

- [23] Shields CL, Uysal Y, Marr BP, et al. Experience with the polymer-coated hydroxyapatite implant after enucleation in 126 patients [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114 (2) : 367-373. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.08.030.
- [24] 杜倩, 杜琛, 金贵玉, 等. 改良纳米羟基磷灰石/聚乙烯醇多孔复合水凝胶人工角膜材料的生物相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(22) : 3541-3546. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.22.017.
- Du Q, Du C, Jin GY, et al. Biocompatibility of modified nano-

hydroxyapatite/polyvinyl alcohol porous composite hydrogel as an artificial corneal material [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2017, 21(22) : 3541-3546. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.22.017.

(收稿日期: 2023-12-10 修回日期: 2024-05-09)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

### 神经元核内包涵体病相关神经营养性角膜炎 1 例

梁煜梅<sup>1</sup> 蒋莉<sup>1</sup> 崔凌<sup>1</sup> 陈琦<sup>1</sup> 周礼圆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广西壮族自治区人民医院眼科 广西眼健康重点实验室 广西壮族自治区卫生健康委员会眼部与相关全身疾病人工智能筛查技术重点实验室 广西医学科学院眼科疾病医学研究所, 南宁 530000; <sup>2</sup>广西壮族自治区人民医院神经内科, 南宁 530000

通信作者: 周礼圆, Email: lyzhou999@163.com

基金项目: 广西眼科疾病临床医学研究中心(桂科 AD19245193); 广西自然科学基金(2022GXNSFAA035495, 2020GXNSFBA159015); 广西医疗卫生适宜技术开发及应用项目(S2020074); 广西科技基地和人才专项(桂科 AD20297030)

#### Neurotrophic keratitis associated with neuronal intranuclear inclusion disease: a case report

Liang Yumei<sup>1</sup>, Jiang Li<sup>1</sup>, Cui Ling<sup>1</sup>, Chen Qi<sup>1</sup>, Zhou Liyuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region & Guangxi Key Laboratory of Eye Health & Guangxi Health Commission Key Laboratory of Ophthalmology and Related Systemic Diseases Artificial Intelligence Screening Technology & Institute of Ophthalmic Diseases, Guangxi Academy of Medical Sciences, Nanning 530000, China;

<sup>2</sup>Department of Neurology, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China

Corresponding author: Zhou Liyuan, Email: lyzhou999@163.com

Fund program: Guangxi Clinical Ophthalmic Research Center (Guike AD19245193); Natural Science Foundation of Guangxi Province (2022GXNSFAA035495, 2020GXNSFBA159015); Guangxi Medical Health Appropriate Technology Development and Application Project (S2020074); Guangxi Science and Technology Base and Talent Project (Guike AD20297030)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230111-00014

患者男, 53 岁, 因双眼视物模糊多年于 2022 年 7 月 11 日至广西壮族自治区人民医院眼科就诊, 无眼痛、畏光、流泪等。视力右眼数指/30 cm, 左眼 0.05, 矫正无助。在裂隙灯显微镜下检查可见双眼结膜混合充血(图 1A, B), 角膜上皮粗糙, 荧光素钠染色(+), 睑裂区角膜上皮水肿、缺损, 睑裂上下方角膜较透明, 右眼睑裂区颞侧角膜新生血管生成(图 1C), 双眼瞳孔小, 直径约 1 mm, 眼底窥不清。瞬目次数少, 平均 1 次/3 min, 角膜反射基本消失。角膜活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)检查提示, 角膜基底膜层未见神经纤维走行; 基质层细胞激活、水肿、边界不清(图 2)。既往患者因反复发热、头痛、智力下降、言语不清、四肢无力、震颤等神经系统症状于神经内科就诊, 经基因检测提示 *NOTCH2NLC* 基因 5'UTR 区域 GGC 异常重复扩增, 皮肤活检提示皮下脂肪间质组织中成纤维细胞可见嗜酸性核内包涵体(图 3), 诊断为神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID), 结合患者双眼同时发病、明显瞬目减少, 最终诊断为双眼 NIID 相关神经营养性角膜炎。

讨论: NIID 是一种罕见的遗传性疾病, 其特征是在中枢和周围神经系统以及多个其他器官中存在核内包涵体<sup>[1]</sup>。Sone 等<sup>[2]</sup>在 2011 年发现了 NIID 患者的皮肤组织中存在嗜酸性核内包涵体, 并在 2016 年制定了 NIID 的相关诊疗流程, 诊断本病的主要

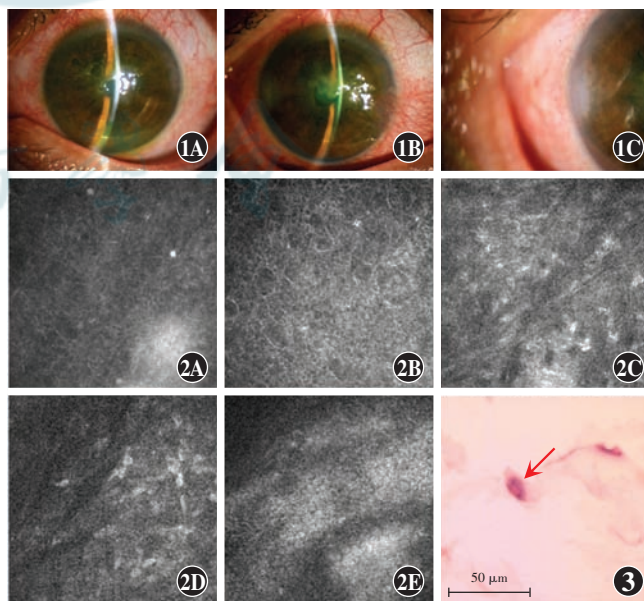


图 1 患者双眼前节裂隙灯显微镜照相 A: 右眼 B: 左眼 C: 角膜后新生血管 图 2 患者角膜 IVCM 检查 A: 角膜基底细胞层 B: 角膜前弹力层 C: 角膜前基质层 D: 角膜后基质层 E: 角膜内皮细胞层 图 3 患者皮下脂肪组织病理活检(HE × 400, 标尺 = 50 μm)皮下脂肪间质组织中成纤维细胞可见嗜酸性核内包涵体(箭头)

依据是皮肤活检、头部 DWI 序列中特征性的皮质髓质交界区高信号<sup>[3]</sup>。2019 年,国内外研究者几乎同时将 *NOTCH2NLC* 基因非编码区的 GGC 重复扩增确定为 NIID 的致病原因,为该病的诊断及后续研究提供了重要依据<sup>[4-5]</sup>。NIID 根据起病的缓急可分为发作性症状及慢性进展性症状,根据发病年龄不同可分为儿童型、青少年型和成人型,其中成人型 NIID 根据其遗传特征可以分为家族型和散发型<sup>[6]</sup>。本病例患者为成人家族型 NIID,家族中其他确诊成员暂未发现 NIID 相关神经营养性角膜炎。

近些年 NIID 相关疾病谱得到了极大扩展,根据目前已发表的病例报告,NIID 的常见症状主要分为 3 类,即中枢神经受累,包括认知障碍、脑炎样表现、癫痫、脑卒中、帕金森病样表现等;周围神经受累,包括肢体麻木、无力,肌肉萎缩;以及自主神经受累,包括小便障碍、呕吐、晕厥<sup>[7]</sup>;眼部表现主要有最佳矫正视力下降、角膜神经纤维减少、瞳孔缩小、畏光、视锥视杆细胞功能障碍、夜盲、视网膜变性、进行性视野缺损、动眼神经危象、眼震、睑痉挛、进展性上睑下垂、眼外肌异常运动等<sup>[8]</sup>,可累及角膜、瞳孔、眼外肌、视网膜、动眼神经等。目前关于 NIID 的眼科特征报道较少,主要集中在瞳孔缩小、视网膜眼底成像和电生理变化方面。Liu 等<sup>[9]</sup>采用 IVCM 对部分成人发病 NIID 患者的角膜神经纤维进行观察发现,患者角膜神经纤维减少<sup>[9]</sup>,与本例患者 IVCM 检查结果一致。Liu 等<sup>[10]</sup>于 2022 年首次报道了 NIID 相关神经营养性角膜炎,表现为双眼先后发病,有眼红、眼痛、畏光、流泪刺激症状,与本病例相似之处在于 IVCM 检查均提示角膜神经纤维减少及基质水肿,眼前节裂隙灯显微镜照相提示角膜病灶及新生血管主要位于睑裂处,不同点在于本例患者双眼同时发病且瞬目次数明显减少,无眼痛、畏光、流泪刺激症状,IVCM 显示其结构异常,但无感染迹象,目前尚无证据表明本例患者存在可引起瞬目减少及角膜知觉减退的其他因素。实际上,角膜的自主神经支配在维持泪液质量以及建立眼部环境稳态方面发挥了至关重要的作用<sup>[11]</sup>,因此,NIID 引起的自主神经障碍可导致神经营养性角膜炎。神经营养性角膜炎是一种与角膜神经改变有关的疾病,导致感觉和营养功能受损,进而导致角膜上皮破坏,影响泪膜、上皮和基质的健康和完整性<sup>[11]</sup>。在临床上,这意味着神经营养性角膜炎可能是在角膜营养功能和敏感性降低的情况下,存在不能愈合或愈合后反复分解的上皮缺损,故本病例诊断为双眼 NIID 相关神经营养性角膜炎。

NIID 相关神经营养性角膜炎应与其他角膜疾病相鉴别:

(1)阿尔茨海默病患者全身症状也可表现为认知障碍,角膜 IVCM 检查也可发现前弹性层神经纤维减少,基质层神经纤维增加<sup>[12]</sup>; (2)Thiel-Behnke 角膜营养不良在角膜 IVCM 下难以发现基底神经丛,但前弹性层可见充满均匀的相对高反射影,临床特征为前弹性层蜂窝样混浊<sup>[13]</sup>; (3)单纯疱疹病毒性角膜炎在角膜 IVCM 下可表现为神经纤维密度降低,神经主干分支数减少,神经纤维直径变小,但裂隙灯显微镜下通常可见树枝状或地图状浸润,且多为单眼发病<sup>[14]</sup>; (4)糖尿病性角膜病变在角膜 IVCM 下可表现为角膜神经纤维密度、分支密度降低,纤维长度变短<sup>[15]</sup>,但角膜中央厚度增加,内皮细胞密度降低<sup>[16]</sup>。

NIID 临床症状复杂多样,迄今为止发病机制仍然不明,目前尚无有效治疗方法,临床上主要为对症支持治疗。近年来对 NIID 的认识虽然逐渐提高,但诊断仍较困难,本例患者角膜 IVCM 诊断结果可为 NIID 诊断提供思路,提示 NIID 早期有发生神经营养性角膜炎的风险,也可提示已确诊 NIID 但未发生神经营养性角膜炎的患者应注意防治。虽然近年来有关 NIID 的研究取得了重要进展,但也带来了更多需要探讨和解决的问题,继续开展相关研究对明确该病的发生机制以及临床诊疗均具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Raza HK, Singh S, Rai P, et al. Recent progress in neuronal intranuclear inclusion disease: a review of the literature [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(5): 1019-1025. DOI: 10.1007/s10072-019-04195-6.
- [2] Sone J, Tanaka F, Koike H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurology*, 2011, 76(16): 1372-1376. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166e13.
- [3] Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3170-3186. DOI: 10.1093/brain/aww249.
- [4] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1222-1232. DOI: 10.1038/s41588-019-0458-z.
- [5] Tian Y, Wang JL, Huang W, et al. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(1): 166-176. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.013.
- [6] Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease [J]. *Neuropathology*, 2003, 23(4): 351-359. DOI: 10.1046/j.1440-1789.2003.00524.x.
- [7] Lu X, Hong D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(3): 295-303. DOI: 10.1007/s00702-021-02313-3.
- [8] Nakamura N, Tsunoda K, Mitsutake A, et al. Clinical characteristics of neuronal intranuclear inclusion disease-related retinopathy with CGG repeat expansions in the *NOTCH2NLC* gene [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 27 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931575/>. DOI: 10.1167/iov.61.11.27.
- [9] Liu C, Luan X, Liu X, et al. Characteristics of ocular findings of patients with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(5): 3231-3237. DOI: 10.1007/s10072-021-05748-4.
- [10] Liu P, Lin X, Chen X, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease-related neurotrophic keratitis: a case report [J/OL]. *Brain Sci*, 2022, 12(6): 782 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35741666/>. DOI: 10.3390/brainsci12060782.
- [11] Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66: 107-131. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
- [12] Marquez A, Guernsey LS, Frizzi KE, et al. Tau associated peripheral and central neurodegeneration: identification of an early imaging marker for tauopathy [J/OL]. *Neurobiol Dis*, 2021, 151: 105273 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482356/>. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105273.
- [13] Kobayashi A, Sugiyama K. *In vivo* laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bücklers corneal dystrophies) [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.076.
- [14] Rosenberg ME, Tervo TM, Müller LJ, et al. *In vivo* confocal microscopy after herpes keratitis [J]. *Cornea*, 2002, 21(3): 265-269. DOI: 10.1097/00003226-200204000-00006.
- [15] Petropoulos IN, Ponirakis G, Ferdousi M, et al. Corneal confocal microscopy: a biomarker for diabetic peripheral neuropathy [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(9): 1457-1475. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.04.003.
- [16] Chowdhury B, Bhadra S, Mittal P, et al. Corneal endothelial morphology and central corneal thickness in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(7): 1718-1724. DOI: 10.4103/ij. IJO\_3120\_20.

(收稿日期:2023-10-25 修回日期:2024-05-06)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)