

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.015

罕见病例

角膜炎—鱼鳞病—耳聋综合征 1 例并文献复习

唐志平

作者单位: 442000 湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院皮肤科



【摘要】 报道 1 例角膜炎—鱼鳞病—耳聋综合征患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 角膜炎—鱼鳞病—耳聋综合征; GJB2 基因; 基因突变; 诊断; 治疗

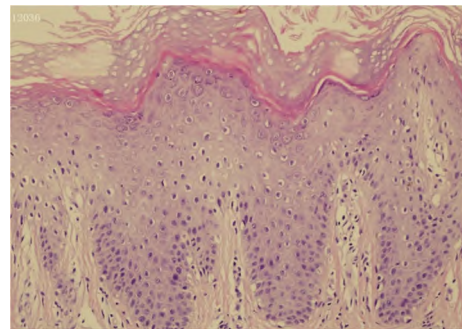
【中图分类号】 R764.43; R772.21 【文献标识码】 B

Keratitis ichthyosis deafness syndrome: a case report and literature review Tang Zhiping. Department of Dermatology, Taihe Hospital, Hubei Province, Shiyan 442000, China

【Abstract】 A case of keratitis ichthyosis deafness syndrome was reported and the literature was reviewed.

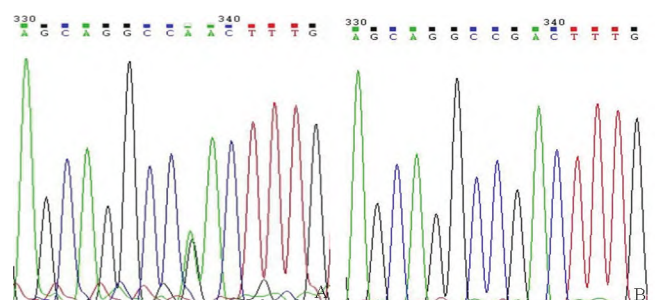
【Key words】 Keratitis ichthyosis deafness syndrome; GJB2 gene; Gene mutation; Diagnosis; Treatment

患儿,男,4 岁。因全身皮肤干燥脱屑 4 年于 2013 年 7 月 1 日来院就诊。患儿出生时呈火棉胶婴儿状,全身包裹一层火棉状白色胶膜。头发、眉毛稀疏,眼睑轻度外翻,皮肤粗糙、脱屑,面部皮纹加深,呈老人貌,身体活动度差。出生 4 个月后出现眼角膜混浊、角膜上血管翳,头皮覆厚层痂皮,呈黑褐色蛻壳样改变,后躯干四肢出现大片褐色鳞屑。患儿 2 岁学说话,4 岁方能走路,且行动较同龄人迟缓。调查其家系 3 代共 8 人,父母非近亲结婚,家系中其他成员未见类似疾病。入院查体:身高 90 cm,体质量 11 kg,头发、眉毛缺失,全身皮肤干燥、脱屑,角化过度(图 1)。头顶覆盖厚层黑褐色痂皮,伴有恶臭。耳后淋巴结肿大,指(趾)甲增厚、分离并发白,牙齿发育正常。眼科检查:双眼均有角膜混浊,角膜血管翳(图 2);听力检查:左耳中度耳聋,右耳重度先天感音神经性耳聋。实验室检查:血白细胞 $12.5 \times 10^9/L$,生化、梅毒、艾滋、血清 IgG 均未见异常,头皮脓性分泌物培养:金黄色葡萄球菌呈阳性,头皮处黄癣真菌镜检示菌丝阳性,培养结果为白色念珠菌。指(趾)甲真菌检查均阴性。组织病理检查:臀部见表皮高度角化过度,角质层增厚,局部角化不全,表皮乳头瘤样增生,颗粒层增厚,真皮浅层淋巴细胞浸润(图 3)。抽取家系成员外周血 5 ml,提取 DNA,PCR 特异性扩增 GJB2 基因,并进行双向 DNA 测序,结果发现患者 GJB2 c. 148G > A (D50N) 突变,患者家系其他成员均未发现此突变(图 4)。



注:角质层网栏状角化过度,表皮突下延呈乳头瘤样增生,颗粒层增厚,真皮浅层血管周围稀疏,以淋巴细胞为主的炎细胞浸润。

图 3 臀部组织病理学检查结果(HE 染色, ×400)



注:A. 患儿 GJB2 148 位碱基发生 c. 148G→A 突变; B. 家系中其他成员 GJB2 外显子 2 测序结果未见突变

图 4 患儿和家系其他成员基因测序结果

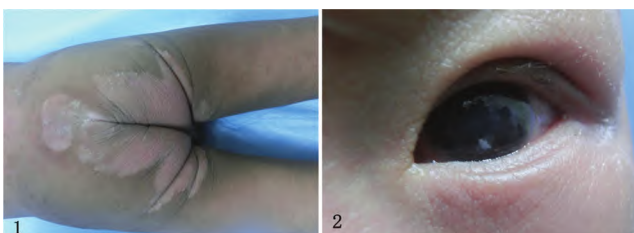


图 1 全身皮肤干燥、脱屑,角化过度 图 2 角膜混浊,角膜血管翳

根据临床表现、病理特点结合基因测序结果诊断为角膜炎—鱼鳞病—耳聋(keratitis-ichthyosis-deafness, KID)综合征。给予口服阿维 A、抗生素,外用维生素 E 乳膏、尿素润肤露等,并外用莫匹罗星软膏联合舍他康唑乳膏抗感染治疗,角膜炎给予外用环孢素眼药水及人工泪液,神经性耳聋建议佩戴助听器

以改善认知功能,目前患儿随访中。

讨论 角膜炎—鱼鳞病—耳聋综合征是一种罕见的先天性外胚层发育不良性皮肤病,以鱼鳞病样角化过度、血管性角膜炎、感音神经性耳聋为临床特征。它最早在 1915 年由 Burns 报道, Senter 及其团队在 1978 年描述了此综合征,但直到 1981 年, Skinner 等才系统地描述了 18 个病例,对临床三大特征进行了总结,并正式命名为 KID 综合征。该综合征主要由缝隙连接蛋白基因家族的 GJB2 基因突变所致。诊断主要依据 3 个临床特征,部分患者还可伴有毛发稀疏、眉毛脱落、睫毛脱落、瘢痕性秃发,指(趾)甲营养不良、牙齿畸形、少汗、精神发育迟滞、脑 Dandy-Walker 畸形等。部分学者提出 KID 综合征患者可能存在免疫缺陷,对细菌和真菌的易感性增加^[1]。KID 综合征患者发生鳞状细胞癌的风险较高,发生率为 12% ~ 15%^[2]。2004 年国内报道首例 KID 综合征患者,表现为典型的角化过度、血管性角膜炎及双侧重度感音神经性耳聋,以及掌跖角化、毛发缺失、甲营养不良、口周皱褶、反复皮肤感染、龋齿及脑 Dandy-Walker 畸形^[3],随访 6 年后发生了鳞状细胞癌和增生性外毛根鞘瘤^[4]。随着病例数的增加和临床特征的总结,发现并非每例 KID 患者都具有鱼鳞病、角膜炎、听力障碍等三大主要特征,部分患者会以某一个或某几个症状较突出,不同的基因突变所致的临床表现不甚一样,即使相同的基因突变临床表型也存在差异。目前国内报道的 KID 综合征均具有角膜炎、鱼鳞病和耳聋的典型表现,6 例为 D50N 突变,1 例为 S17F 突变,3 例未做基因检测。这与国外报道的多数为 D50N 突变一致,国外也有报道 G45E、A88V、N14K、D50Y、G11E、G12R、A40V、N14Y、M34T 等突变类型。该患儿有典型的鱼鳞病样皮损、角膜血管翳、耳聋的典型症状,且头皮有严重的感染,甚似皮肤黏膜念珠菌病,病原学检查为金黄色葡萄球菌和白色念珠菌,指(趾)甲为典型的原发病损害,无真菌感染,最后通过基因检测确诊为 KID 综合征。因此建议临床上有严重鱼鳞病倾向或伴有严重皮肤黏膜念珠菌感染者,应尽早做 GJB2 基因诊断,以防漏诊或误诊为慢性皮肤黏膜念珠菌病。KID 综合征本质是基因突变,目前没有特效疗法。有报道称口服维甲酸可改善皮肤角化症状,张锡宝等^[3]曾报道 1 例国内 16 岁 KID 综合征患者,口服阿维 A 及外用维 A 酸乳膏治疗有效。对 KID 患者的眼部症状可外用人工泪眼、抗生素、糖皮质激素、环孢素 A,部分患者症

状有所改善,但并不能阻止血管性角膜炎的进行性发展^[5]。国外学者尝试过角膜表面切削术、异体角膜移植、羊膜移植、板层和穿透性角膜移植等治疗方法,但都没有阻止视力的进行性丧失^[6]。Caye 等^[7]报道结膜下注射贝伐单抗可阻止早期血管性角膜炎的进展,但远期疗效尚未肯定。KID 患者耳聋通常是先天性的,佩戴助听器可以改善,早期佩戴可较早改善患者学习、认知和社会交往能力,对于重症患者可尝试耳蜗植入,但该方法手术复杂、费用较高,易受皮肤感染导致失败率增加,目前成功案例较少^[8]。

参考文献

- [1] Coggshall K, Farsani T, Ruben B, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: A review of infectious and neoplastic complications [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69 (1): 127-134. DOI: 10. 1016/j. jaad. 2012. 12. 965.
- [2] Serrano-Ahumada AS, Cortes-González V, González-Huerta LM, et al. Severe phenotype of keratitis ichthyosis-deafness syndrome with presumed ocular surface squamous neoplasia [J]. *Cornea*, 2018, 37 (2): 252-254. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001387.
- [3] 张锡宝, 曾抗, 温炬, 等. 角膜炎、鱼鳞病、耳聋综合征一例国内首报 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37 (7): 387-389. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4030. 2004. 07. 002.
- [4] 张锡宝, 周欣, 罗权, 等. 国内首例 KID 综合征并发鳞状细胞癌和增生性外毛根鞘瘤 [J]. *国际皮肤性病学期刊*, 2009, 35 (5): 271-272. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4173. 2009. 05. 001.
- [5] Gomez-Faina P, Ruiz-Vinals AT, Buil-Calvo JA, et al. Patient with severe corneal disease in KID syndrome [J]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*, 2006, 81 (4): 225-227. DOI: 10. 4321/s0365-66912006000400010.
- [6] Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O, et al. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (2): e1-e6. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2004. 07. 034.
- [7] Caye L, Scheid K, Pizzol MM, et al. Use of bevacizumab (Avastin) in KID syndrome: case report [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2010, 73 (3): 285-290. DOI: 10. 1590/s0004-27492010000300015.
- [8] Smyth CM, Sinnathuray AR, Hughes AE, et al. Cochlear implantation in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: 10-year follow-up of two patients [J]. *Cochlear Implants Int*, 2012, 13 (1): 54-59. DOI: 10. 1179/146701011X12950038111936.

(收稿日期: 2022-11-02)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》被评选为 2022 年度委管出版物主题宣传优秀报刊



2023 年 5 月 8 日, 国家卫生健康委宣传司关于 2022 年度委管出版物主题宣传工作的通报(国卫宣传综便函[2023]34)号文, 公布 2022 年度委管出版物主题宣传优秀成果, 共收到 33 家主办单位报送的 519 种主题宣传成果。经组织专家审评, 共推出 7 类 86 种优秀刊物和作品, 其中《疑难病杂志》被评选为主题宣传优秀报刊。