

Zhang MY, Tian L, Guo LL, et al. Corneal densitometry analysis and its correlation with corneal topography in keratoconus [J]. Ophthalmol CHN, 2020, 29 (4) : 278 - 283. DOI: 10. 13281/j. cnki. issn. 1004-4469. 2020. 04. 007.

images[J]. JAMA Ophthalmol, 2024, 142 (3) : 171 - 177. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2023. 6318.

[25] Silva PS, Zhang D, Jacoba C, et al. Automated machine learning for predicting diabetic retinopathy progression from ultra-widefield retinal

(收稿日期:2024-10-10 修回日期:2025-02-14)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

双眼木样结膜炎诊疗 1 例

孙亚杰 徐丽妍 任胜卫

河南省人民医院 河南省立眼科医院 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者:任胜卫, Email: shengweiren1984@163. com

Diagnosis and treatment of binocular ligneous conjunctivitis: a case report

Sun Yajie, Xu Liyan, Ren Shengwei

Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Ren Shengwei, Email: shengweiren1984@163. com

DOI: 10. 3760/ema. j. cn115989-20210806-00449

患儿女, 年龄 13 个月, 因发热后右眼红及结膜囊分泌物多持续 4 个月、左眼红及结膜囊分泌物多持续 2 个月于 2019 年 8 月 18 日就诊于河南省立眼科医院, 以双眼急性结膜炎收入院治疗。患儿 4 个月前曾于外院诊断为双眼结膜炎, 给予反复膜状物清除联合局部抗生素、抗病毒滴眼液及氟米龙滴眼液治疗, 但效果欠佳, 病情反复且伪膜持续存在。眼科检查可见双眼上下睑结膜表面覆盖大量黄白色膜状物, 并于内外眦处粘连, 球结膜轻度充血, 角膜透明, 未见其他明显异常 (图 1)。全身检查未见明显异常, 患儿体温正常。血常规检查: 白细胞 $16.55 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $13.33 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比为 80.5%。2019 年 8 月 19 日于全身麻醉下清除双眼睑伪膜, 术中见膜状物质硬, 清除伪膜后暴露睑结膜创面呈鲜红色, 可见出血点 (图 2)。术后给予复方阿昔洛韦 I 滴眼液 (5 ml, 阿昔洛韦 3 mg 与地塞米松磷酸钠 0.025 mg)、他克莫司滴眼液及妥布霉素地塞米松眼膏局部应用, 术后第 1 天即出现少量分泌物, 术后第 5 天睑结膜黄白色渗出物明显增多。取出的膜状物标本经组织病理学检查提示为胶原纤维结缔组织变性, 并有中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润 (图 3)。依据患儿辅助检查并结合既往文献报道, 考虑患儿木样结膜炎可能性大。详细追问家族史发现其父母为近亲结婚。采集患儿及父母肘静脉血各 5 ml 行纤溶酶原活性及基因检测。结果提示患儿及其父、

母纤溶酶原活性分别为 2.50%、54.07% 和 41.02% (正常值为 65%~120%), 患儿 PLG 第 7 外显子发现了 1 个新的纯合点变异 c. 763G>A (p. Glu255Lys), 其父母在同一位点出现了杂合变异 c. 763G>A (p. Glu255Lys)。修正诊断: 双眼木样结膜炎、纤溶酶原缺乏症。同时更改治疗方案, 采集患儿母亲静脉血 20 ml, 离心半径 25 cm, 3 000 r/min 离心 5 min, 取血浆配制成滴眼液, 将肝素钠注射液配制成 1:5 000 (5 ml, 25 000 单位) 肝素滴眼液, 上述药物点眼各 1 次/h, 他克莫司滴眼液点眼 3 次/d, 妥布霉素地塞米松眼膏结膜囊涂抹每晚 1 次, 次日双眼结膜囊分泌物减少, 此后病情逐渐好转, 妥布霉素地塞米松眼膏在病情减轻后逐渐减量直至术后 2 个月停药, 其他药物点眼频次不变, 治疗后 9 个月双眼睑结膜瘢痕形成, 伴少量肉芽组织增生, 左眼上下睑结膜增生组织于外眦部少量粘连, 双眼结膜囊无明显渗出物, 病情稳定, 未出现高血压及晶状体混浊等糖皮质激素相关并发症。治疗及随访过程中球结膜及角膜均未受累 (图 4)。随访过程中间断复查血常规, 2020 年 4 月 9 日复查血常规显示白细胞 $11.92 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $7.17 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比为 60.2%; 2020 年 11 月 2 日复查血常规显示白细胞 $9.70 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $6.46 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比为 66.6%; 2021 年 9 月 7 日复查血常规显示白细胞 $7.07 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $3.38 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分比为 47.8%。

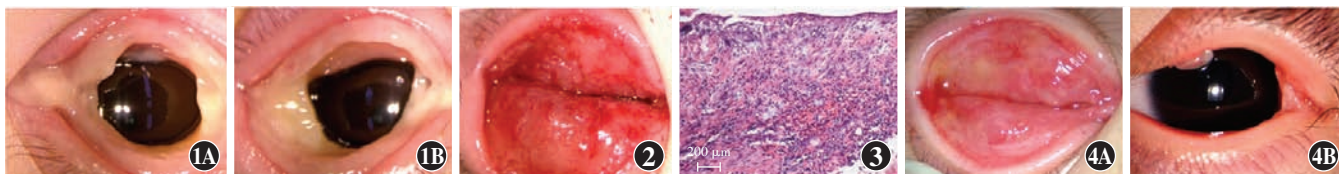


图 1 治疗前眼前节裂隙灯显微镜下表现 上下睑结膜表面覆盖大量黄白色膜状物, 并于内外眦处粘连, 角膜透明 A: 右眼 B: 左眼 图 2 左眼膜状物剥除后睑结膜表现 睑结膜创面呈鲜红色, 可见出血点 图 3 左眼膜状物标本的病理组织学表现 (HE ×20, 标尺 = 200 μm) 胶原纤维结缔组织变性, 并伴有中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润 图 4 治疗后 9 个月眼前节裂隙灯显微镜下表现 A: 右眼上下睑可见结膜瘢痕形成 B: 左眼上睑可见少量肉芽组织增生, 上下睑结膜增生组织于外眦部少量粘连, 角膜透明

讨论:木样结膜炎是一种罕见疾病,以急性或慢性、复发性结膜炎为特点,睑结膜伴有因纤维蛋白沉积导致的木样、质硬的伪膜。该病多为常染色体隐性遗传,病理机制为纤溶酶原缺乏^[1-2]。有眼部表现者多于幼年出现,常合并全身其他黏膜的损伤,如口腔、耳、鼻腔、呼吸道、胃肠道及泌尿系统等。纤溶酶原缺乏症的发病率约为 1.6/1 000 000,其中土耳其人占比可高达 42%^[3]。我国曾报道 2 例纤溶酶原缺乏症但无木样结膜炎表现的患者^[4],中国台湾地区于 2016 年报道了 1 例木样结膜炎患者,但研究者考虑为 IgG 相关疾病的眼部表现^[5]。就目前文献检索所知,本例患者是我国内地报道的首例纤溶酶原缺乏症合并木样结膜炎病例,由于本病在中国人群中发病罕见,故我国眼科医师对其认识不足,导致本例患儿到本院就诊前长期误诊误治,而本例患儿的诊疗过程表明早期诊断和有效治疗对于患儿的预后明显是有利的。

木样结膜炎的诊断主要依靠典型的临床表现、组织病理学检查、患者的阳性家族史及基因诊断结果。本例患儿临床表现典型,其父母为近亲结婚并均为 *PLG* 基因第 7 外显子杂合变异,而患儿为该基因位点的纯合变异,最终确诊为木样结膜炎。尽管目前已知该病与纤溶酶原的缺乏有关,但尚无达成共识的治疗方案。有文献报道全身或者局部应用纤溶酶原或新鲜冷冻血浆可以成功治疗该病,但是由于其存在血液制品纯化和血源性感染传播的风险,故相应疗法应用明显受限^[6-8]。纯化的纤溶酶原的应用被认为是治疗该病的金标准,近期美国 FDA 批准了纯化的纤溶酶原 Ryplazim 可用于纤溶酶原缺乏症的治疗,但目前我国尚无法获得该药,而该病的局部治疗建议环孢素、肝素和糖皮质激素滴眼液联合应用作为基础疗法^[9]。

本例为仅有眼部表现的纤溶酶原缺乏症患儿,使用亲体血浆、他克莫司和肝素滴眼液及妥布霉素地塞米松眼膏局部点眼后,亦取得了不错的效果。早期大量使用肝素可增强局部组织抗凝血酶活性和中和 Xa 因子及凝血酶,提高木样结膜炎的治疗效果^[10]。免疫调节剂可以抑制凝血途径,既往有糖皮质激素及环孢素用于木样结膜炎治疗的报道,尚无他克莫司治疗的相关报道。他克莫司是一种新型的特异性免疫调节剂,其作用与环孢素类似,但对 T 淋巴细胞增生的抑制作用更强^[11],与局部糖皮质激素应用相比,可降低引起高眼压和白内障等药物不良反应的风险,因此本研究选择肝素和他克莫司作为本例患儿的基础治疗方法,同时采用患儿母亲血液制备的新鲜血浆作为纤溶酶原的局部替代治疗品,感染风险低且经济、方便。

该患儿局部药物治疗后 9 个月病情稳定,但较其他报道中类似疾病的病情稳定时间略长,可能与以下几点有关:(1)患儿采用有效治疗措施前的发病时间长且病情重;(2)早期由于没有确诊,伪膜去除后未及使用有效的药物治疗;(3)虽然患儿母亲血浆制品在患儿眼部得以应用,可在一定程度上降解患眼纤维蛋白膜,但由于其母亲纤溶酶原活性低于正常,起效可能需要更长时间。本例患儿初次来我院就诊时血常规提示白细胞及淋巴细胞升高,考虑与以下因素有关:(1)目前儿童血常规的参考值无明确统一标准,但儿童血常规中白细胞计数、淋巴细胞计数及淋巴细胞百分比比较正常成人高,该患儿首次就诊时

年龄为 1 岁 2 个月,白细胞正常参考值上限为 $15 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比的上限为 60%;(2)患儿初次来我院就诊前 2 周曾出现发热,当地医院诊断为上呼吸道感染(病毒感染可能性大),血常规异常可能与上呼吸道感染恢复期血象变化有关。

本研究报道了 1 例纤溶酶原缺乏症合并木样结膜炎患儿的诊疗经过,提示我们要正确认识该病,重视对患者家族史的了解,有助于对疾病进行及时、准确的诊断和鉴别诊断。由于目前商品化纤溶酶原制品的缺乏,故目前该病的治疗尚无公认的标准方案,对于仅累及眼部的患者局部联合使用亲体血浆、肝素及免疫抑制剂亦能取得不错的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48(4): 369-388. DOI: 10.1016/s0039-6257(03)00056-0.
- [2] Schuster V, Zeidler P, Seregard S, et al. Homozygous and compound-heterozygous type I plasminogen deficiency is a common cause of ligneous conjunctivitis [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(6): 1004-1010.
- [3] Celkan T. Plasminogen deficiency [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(1): 132-138. DOI: 10.1007/s11239-016-1416-6.
- [4] 夏虹,张海月,刘媚娜,等. 一个遗传性纤溶酶原缺陷症家系的表型与基因突变分析 [J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(6): 432-436. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.06.009. Xia H, Zhang HY, Liu MN, et al. The phenotypic and gene mutation analysis of a family with hereditary plasminogen deficiency [J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2019, 49(6): 432-436. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.06.009.
- [5] Chiang WY, Liu TT, Huang WT, et al. Co-existing ligneous conjunctivitis and IgG4-related disease [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(7): 532-534. DOI: 10.4103/0301-4738.190154.
- [6] Pergantou H, Likaki D, Fotopoulou M, et al. Management of ligneous conjunctivitis in a child with plasminogen deficiency [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(10): 1333-1336. DOI: 10.1007/s00431-011-1483-9.
- [7] Watts P, Suresh P, Mezer E, et al. Effective treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasminogen [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(4): 451-455. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01433-7.
- [8] Watts P, Agha SH, Mameesh M, et al. Fresh frozen plasma (Octaplas) and topical heparin in the management of ligneous conjunctivitis [J]. *J AAPOS*, 2019, 23(1): 42-45. DOI: 10.1016/j.jaaapos.2018.05.011.
- [9] Rouatbi A, Chebbi A, Bouguila H. Ligneous conjunctivitis due to plasminogen deficit: diagnostic and therapeutic approach. With literature review [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2018, 41(10): 916-919. DOI: 10.1016/j.jfo.2018.03.012.
- [10] De Cock R, Ficker LA, Dart JG, et al. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(11): 1654-1659. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30813-5.
- [11] Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, et al. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine [J]. *Cornea*, 2014, 33(11): 1157-1163. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000258.

(收稿日期:2024-06-10 修回日期:2025-03-13)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)