

儿童色素失禁症伴眼部病变的基因型及临床表型分析

李 贞¹, 黄笑瑜², 盛迅伦³, 容维宁¹

引用: 李贞, 黄笑瑜, 盛迅伦, 等. 儿童色素失禁症伴眼部病变的基因型及临床表型分析. 国际眼科杂志, 2025, 25 (9): 1511-1516.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 82260206); 宁夏自然科学基金项目 (No. 2024AAC03536); 宁夏回族自治区科技创新领军人才培养项目 (No. 2020GKLRLX13); 宁夏回族自治区重大成果转化项目 (No. 2022CJE09011); 宁夏回族自治区重点研发项目 (No. 2024BEG02017)

作者单位: ¹(750001) 中国宁夏回族自治区银川市, 宁夏回族自治区人民医院 宁夏医科大学附属自治区人民医院; ²(116044) 中国辽宁省大连市, 大连医科大学; ³(730050) 中国甘肃省兰州市, 甘肃爱尔眼视光医院

作者简介: 李贞, 毕业于宁夏医科大学, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病的临床诊治。

通讯作者: 容维宁, 毕业于天津医科大学, 眼科学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底疾病的临床诊治. rongweining426@126.com

收稿日期: 2025-02-21 修回日期: 2025-07-24

摘要

目的: 分析色素失禁症 (IP) 患儿的临床表型及基因型, 旨在提高临床医生对该病的认识。

方法: 收集 2020 年 2 月于宁夏回族自治区人民医院眼科就诊的 IP 家系 1 个。先证者及其家庭成员接受全面全身及眼部检查, 抽取外周静脉血, 提取 DNA, 进行全基因组外显子测序及 MLPA 检测, 明确致病变异位点。根据患儿眼底病变程度给予相应的治疗, 随访期间观察患儿眼部临床特征和疗效。

结果: 本研究中患儿为女性, 就诊年龄 8 岁, 初诊时具有典型的皮肤改变及瘢痕性脱发, 且合并牙齿异常。基因检测结果提示患儿携带 *IKBK* 基因 4-10 号外显子杂合缺失的变异 chrX:153440010-153446570del。患儿双眼病变不对称, 左眼病变严重, 眼球萎缩, 眼部 B 超提示眼内结构紊乱, 右眼周边视网膜可见新生血管形成, 给予患儿右眼视网膜激光光凝治疗, 在随访过程中未发现视网膜病变进展。

结论: IP 患儿的眼部临床表型各异, 视网膜血管病变为主要改变。对临床上确诊为 IP 的患儿早期行眼部筛查, 且及时、规范的治疗显得尤为关键。

关键词: 色素失禁症; 眼部表现; 视网膜病变; *IKBK* 基因

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.22

Genotypic and clinical phenotypic analysis of children with incontinentia pigmenti accompanied by ocular lesions

Li Zhen¹, Huang Xiaoyu², Sheng Xunlun³, Rong Weining¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82260206); National Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (No. 2024AAC03536); the Training Project of the Scientific Innovation Commanding Talented Person in Ningxia Hui Autonomous Region (No. 2020GKLRLX13); Major Achievement Transformation Project of Ningxia Hui Autonomous Region (No. 2022CJE09011); the Key Research Development Project of Ningxia Hui Autonomous Region (No. 2024BEG02017)

¹People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; ³Gansu Aier Optometry Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Rong Weining. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China. rongweining426@126.com

Received: 2025-02-21 Accepted: 2025-07-24

Abstract

• **AIM:** To analyze the clinical phenotypes and genotypes of children with incontinentia pigmenti (IP) and enhance clinicians' understanding of the condition.

• **METHODS:** A family with IP diagnosed in February 2020 at the ophthalmology department of People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region was enrolled. The proband and family members underwent comprehensive systemic and ocular examinations. Peripheral venous blood was collected for DNA extraction, followed by whole-exome sequencing and MLPA assay to identify pathogenic variants. Corresponding treatments were administered based on the severity of fundus lesions, and ocular clinical features and therapeutic outcomes were monitored during follow-up.

• **RESULTS:** The child in this study was a female, aged 8 years, with typical skin changes and scarring alopecia and dental abnormalities at the time of initial consultation. The results of genetic testing suggested that the child carried a

heterozygous deletion of exons 4–10 of the *IKBKG* gene chrX:153440010–153446570del. The child had asymmetric lesions in both eyes, with severe lesions in the left eye, atrophy of the eyeballs, and ocular B–ultrasound suggesting structural disturbances in the eye, and neovascularization was seen in the peripheral retina of the right eye, and the patient was given laser photocoagulation treatment for the right eye, and no progression of retinopathy was detected during follow-up.

• **CONCLUSION:** Children with IP have different ocular clinical phenotypes, and retinal vasculopathy is the main change. Early screening and timely and standardized treatment are crucial for children diagnosed with IP.

• **KEYWORDS:** incontinentia pigmenti; ocular manifestations; retinopathy; *IKBKG* gene

Citation: Li Z, Huang XY, Sheng XL, et al. Genotypic and clinical phenotypic analysis of children with incontinentia pigmenti accompanied by ocular lesions. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*), 2025,25(9):1511–1516.

0 引言

色素失禁症(incontinentia pigmenti,IP)又称为 Bloch–Sulzberger 综合征,由位于 X 染色体 q28 区的 *IKBKG* 基因突变引起,以特征性的皮肤改变为主,可伴眼、骨骼、中枢神经及牙齿等多系统异常的 X 连锁显性遗传性疾病^[1]。IP 的患者通常为女性,男性往往病情严重,多在宫内死亡。据统计,有超过 35% 的 IP 患儿会合并眼部病变^[2–3],多为视网膜血管的异常改变,如周边视网膜存在无血管区以及新生血管等,严重者可出现视网膜脱离,部分患者可合并视神经萎缩、斜视、白内障、眼球震颤和小眼球等^[4]。目前临床上对 IP 患者的治疗常采用激光光凝、冷凝、玻璃体腔抗 VEGF 药物注射、玻璃体切割手术等,但仍存在诸多风险,且视力预后较差。迄今为止,国内对于 IP 的研究较少,尚未能全面展示 IP 的眼部特征。本研究对 1 例 IP 患儿的全身和眼部临床表型以及基因型进行了全面系统的分析,并复习相关文献,旨在提高临床医生对于 IP 的认识,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2020 年 2 月于宁夏回族自治区人民医院眼科就诊的 IP 家系 1 个。根据国际公认的诊断标准,该家系中 1 例患儿具有典型的皮肤改变主要指标及牙齿异常及秃发等次要指标,符合 IP 的临床诊断。本研究经宁夏回族自治区人民医院伦理委员会审核批准(伦理编号:2022–KJCG–006),所有参与者及其监护人知情并签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 入院时检查 入院时做眼科检查、B 型超声检查、眼底血管荧光造影。

1.2.2 基因检测

1.2.2.1 DNA 提取 每位参与者采集外周静脉血 5 mL,采用天根血液基因组 DNA 提取试剂盒(TIANamp Blood DNA

Kit,#DP348–03)提取基因组 DNA。经紫外分光光度计和 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测浓度和纯度后,保存于–20 ℃ 冰箱。

1.2.2.2 全基因组外显子组测序 先证者及其父母同时进行全基因组外显子组测序(Trio 全基因组外显子组测序模式)。采用 Agilent SureSelect 外显子捕获试剂盒进行全基因组外显子捕获,高通量测序仪(Illumina)进行测序,深度达到 100 ×。原始测序数据经过 Illumina basecalling Software 1.7 分析软件处理后与 NCBI 人类基因组 DNA 参照序列(NCBI build 37.1)进行比对。通过生物信息技术计算分析单核苷酸改变、拷贝数缺失重复和拷贝数中性杂合缺失,并对候选变异进行 Sanger 测序验证。

1.2.2.3 MLPA 检测 特异性扩增受检者 *IKBKG* 基因全长及周围序列,使用 TwistDNA 建库试剂盒(Twist EF Library Preparation Kit1,2.0)进行目的基因片段酶切片段化、文库构建,利用 SALSA MLPA Probemix P073 *IKBKG*–A1–1015 试剂盒进行多重连接探针扩增,正常 DNA 样本作为对照,检测待检样本的 *IKBKG* 相关的拷贝数变异,并对变异位点进行分析。

1.2.3 随访 本研究参照 Holmström 等^[5] 制定的随访原则:对于已确诊的 IP 患儿,应尽早开展眼底的筛查。若眼底检查结果正常,建议每月复查 1 次,持续 3–4 mo,之后每 3 mo 复查 1 次,持续 1 a;随后每 6 mo 复查 1 次,直至 3 岁,若在此期间未发现异常,可转为常规屈光及眼保健随访。首次眼底检查发现异常的患儿,应尽早完善眼底血管荧光造影检查,以明确视网膜缺血的范围,并根据视网膜病变分级进行相应处理。本例中患儿右眼视网膜病变为 3 期,我们为患儿进行了右眼视网膜激光光凝,每 6 mo 眼科门诊随访 1 次,随访至今,且在随访过程中未发现右眼视网膜病变进展。鉴于患儿出现的皮肤及牙齿问题,我们建议患儿定期儿科、皮肤科及口腔科门诊就诊。

2 结果

本研究中已确诊 IP 患儿,女,8 岁,因“双眼视力下降 5 a”就诊。患儿否认宫内缺氧、窒息史、手术史,无吸氧史、药物过敏及传染病史;父母无近亲结婚史;家族中无遗传病史;其母亲无流产史及皮疹病史。患儿为孕 42 wk 剖腹产,羊水少,出生体质量 2.7 kg,自幼喂养困难,11 月龄出牙,牙齿发育不良,呈锥形牙,上方左中切牙和侧切牙缺失。出生 3 mo 时因高烧后出现躯干和四肢出现红斑和水疱,6 mo 内皮肤病变逐渐进展为线状色素沉着。手指出现疣状增生,头部可见局灶性脱发(图 1)。左眼内斜视伴双眼眼球震颤,BCVA:OD 为 0.3(–2.00 DS/+4.00 DC×90°),OS 无光感;眼轴长度:右眼 21.65 mm,左眼 19.77 mm;右眼前节正常,晶状体透明,玻璃体轻度混浊;眼底:视盘边界清,色淡红,视盘周围可见萎缩弧,黄斑中心凹反光可见,视网膜呈豹纹状改变;左眼角膜上皮带状混浊,晶状体皮质呈灰白色混浊,虹膜黏连、纹理不清,瞳孔膜闭,其余眼内结构窥不入。B 型超声检查显示,左眼眼轴短,眼内结构紊乱(图 2)。患儿眼底血管荧光造影结果提示右眼视网膜静脉充盈延迟,可见鬼影血管,视网膜血管异常吻合,周边视网膜新生血管形成,伴晚期荧光渗漏(图 3)。



图1 IP 患儿全身表现 A、B、C:躯干及四肢皮肤色素沉着期(箭头);D:疣状皮疹期手部表现(箭头);E:患儿呈锥形牙,左上方中切牙及侧切牙缺失(箭头);F:瘢痕性脱发(箭头)。

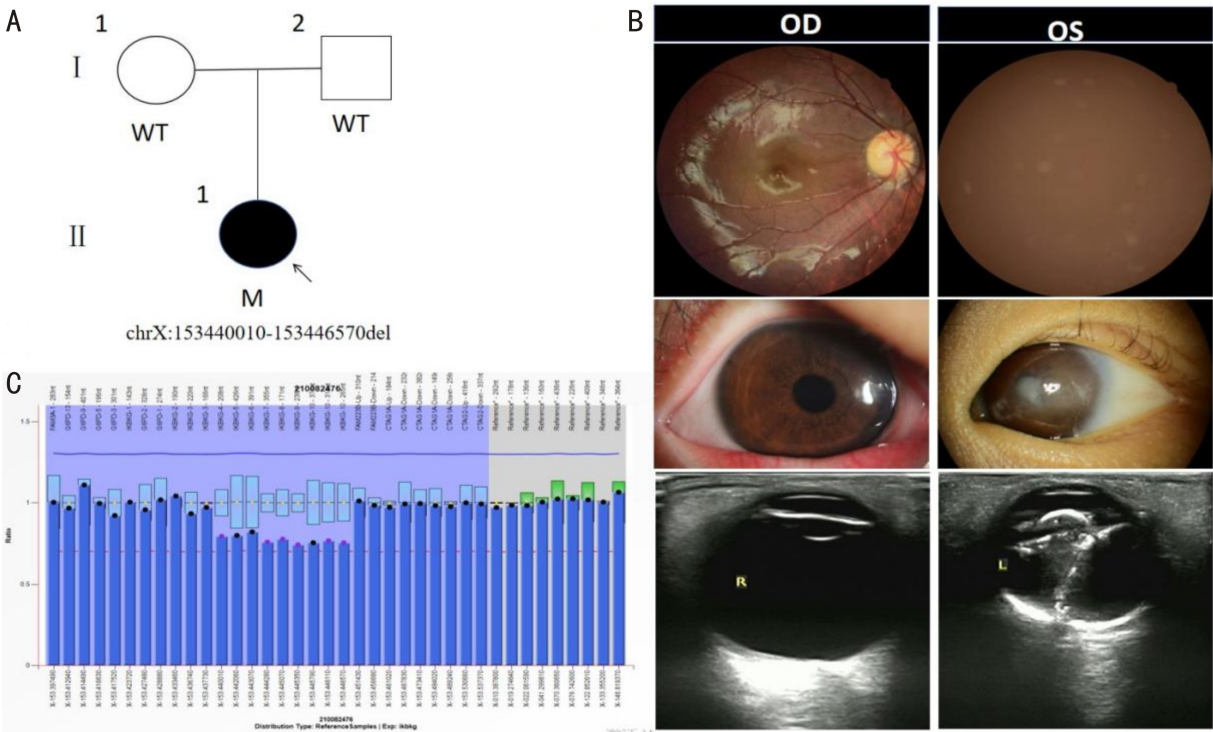


图2 IP 患儿序列分析及相关眼部检查 A:患儿的家系图;B:眼底照相显示右眼视盘盘周可见萎缩弧,视网膜呈豹纹状改变。左眼底窥不入。眼前节照相示左眼角膜上皮带状混浊,晶状体皮质呈灰白色混浊,虹膜粘连、纹理不清,瞳孔膜闭。B 型超声检查,左眼眼轴短,眼内结构紊乱;C:测序结果:在先证者中检测到 *IKBKG* 基因 4-10 外显子杂合缺失的变异 chrX:153440010-153446570del。

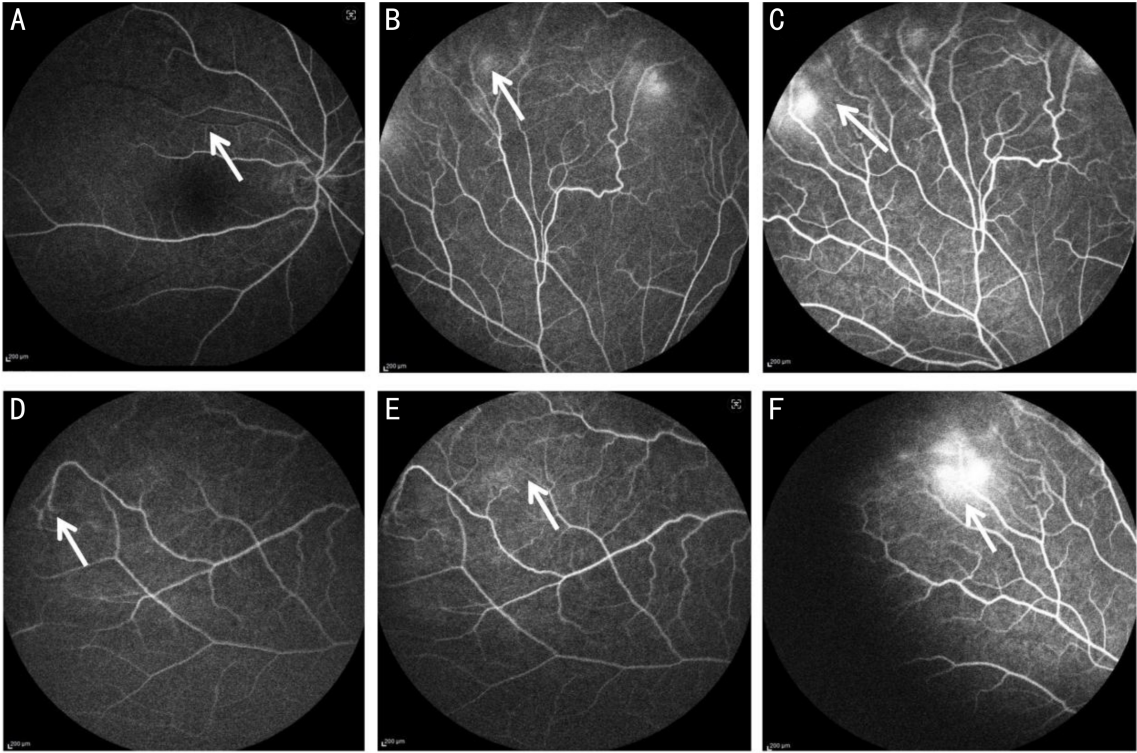


图 3 IP 患儿右眼荧光素眼底血管造影像 A:视网膜静脉充盈延迟,见鬼影血管(箭头);B、C:视网膜新生血管局灶性强荧光,晚期荧光素渗漏增大(箭头);D:视网膜周边部血管吻合支(箭头);E、F:视网膜末梢血管纤曲、扩张伴轻微荧光素渗漏(箭头)。

在先证者中检测到 *IKBK*G 基因 4-10 号外显子杂合缺失的变异 chrX:153440010-153446570del,表型正常的母亲未检测出。X 染色体第 153 440 010-153 446 570 个碱基缺失,导致染色体片段内 *IKBK*G 基因 4-10 号外显子发生杂合缺失的变异,由于基因所编码的蛋白质量的改变,导致蛋白剂量降低,造成细胞正常生理功能的紊乱,其致病机制为功能丧失(PVS1),变异携带者的表型高度符合 IP(PP4_Supporting),变异为罕见变异,在千人数据库和东亚人群数据库(ExAC_EAS)中未见收录(PM2),该变异是已知变异,可靠信誉来源的报告认为该变异是致病的(PP5)。因此,根据 ACMG 指南,我们认为该变异为致病性变异(PVS1+PM2+PP4+PP5)。

3 讨论

IP 主要累及皮肤、神经系统、眼、牙齿及骨骼等外胚层组织^[6]。其中大多以皮肤改变为首发临床症状,表现为背腹等躯干部位及四肢散在色素沉着,且皮肤改变具有自限性^[7]。本研究中,患儿在出生 3 mo 时因高烧后出现躯干和四肢红斑和水疱,此后逐步经历了疣状皮疹期、色素沉着期及萎缩期等典型阶段。除皮肤病变外,本研究中患儿还出现了牙齿异常,包括部分牙缺失,出牙延迟、牙齿畸形以及瘢痕性脱发。眼部异常是 IP 患儿最常见的临床表现之一,其中视网膜病变是最具特征性且严重的损伤,主要表现为视网膜缺血、周边视网膜无血管区及新生血管形成伴出血和纤维增生、牵拉性视网膜脱离、黄斑中心凹发育不全等^[8]。该过程可能在任意阶段自然停止,遗留多种视网膜改变,例如视网膜血管纤曲、血管异常吻合以及视网膜色素沉着等^[4]。除了典型的视网膜病变,还可合并斜

视、白内障、葡萄膜炎及视神经萎缩等,通常为单眼受累,表现为小眼球,也可出现双眼同时受累,病变往往不对称。除此以外,病变还可累及眼前段,表现为角膜浅层或上皮下的线状、环形混浊以及角膜血管翳等,提示在诊断儿童感染性角膜炎前需排除 IP。当眼后段病变严重时,可伴有眼前节的广泛受累,如浅前房、前房消失、虹膜粘连、白内障、角膜变性及角膜内皮失代偿等。通过查阅文献发现,不同研究报道的 IP 患儿眼部异常发生率各有不同,其临床表型也各不相同,2022 年我国曾有学者对确诊为 IP 的 33 例患儿进行随访观察,发现其眼部受累比例高达 42%,且均存在眼底病变^[9]。本研究中,患儿双眼病变程度不一,右眼前节正常,眼底检查仅可见视盘周边萎缩弧,而左眼无光感,眼球已萎缩,B 型超声检查提示眼轴短,眼内结构紊乱。我们分析这可能与 X 染色体随机失活导致部分细胞表达隐性致病等位基因,形成嵌合相关,表型异质性取决于嵌合比例和组织分布^[10]。除此以外,本例患者还出现了左眼角膜上皮带状混浊,晶状体皮质呈灰白色混浊,虹膜粘连、纹理不清,瞳孔膜闭以及典型的内斜视及双眼眼球震颤,这与文献报道的 IP 引起非视网膜病变的表现一致^[11]。

IP 为 X 连锁显性遗传,其发病与 *IKBK*G 基因缺陷有关。据统计,有超过 80% 的 IP 患者与 *IKBK*G 基因 4-10 号外显子缺失相关^[12-13],其次是点突变(包括错义突变、无义突变、移码突变及剪切位点突变)和嵌合突变。*IKBK*G 基因负责编码 NEMO 蛋白及 IKK- γ 调节亚基,这对于 NF- κ B 蛋白的激活至关重要。NF- κ B 在细胞生长调控、抗凋亡及免疫反应中扮演重要角色,其代谢异常可

能通过炎症途径引发血管阻塞和缺血,进而影响皮肤、神经系统及眼部代谢。视网膜血管的缺血缺氧可诱发异常血管化和新生血管形成,加剧视网膜并发症的发展。同时,NF- κ B 功能失常会导致内皮细胞过度表达趋化因子 Eotaxin,吸引嗜酸性粒细胞异常聚集,引起视网膜血管周围炎症和内皮细胞损伤,最终导致视网膜血管功能障碍^[14-15]。当 *IKBK* 不正确表达时,会导致各种炎症反应的发展,特别是外胚层细胞。不同突变类型通过影响 NF- κ B 通路活性,导致临床表型异质性。基因型分析对预测严重并发症和指导个性化随访至关重要。为深入分析 IP 突变类型与临床表型的关联,我们在 PubMed、万方、中国知网数据库中检索了相关文献,结果显示,外显子 4-10 号缺失表型最严重,视网膜血管异常(无灌注区、新生血管)发生率高达 90%,早发型(<1 岁)视网膜脱离风险高^[14],点突变表型较轻,以周边色素沉积为主,罕见新生血管,神经系统并发症罕见,男性患者可能存活(如 p.Arg412His 突变);嵌合突变表型异质性大,取决于嵌合比例和组织分布^[10]。本研究采用 MLPA 方法检测到患儿携带有 *IKBK* 基因 4-10 号外显子杂合缺失的变异,X 染色体第 153 440 010-153 446 570 个碱基缺失,导致染色体片段内 *IKBK* 基因 4-10 号外显子发生杂合缺失的变异,由于基因所编码的蛋白质量的改变,导致蛋白剂量降低,造成细胞正常生理功能的紊乱,进而造成 NF- κ B 通路正常功能丧失或失调,最终产生 IP 表型。然而,值得注意的是,本研究中首次采用全外显子检测技术并未检测到致病变异位点,我们分析这与全外显子检测技术主要针对外显子区域的小变异,但对大片段缺失检测能力有限,而 MLPA 检测方法可在一次反应中检测多个基因位点的拷贝数变化,能有效检测出全外显子测序可能遗漏的基因拷贝数变异等情况,为 IP 的诊断提供有力依据。根据 IP 基因库 (IPGB, <http://www.igb.cnr.it/ipgb>) 的数据显示,75% 的女性患者及全部男性患者均为散发病例,无家族病史,本研究中表型正常的母亲未检测出异常,这也与我们的研究相符。

IP 相关视网膜病变需与早产儿视网膜病变 (ROP) 和家族性渗出性视网膜病变 (FEVR) 等疾病进行鉴别。其血管化进展程度与 ROP 患儿相似,严重时可表现为类似急性 ROP 的症状^[16]。然而,ROP 患儿通常合并早产及吸氧史,视网膜血管区与无血管区交界处可见明显嵴样病变,且双眼病变严重程度较为一致。相比之下,IP 患儿的 FFA 荧光素的渗漏范围通常较小。本组患儿为足月产,视网膜未见嵴样病变,且双眼病变不对称,结合其典型的皮肤改变可进行鉴别。FEVR 常有家族史,双眼常同时受累,男女均可发病,视网膜周边血管增多且平直,不伴有典型皮肤病变,基因检测也有助于进一步鉴别。本例患儿结合临床表型及基因检测结果可明确诊断。

目前,对于 IP 尚无特异性治疗方案,其眼部病变主要为对症治疗。药物治疗主要集中在抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物抑制视网膜新生血管生成。对于首诊的 IP 患者,早期前瞻性视网膜检查,如有新生血管生成,可行冷

冻治疗以预防后期眼底疾病进一步进展,降低致盲率。对于视网膜无灌注区及视网膜裂孔、视网膜变性区形成等可以通过视网膜激光光凝进行治疗^[5,9]。国内有学者报道对于新生血管荧光渗漏的患儿,抗 VEGF 治疗减少了单纯视网膜光凝造成的视网膜结构破坏,还可促使周边视网膜继续血管化^[17]。国外也有报道显示 IP 患儿视网膜病变经过多次重复玻璃体腔注射及视网膜光凝,增生性视网膜病变控制并停止,且未出现全身不良反应^[18],因此,玻璃体腔抗 VEGF 联合视网膜光凝治疗,可有效促进新生血管萎缩、异常血管消退,并减少视网膜光凝范围。若患儿已出现视网膜增生、牵拉性视网膜脱离等可以进行玻璃体切割手术治疗。本研究中患儿 FFA 提示视网膜新生血管形成,依据赵培泉教授团队推荐的 IP 相关视网膜病变分期标准,该患儿右眼视网膜病变为 3 期。我们为患儿进行了右眼视网膜激光光凝,且在随访过程中未发现右眼视网膜病变进展。

本研究中,我们系统总结了典型的视网膜血管性病变以及非视网膜病变在内的所有眼部临床特征,全面分析了患儿包括皮肤及牙齿等全身表现,为各科医师提供了对 IP 的全身病变,尤其是眼部改变的系统和直观的认知。鉴于 IP 复杂的眼部表现,我们应提高对其眼部特征的认识,并与多学科医生共同协作诊断。既往研究表明,眼部异常通常伴有神经系统表现,并决定了 IP 的严重程度,因此,我们建议密切随访 IP 相关疾病的进展,并进行适当的影像学检查作为预防措施。对于已出现典型皮肤表现的 IP 患儿,应尽早进行眼底筛查;对于无明确病因的视网膜缺血及血管增生性病变应警惕 IP 的可能性,做到早诊断,早治疗,尽可能保留患儿的视功能。由于 IP 临床罕见,且本研究为单中心回顾性观察,因此存在样本量小、临床治疗方案欠统一等局限性,对患儿视功能的影响及预后还需后续研究。但本研究具有随访时间长,基因学诊断支持等优点,为临床干预时机的选择提供了关键依据,优化临床管理,推动精准医疗,并为后期开展多中心、大样本研究奠定了基础。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李贞论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;黄笑瑜数据采集分析;容维宁、盛迅伦选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Fusco F, Paciolla M, Conte MI, et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. *Orphanet J Rare Dis*, 2014,9(1):93.
- [2] Islam YFK, Khurshid SG. Incontinentia pigmenti and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*, 2022,33(6):525-531.
- [3] Fusco F. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF- κ B activation. *Hum Mol Genet*, 2004,13(16):1763-1773.
- [4] Minic S, Obradovic M, Kovacevic I, et al. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: Literature review and meta-analysis. *Srp Arh Celok Lek*, 2010,138(7-8):408-413.

[5] Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000,78(3):348-353.

[6] Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol*, 2005,30(5):474-480.

[7] Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*, 2002,47(2):169-190.

[8] Meuwissen MEC, Mancini GMS. Neurological findings in incontinentia pigmenti: a review. *Eur J Med Genet*, 2012, 55 (5): 323-331.

[9] 乔静, 谢琳辉, 罗瑜琳. 色素失禁症患儿 33 例的眼底表现及临床分析. *国际眼科杂志*, 2022,22(4):698-700.

[10] Herlin LK, Sørensen SB, Graakjaer JA, et al. NF- κ B activation and X-inactivation in females with incontinentia pigmenti and recurrent infections. *J Clin Immunol*, 2024,44(6):136.

[11] Poziomczyk CS, Bonamigo RR, Santa Maria FD, et al. Clinical study of 20 patients with incontinentia pigmenti. *Int J Dermatology*, 2016,55(2):87-93.

[12] Cammarata - Scalisi F, Fusco F, Ursini MV. Incontinencia pigmenti. *Actas Dermo Sifiliográficas*, 2019,110(4):273-278.

[13] Chen HQ, Ji XJ, Lai Y, et al. Novel IKBKG gene mutations in incontinentia pigmenti: report of two cases. *Front Med*, 2023,10:1303590.

[14] Kim HY, Song HB, Kim KH, et al. Importance of extracutaneous organ involvement in determining the clinical severity and prognosis of incontinentia pigmenti caused by mutations in the IKBKG gene. *Exp Dermatol*, 2021,30(5):676-683.

[15] Hübner S, Schwieger - Briel A, Technau - Hafsi K, et al. Phenotypic and genetic spectrum of incontinentia pigmenti-a large case series. *J Deutsche Derma Gesell*, 2022,20(1):35-43.

[16] Rishi P, Singh N, Rishi E. Retinopathy in incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol*, 2019,67(6):940.

[17] 蒋姣姣, 张琦, 丁芝祥, 等. 色素失禁症患者的眼底表现及治疗. *国际眼科杂志*, 2021,21(3):561-566.

[18] Ho M, Yip WWK, Chan VCK, et al. Successful treatment of refractory proliferative retinopathy of incontinentia pigmenti by intravitreal ranibizumab as adjunct therapy in a 4-year-old child. *Retin Cases Brief Rep*, 2017,11(4):352-355.