

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245117

· 论 著 ·

X 连锁隐性遗传性鱼鳞病反复发作真菌性角膜炎 1 例

余 兰, 秦 姣, 龙凤娇, 陈翔熙, 吴尚操

(武汉大学附属爱尔眼科医院角膜科, 湖北 武汉 430000)

[摘要] 鱼鳞病是一种以全身性皮肤干燥、粗糙, 伴有鱼鳞状皮屑为主要表现的遗传性角化障碍性皮肤病, 可伴有眼部异常。目前关于鱼鳞病皮肤真菌感染的研究很多, 但合并眼部真菌感染的病例却鲜见报道。本文将对一例反复发作真菌性角膜炎(FK)的 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者进行报告, 以期临床对此类疾病的早期诊治提供参考。

[关键词] X 连锁隐性遗传性鱼鳞病; 真菌性角膜炎; 反复发作; 难治性

[中图分类号] R772. 21

X-linked recessive ichthyosis with recurrent fungal keratitis: a case report

YU Lan, QIN Jiao, LONG Feng-jiao, CHEN Xiang-xi, WU Shang-cao (Department of Cornea, Aier Eye Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China)

[Abstract] Ichthyosis is a hereditary dyskeratotic skin disease with systemic skin dryness and roughness, mainly manifested by scaly skin, which may be accompanied by ocular abnormalities. At present, there are many studies on skin fungal infection caused by ichthyosis, but only few reports on cases with combined ocular fungal infection. This paper reports a case of X-linked recessive hereditary ichthyosis with recurrent fungal keratitis (FK), which is expected to provide reference for clinical early diagnosis and treatment of this disease.

[Key words] X-linked recessive ichthyosis; fungal keratitis; reoccurrence; refractory

鱼鳞病(ichthyosis)是一种以全身性皮肤干燥、粗糙, 伴有鱼鳞状皮屑为主要表现的遗传性角化障碍性皮肤病, 可伴有眼部异常。目前对于鱼鳞病皮肤性真菌感染的研究报道很多, 但合并眼部真菌感染的病例却鲜见报道。本文将对一例反复发作真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)的 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者进行报告, 探索此类型疾病的临床特点, 为临床医生早期诊断和治疗提供参考。

1 病历资料

1.1 病史 患者男性, 70 岁, 因“左眼眼痛伴视力下降 2 d”于 2019 年 9 月 28 日收住某院角膜眼表科。患者自幼患有鱼鳞病, 每年秋冬季天气寒冷干燥时发病, 表现为全身皮肤干燥、粗糙, 呈黑褐色鱼鳞

状, 四肢皮肤受累显著, 未累及手掌, 面部仅限于耳前及侧面部, 见图 1。自小双眼视力差, 2016 年右眼因真菌性角膜溃疡在外院行角膜移植术, 术后 1 个月植片再次发生 FK, 药物治疗控制不佳, 眼球逐渐萎缩。**1.2 眼科检查及辅助检查** 眼科检查: 裸眼视力右眼为 NLP, 左眼为 CF/30 cm; 眼压右眼为 T-1, 左眼为 Tn。右眼眼球萎缩; 左眼球结膜充血, 角膜中央可见约 3 mm×4 mm 溃疡灶, 表面污秽, 荧光素钠染色(+), 周围基质水肿混浊, 鼻侧基质可见片状灰白色变性, 表面钙质沉着, 前房深度正常, 房水闪烁(+++), 下方积脓约 1 mm, 见图 2。辅助检查: 角膜共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)检查在 18~76 μm 深度的基质中发现真菌菌丝结构, 见图 3。角膜活组织检查在基质中发现真菌菌丝和孢子, 见图 4。真菌培养结果为镰刀菌。

[收稿日期] 2023-10-17

[基金项目] 爱尔眼科医院集团科研基金(AF2104D7)

[作者简介] 余兰(1991-), 女(汉族), 湖北省襄阳市人, 住院医师, 主要从事眼表疾病相关研究。

[通信作者] 吴尚操 E-mail: 13607184653@163.com



图 1 鱼鳞病患者皮肤呈黑褐色鱼鳞状改变

Figure 1 Dark brown fish scale-like changes in skin of patient with ichthyosis

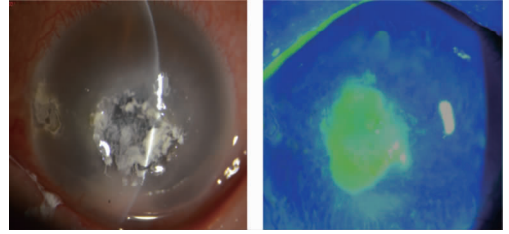


图 2 鱼鳞病患者左眼前段照片

Figure 2 Photograph of the anterior segment of the left eye of patient with ichthyosis

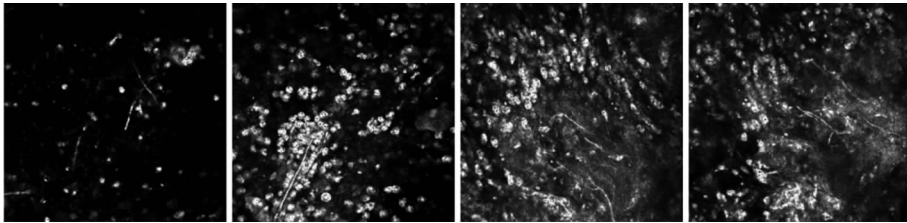
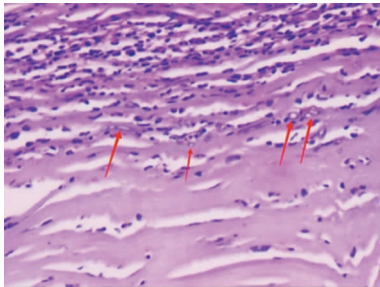


图 3 鱼鳞病患者左眼 IVCM 检查结果

Figure 3 IVCM examination result of the left eye of patient with ichthyosis



注:红色箭头所指为基质中可见真菌菌丝和孢子。

图 4 鱼鳞病患者角膜活组织检查结果

Figure 4 Corneal biopsy examination result of patient with ichthyosis

该患者皮肤呈典型的鱼鳞状改变,主要累及躯干、四肢。因经济原因患者未进行基因检测,但从家系图分析,为 X 连锁隐性遗传,见图 5。

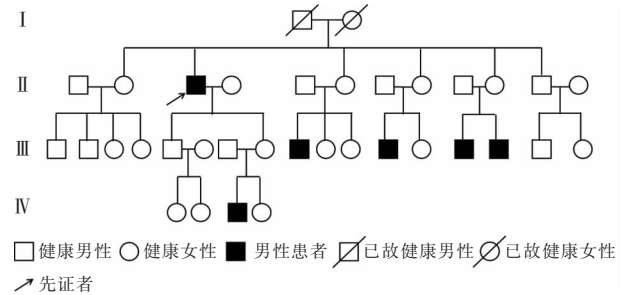


图 5 鱼鳞病患者家系图

Figure 5 Family chart of patient with ichthyosis

1.3 诊断与治疗 初步诊断:(1)左眼真菌性角膜溃疡;(2)右眼眼球萎缩。患者入院后予以抗真菌药物治疗,效果欠佳,遂于 2019 年 9 月 30 日进行左眼穿透性角膜移植术。术后用药:(1)抗真菌。0.25%两性霉素 B 滴眼液(每日 4 次);(2)糖皮质激素。术后 1 个月开始使用 1%醋酸泼尼松滴眼液(每日 4 次),2 个月内逐渐减少至每日 1 次,半年后改为 0.1%氟米龙滴眼液(每日 2 次)维持;(3)免疫抑制剂。术后 1 周开始使用他克莫司滴眼液(每日 2 次),半年后改为每日 1 次;(4)人工泪液。0.3%玻璃酸钠滴眼液(每日 4 次)。术后患者定期随访,发现左眼角膜上皮持续存在散在点状荧光素钠着染,予以佩戴角膜绷带镜,并每月定期更换。术后随访 1 年,角膜植片保持透明,视力维持在 0.08,无复发迹象。

1.4 预后 术后 15 个月,患者因眼部不适来医院复诊。左眼结膜充血,角膜植片散在两处灰白色致密浸润灶,活体 IVCM 及角膜刮片检查均可见大量真菌菌丝结构。经过 2 个月的抗真菌药物治疗(5%那他霉素滴眼液和 1%伏立康唑滴眼液),角膜植片逐渐恢复透明。

2 讨论

鱼鳞病是一大类罕见的遗传性皮肤角化病,特点是全身鳞屑,不同程度的红斑和角化过度^[1]。在 2010 年发表的共识分类中,根据是否有皮肤损伤以外的临床表现,遗传性鱼鳞病分为两个主要类型,即

综合征型和非综合征型^[2]。非综合征型包括临床上一些常见的类型,如寻常型鱼鳞病、X 连锁隐性遗传性鱼鳞病、常染色体隐性遗传性鱼鳞病和角质病性鱼鳞病。综合征型遗传性鱼鳞病比非综合征型更为罕见,其特征是存在皮肤以外的其他相关病变,如发育不全、神经异常、肝脏或骨骼受累,以及毛发异常等^[3]。X 连锁隐性遗传性鱼鳞病是第二常见的鱼鳞病,患病率为 1/6 000,几乎都是男性^[4]。

FK 是一种致盲率较高的难治性感染性角膜病变,常见的危险因素包括植物性角膜外伤、眼部手术史、佩戴隐形眼镜护理不当、长期使用糖皮质激素和广谱抗菌药物、自身免疫性疾病、糖尿病等。该患者发病前无明显诱因,否认外伤史,除鱼鳞病外,无其他系统性疾病,因此考虑其反复发作 FK 可能与鱼鳞病之间存在联系。

无论是综合征型鱼鳞病,还是非综合征型鱼鳞病都伴有相关的眼部异常,通常累及眼睑、结膜和角膜^[3]。Al-Amry^[5]研究发现鱼鳞病最常见的眼部异常表现为睑外翻,常造成干眼症和暴露性角膜病变。Domínguez-Serrano 等^[6]对 7 例(14 只眼)诊断为 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者进行研究,发现 83.3% 睑板腺功能障碍,33% 角膜基质混浊,25% 泪膜破裂时间缩短。该患者虽然没有严重的眼睑外翻,但睑缘粗糙增厚,睑板腺部分阻塞,可见黄白色脂栓,可导致蒸发过强型干眼,引起反复性角膜上皮损伤,增加了真菌感染的风险。

研究^[7]报道,高达 50% 的 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病患者存在角膜后基质细面粉样混浊。这种角膜变化是角膜后弹力层营养不良的表现,是由于类固醇硫酸酯酶(steroid sulfatase, STS)基因功能丧失导致 STS 缺乏,硫酸胆固醇在角膜组织中蓄积引起的,可通过多模态成像结合遗传分析技术协助诊断^[8]。其通常不影响视力,但可通过影响角膜代谢,导致角膜糜烂反复发生。

角膜移植术后,由于术中污染、感染的供体组织或宿主原发疾病导致的感染性角膜炎,往往出现在术后早期或术后 6~8 周内^[9]。该患者术前原发及术后 15 个月均出现了反复的真菌感染,可能与鱼鳞病患者自身的免疫系统功能异常有关。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是感知病原微生物的主要模式识别受体,TLR2 和 TLR4 在防御真菌感染中起着至关重要的作用。Ma 等^[10]研究结果表明,鱼鳞病患者体内的天然免疫应答受到抑制,TLR4 蛋白水平无明显变化,但 TLR2 表达水平降低,这可能导致鱼鳞病患者对真菌的易感性增加。

综上所述,鱼鳞病患者可能由于角膜屏障功能被破坏、角膜代谢异常及自身免疫应答受到抑制等原因,导致其对真菌的易感性增加,从而反复发作 FK。然而,两者间的联系和发病机制还需要进一步探索。笔者建议对于鱼鳞病患者,除了关注皮肤问题,早期也要重视眼部检查,及时有效的治疗对预后至关重要。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Schmutz M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(2): 123 - 133.
- [2] Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63(4): 607 - 641.
- [3] Malhotra R, Hernández-Martín A, Oji V. Ocular manifestations, complications and management of congenital ichthyoses: a new look[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(5): 586 - 592.
- [4] Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population[J]. *Br Med J*, 1966, 1(5493): 947 - 950.
- [5] Al-Amry MA. Ocular manifestation of Ichthyosis[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2016, 30(1): 39 - 43.
- [6] Dominguez-Serrano FB, Caro-Magdaleno M, Mataix-Albert B, et al. Ocular surface analysis in patients diagnosed with X-linked ichthyosis[J]. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*, 2020, 95(11): 565 - 568.
- [7] Haritoglou C, Ugele B, Kenyon KR, et al. Corneal manifestations of X-linked ichthyosis in two brothers[J]. *Cornea*, 2000, 19(6): 861 - 863.
- [8] Boere PM, Bonnet C, Frausto RF, et al. Multimodal imaging of pre-descemet corneal dystrophy associated with X-linked ichthyosis and deletion of the STS gene[J]. *Cornea*, 2020, 39(11): 1442 - 1445.
- [9] Davila JR, Mian SI. Infectious keratitis after keratoplasty[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(4): 358 - 366.
- [10] Ma H, Liang PP, Chen J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome accompanied by disseminated cutaneous fungal infection[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(11): 1255 - 1261.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:余兰,秦姣,龙凤娇,等. X 连锁隐性遗传性鱼鳞病反复发作真菌性角膜炎 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(8): 1037 - 1039. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20245117.

Cite this article as: YU Lan, QIN Jiao, LONG Feng-jiao, et al. X-linked recessive ichthyosis with recurrent fungal keratitis: a case report[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(8): 1037 - 1039. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20245117.