 IP 患儿中 5 例为眼底出血,1 例为视网膜动脉栓塞,1 例为视网膜血管增生样改变,均为视网膜血管异常导致的眼底病变,与国际报道的 IP 眼部病变一致。说明 IP 患儿的眼部病变有较高的发生率,且主要为眼底视网膜的血管病变。所以对于怀疑和确诊 IP 的患儿应进行常规眼底筛查,早期发现眼底病变,及时治疗,避免不良后果。但目前国内外尚无统一对于 IP 眼底进行筛查和随访的指南性意见,有学者建议,出生后前 3 个月每个月筛查 1 次,3~12 个月每 3 个月筛查 1 次,1~3 岁时每半年筛查 1 次,对于有视网膜病变的患儿应增加筛查及复查次数,对于到 1 岁仍未发生视网膜病变的患儿,后期发生眼底病变的可能性已经不大^[11]。国内也有学者建议对于眼底筛查正常的 IP 患儿,也需要定期随访复查,1 岁以内每 3 个月 1 次,1 岁以后每年 1 次,同时建议行眼底荧光素血管造影检查以便更详尽地了解视网膜血管情况^[12]。LIU 等^[13]研究发现,包括光学相干断层扫描血管造影术在内的多模式视网膜成像检查在 IP 患儿眼部检查中意义重大,可以发现周围视网膜及黄斑的病变。对于 IP 的眼部改变目前主要是对症治疗。大部分 IP 患者眼底无新生血管区并不需要治疗。对进展性视网膜新生血管,因眼部的病变类似于早产儿视网膜病变^[10],常采用冷冻或激光凝治疗,当出现视盘新生血管时需进行全视网膜激光凝治疗,使新生血管消退,避免纤维增生导致视网膜脱离,国内外有成功应用抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的个案报道^[14-15],局部应用抗 VEGF 的治疗方法被认为是激光术辅助治疗中最有前景的治疗方案。本研究 1 例患儿于外院应用雷珠单抗,术后 2 个月随访发现原血管增生区已出现灰白色嵴退化痕迹,眼底病变好转。

对于 IP 患儿影响较大的还有神经系统损害。一项样本量为 11 393 例 IP 患儿的系统分析资料显示约有 30.44% IP 患儿出现神经系统损害,且以癫痫、运动发育迟滞、智力缺陷和小头畸形等为主要表现,MRI 表现以脑梗死、脑萎缩和胼胝体损害为主要改变^[16]。本研究有神经系统临床症状的患儿为 6 例,发生率为 23.4%,略低于文献统计。但头颅 MRI 有改变的患儿为 14 例,占 66.7%,一部分患儿虽无临床表现但通过 MRI 筛查可以发现病灶。由于后期随访工作中有部分失访病例、死亡病例及未对全部患儿进行量表化运动发育及智力测评,所以仍不排除存在未统计的神经系统损害。有研究显示 IP 患儿神经系统受累的病理解生理机制主要是炎症和(或)微血管疾病

造成的缺血,包括中小血管病变引起的脑缺血、脑出血、炎症反应及细胞凋亡^[17]。对于有神经系统症状的 IP 患儿应及时行头颅 MRI 了解病变范围,急性期 DWI 和 SWI 能够鉴别缺血性病灶和出血性病灶^[18]。在 IP 患儿中约有 1/3 存在神经系统损害,且神经系统损害可能引起较为严重的并发症及后遗症,是 IP 患儿预后的重要影响因素,因此有学者提出将神经系统损害纳入 IP 诊断标准中的次要支持诊断指标^[19]。神经系统损害治疗主要为对症治疗,有癫痫发作给予抗癫痫治疗。本研究中有 5 例 IP 患儿表现为新生儿期癫痫发作,且在婴幼儿期仍有频繁惊厥发作,但口服抗癫痫治疗效果不佳。

IP 对于其他部位的影响主要为牙齿、毛发和指甲。在随诊的患儿中有 5 例出现牙齿发育异常,表现为出牙时间延迟及牙齿畸形,2 例出现秃发现象,但无指甲异常患儿。

对于 IP 的发病机制,曾经认为定位于 X 染色体长臂的 Xq11(IP1)和 Xq28(IP2)突变是引起本病的主要原因。目前已明确 IP 的 NEMO 基因缺失突变(第 4~10 外显子缺失)是 80% IP 发病的原因^[20],NEMO 基因的缺失导致其表达的 NEMO 蛋白失活,使 NF- κ B 信号通道受损而引起异常的免疫、炎症反应和细胞凋亡过程,由于 NEMO 基因在各组织器官中的表达不同,因此引起多系统损害。除了最常见的 NEMO 基因第 4~10 外显子大片段缺失外,还有假基因 Δ NEMO 共有序列缺失^[21],另外约有 10% 为微小突变。本研究中行基因检测的 14 例患儿中有 9 例检测出 NEMO 第 4~10 外显子缺失,有 1 例检测出 NEMO 基因点突变。3 例有家族史的患儿均行家系验证显示其母系 NEMO 第 4~10 外显子存在杂合缺失。这个结果与其他结果相近,说明我国 IP 基因改变类型同样为 NEMO 基因共有序列 NEMO 第 4~10 外显子的缺失,且有家族史的患儿可明确为从母系遗传而来。

综上所述,IP 是累及多系统的遗传性疾病,在发病初期除对皮肤病变应引起重视外,需要尽早评估眼部及神经系统等病变程度,特别是在婴幼儿期,需要定期检查,同时需要皮肤科、眼科、神经科、遗传科、口腔科等多学科的治疗。

参考文献

- [1] Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [EB/OL]. (2019-01-01) [2019-01-09]. http://www.orphanet/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_

rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:871.
- [3] 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]. J Dermatol,2013,40(4):272-276.
- [4] 樊子川,张萍,杨琳,等.色素失禁症临床表型与 NEMO 基因突变 7 例并文献复习[J].中国循证儿科杂志,2013,8(3):205-209.
- [5] HADJ-RABIA S,FROIDEVAUX D,BODAK N,et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti [J]. Arch Dermatol,2003,139(9):1163-1170.
- [6] 李莉,宋国维,徐放生,等.色素失禁症 15 例临床研究[J].中国实用儿科杂志,2005,20(8):472-474.
- [7] ABE S,OKUMURA A,HAMANO S,et al. Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy [J]. Brain Dev,2011,33(1):28-34.
- [8] MINIC S,OBRADOVIC M,KOVACEVIC I,et al. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: literature review and Meta-analysis[J]. Srp Arh Celok Lek,2010,138(7/8):408-413.
- [9] 彭婕,张琦,龙新纯,等.色素失禁症的眼部表现及治疗[J].中华眼底病杂志,2015,31(3):307-309.
- [10] SWINNEY C C,HAN D P,KARTH P A. Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina,2015,46(6):650-657.
- [11] WONG G A,WILLOUGHBY C E,PARSLEW R,et al. The importance of screening for sight-threatening retinopathy in incontinentia pigmenti[J]. Pediatr Dermatol,2004,21(3):242-245.
- [12] PENG J,ZHANG Q,LONG X,et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China[J]. Acta Ophthalmol,2019,97(3):265-272.
- [13] LIU T Y A,HAN I C,GOLDBERG M F,et al. Multimodal retinal imaging in incontinentia pigmenti including optical coherence tomography angiography: findings from an older cohort with mild phenotype[J]. JAMA Ophthalmol,2018,136(5):467-472.
- [14] CERNICHIARO-ESPINOSA L A,PATEL N A,BAUER M S,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):e33-e37.
- [15] 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.
- [16] MINIC S,TRPINAC D,OBRADOVIC M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti[J]. Orphanet J Rare Dis,2013,8:25.
- [17] MEUWISSEN M E,MANCINI G M. Neurological findings in incontinentia pigmenti;a review[J]. Eur J Med Genet,2012,55(5):323-331.
- [18] SOLTIROVSKA S A,LICHTENBELT K,COWAN F M,et al. Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti[J]. Dev Med Child Neurol,2016,58(10):1076-1084.
- [19] MINIC S,TRPINAC D,OBRADOVIC M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update [J]. Clin Genet,2014,85(6):536-542.
- [20] MAUBACH G,SCHMADICKE A C,NAUMAN N M. NEMO links nuclear factor- κ B to human diseases[J]. Trends Mol Med,2017,23(12):1138-1155.
- [21] 张国龙,施和建,杜旭峰,等.一个色素失禁症家系的 NEMO 基因和假基因 Δ NEMO 缺失突变分析[J].中华医学遗传学杂志,2008,25(5):573-575.