

Clinical Efficacy of Intravitreal Injection of Leizumab in the Treatment of Neonatal Familial Exudative Vitreoretinopathy of Stage 2

Nan Li¹ Haitao Han^{*}

Weifang Eye Hospital, Weifang, Shandong, 261031, China

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy and safety of intravitreal injection of rituximab (IVR) in the treatment of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phase 2 in newborns (< 28 days old). **Methods:** Retrospective analysis of the regression and safety of retinal neovascularization in 14 neonatal patients (27 eyes) diagnosed with FEVR2 lesions in our hospital from January 2017 to July 2018 after intravitreal injection of 0.025mL (10mg/mL) of rituximab under local anesthesia. **Results:** The average gestational age, birth weight, corrected gestational age, and follow-up time of the patients were 39.34 ± 0.95 weeks, 3.36 ± 0.32 weeks, 41.30 ± 1.45 weeks, and 62.31 ± 6.20 weeks, respectively. Among the 27 eyes, 24 eyes had complete regression of neovascularization after a single IVR treatment, accounting for 88.89% of all affected eyes; Three eyes underwent repeated IVR or laser treatment, accounting for 11.11% of all affected eyes. Among them, one eye regained stability after repeated IVR, accounting for 3.70% of all affected eyes. Two eyes still showed neovascularization and fiber proliferation at the lesion after repeated IVR, accounting for 7.41% of all affected eyes. After laser photocoagulation treatment, the patient's condition returned to stability; No eye complications related to medication or treatment methods were observed in all affected eyes after treatment. **Conclusion:** Leizumab is effective in treating stage 2 FEVR lesions, and screening for FEVR in infants and young children through Retcam is crucial for early detection and treatment of FEVR. Further research is needed on its long-term efficacy and safety.

Keywords

familial exudative vitreoretinopathy; Leizumab; new blood vessel regression

玻璃体内注射雷珠单抗治疗新生儿家族性渗出性玻璃体视网膜病变 2 期的临床疗效研究

李南¹ 韩海涛^{*}

潍坊眼科医院, 中国·山东 潍坊 261031

摘要

目的: 观察玻璃体内注射雷珠单抗 (IVR) 对治疗新生儿 (<28天) 家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (Familial Exudative Vitreoretinopathy, FEVR) 2期的临床疗效及安全性。**方法:** 回顾性分析我院2017年1月至2018年7月确诊为FEVR2期病变的14例新生儿患者 (27只眼) 在局麻下行玻璃体内注射雷珠单抗0.025mL (10mg/mL) 后视网膜新生血管的消退情况及安全性。**结果:** 患儿的平均孕龄、出生体重、矫正胎龄及随访时间分别为: 39.34 ± 0.95 周、 3.36 ± 0.32 周、 41.30 ± 1.45 周、 62.31 ± 6.20 周。27只眼中, 经单次IVR治疗后新生血管完全消退24只眼, 占有患眼的88.89%; 重复IVR或者激光治疗3只眼, 占有患眼的11.11%, 其中1只眼再次IVR后病情恢复稳定, 占全部患眼的3.70%, 2只眼在重复IVR后, 病变处仍出现新生血管及纤维增殖, 占全部患眼的7.41%, 对其进行激光光凝治疗后, 患者病情恢复稳定; 所有患眼在治疗后均未见与药物或治疗方式相关的眼部并发症的发生。**结论:** 雷珠单抗对FEVR2期病变的治疗有效, 且通过Retcam筛查婴幼儿FEVR是早期发现及治疗FEVR的关键, 其长期的疗效及安全性还需要进一步研究。

关键词

家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 雷珠单抗; 新生血管消退

1 引言

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (Familial Exudative Vitreoretinopathy, FEVR), 由 Criswick 等^[1] 在 1969 年首先报道的, 它是一种遗传性疾病, 其临床表现及遗传方式呈现多样化。眼底特征性表现是周边视网膜无血管化以及新生血管的生成。FEVR 视力丧失的主要原因是新生血管的产生

及其产生的相关并发症。近几十年来对于视网膜新生血管病变治疗的金标准是视网膜激光光凝治疗^[2], 但是不能忽视这种治疗方式所带来的副作用。激光治疗需要新生儿患者在全麻下进行, 并且治疗后会产生永久性激光斑, 伴随患儿的成长, 后期会使患儿的屈光度改变以及视野的丧失^[3-5]。目前, 血管生长因子 (VEGF) 已经被证实是视网膜新生血管

产生的主要因素之一，且已广泛应用于视网膜新生血管性疾病，如年龄相关性黄斑变性，糖尿病性黄斑水肿等疾病。而近年来，越来越多的抗 VEGF 药物应用于儿童视网膜病，如早产儿视网膜病变、Coats 病等新生血管性疾病，在这些报道中曾表明 Wnt 受体 / β - 连环蛋白途径与视网膜形成和 VEGF 表达调控有关。而该途径的蛋白质突变在 FEVR 的发病机制中也被发现^[6]，并且在一些报道中尝试了针对 FEVR 的抗 VEGF 治疗^[7]，且发现其有效，但是关于抗 VEGF 药物治疗新生儿 FEVR2 期病变的报道相对较少，为此，我们对一组 FEVR2 期病变的新生儿患者行玻璃体腔注射雷珠单抗 (IVR) 治疗，现将结果报道如下。

2 对象与方法

该研究方案是通过潍坊眼科医院伦理委员会和机构审查委员会批准通过，在接受玻璃体腔抗 VEGF 药物治疗前，要获得每个婴儿父母的书面知情同意书。

该项研究属于回顾性非对照临床研究，2017 年 1 月至 2018 年 6 月在我院就诊并确诊为 FEVR2 期病变的患儿 14 例 27 只眼纳入本研究。所有筛查及治疗的医师均为视网膜病专家。患儿中，男性 6 例 11 只眼，女性 8 例 16 只眼，患儿的平均孕龄、平均出生体重、平均矫正胎龄分别为 39.34 ± 0.95 周， 3.36 ± 0.32 Kg， 41.30 ± 1.45 周。

纳入标准：①诊断为 FEVR2 期病变；②初始治疗仅为单次 IVR 治疗。

排除标准：①全身病情严重无法玻璃体腔注药术；②曾经接受过玻璃体手术或激光光凝、冷冻治疗或者抗 VEGF 治疗而无法了解病情初发情况者。所有的患儿在术前均行眼科 B 超、眼压测量 (iCare pro)、双目间接眼底镜及三代广角数码视网膜成像系统 (Retcam III) 检查并记录眼前节及眼底情况。

所有患儿均采用 0.5% 复方托吡卡胺充分散瞳，IVR 治疗在全身麻醉或者表面麻醉下进行，治疗前常规用抗生素滴眼液点眼，0.5% 聚维酮碘局部消毒，铺无菌巾，置开睑器后，妥布霉素及生理盐水依次冲洗结膜囊，用 30G 注射针头于角膜缘后 1mm 玻璃体内穿刺注入规格为 10mg/ml 的雷珠单抗 0.025mL。注射结束后用 iCare pro 眼压计进行眼压测量，用双目间接眼底镜观察视网膜的血运状况。治疗后常规滴用

抗生素点眼，连续 7 天。观察术后视网膜周边血管发育及新生血管减轻或消退的情况以及与 IVR 治疗相关的眼部及全身不良反应的发生情况。若术后 2 周新生血管无消退或病情进展到 2 期以上，则进行视网膜激光光凝治疗或玻璃体切割手术。若随访期间视网膜新生血管消退后复发，则再次进行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。

疗效的评判标准：治疗有效：单次 IVR 治疗新生血管完全消退。复发：视网膜无血管和有血管区的交界处重新出现嵴或新生血管。治疗无效：新生血管无消退或者病情进展到 FEVR2 期以上病变。

3 结果

本研究中所有患眼的治疗方式不同，单次 IVR 治疗的有 24 只眼，占有患眼的 88.89%；重复 IVR 治疗的有 1 只眼，占全部患眼的 3.70%；进行重复 IVR+ 激光治疗的又 2 只眼，占全部患眼的 7.41%，如表 1 所示。

表 1 FEVR2 期病变的不同治疗方式分析

| | 单次 IVR | 重复 IVR | 重复 IVR+ 激光 |
|--------------|-------------|-----------|------------|
| 患眼数量及百分比 (%) | 24 (88.89%) | 1 (3.70%) | 2 (7.41%) |

注：单次 IVR 玻璃体腔注药 1 次；指重复 IVR 指玻璃体腔注药 2 次；重复 IVR+ 激光指玻璃体腔注药 2 次联合激光治疗。

所有患眼的新生血管消退情况不一致，玻璃体腔注射雷珠单抗后 1 周有 14 只眼出现了新生血管消退，占有患眼的 51.85%；注射术后 2 周时 11 只眼出现了新生血管的消退，占有患眼的 40.74%；注射术后 4 周时，2 只眼出现了新生血管的消退，占有患眼的 7.41%，如表 2 所示。

表 2 不同时间新生血管消退率的比较

| | 1 周 | 2 周 | 4 周 |
|--------------|-------------|-------------|-----------|
| 患眼数量及百分比 (%) | 14 (51.85%) | 11 (40.74%) | 2 (7.41%) |

本研究中玻璃体腔注射雷珠单抗治疗 FEVR 的有效率如表 3 所示。

表 3 新生血管消退情况

| | 治疗有效 | 治疗无效 | 复发 |
|--------------|-------------|------|------------|
| 患眼数量及百分比 (%) | 24 (88.89%) | 0 | 3 (11.11%) |

患者的基本情况如表 4 所示。

患者 1，女，孕周 39+3，矫正胎龄 41+2，图 1 是左眼注药前可看到血管未至周边，血管走行密集呈刷状，末端可见新生血管及大量点状渗出。图 2 是术后 3 月，周边渗出较前减少，血管向周边明显增长。

【作者简介】李南 (1992-)，女，中国山东聊城人，硕士，住院医师，从事眼底病研究。

【通讯作者】韩海涛 (1985-)，男，中国山东潍坊人，硕士，主治医师，从事眼底病研究。

表 4 患者的基本情况

| 编号 | 性别 | 出生体重 (kg) | 出生胎龄 (W) | 矫正胎龄 (W) | 治疗眼别 | 打针次数 (次) | 激光 | 新生血管消退时间 (W) | 血管生长情况 | 家族史 |
|----|----|-----------|----------|----------|------|--------------|----------|--------------|--------|-----|
| 1 | 男 | 3.9 | 38 | 44+5 | OS | 1 | — | 1 | — | 不详 |
| 2 | 男 | 3.3 | 38+5 | 39+5 | OU | 1 | — | 1 | — | 无 |
| 3 | 男 | 3.65 | 40+2 | 40+6 | OU | 1 | — | 2 | — | 无 |
| 4 | 女 | 3.2 | 37+6 | 40+3 | OU | 1 | — | 1 | — | 有 |
| 5 | 女 | 2.9 | 39+5 | 40+4 | OU | 1 | — | 2 | — | 无 |
| 6 | 男 | 2.8 | 38+3 | 40+2 | OU | 1 | — | 1 | — | 不详 |
| 7 | 男 | 3.75 | 39+1 | 40 | OU | 1 | — | 1 | — | 有 |
| 8 | 女 | 3.5 | 40+1 | 43+4 | OU | 1 | — | 4 | 生长 | 有 |
| 9 | 女 | 3.2 | 39+2 | 40+5 | OU | OD 2 OS 1 | — | OD 2 OS 1 | — | 不详 |
| 10 | 女 | 3.5 | 39+3 | 40+3 | OU | 1 | — | 1 | — | 有 |
| 11 | 男 | 3.2 | 38+5 | 42+6 | OU | OD 2 OS 1 | 双眼 激光 | 2 | 生长 | 无 |
| 12 | 女 | 3.1 | 39+3 | 41+2 | OU | 1 | — | 1 | 生长 | 有 |
| 13 | 女 | 3.3 | 40+4 | 41 | OU | 1 | — | 2 | 生长 | 有 |
| 14 | 女 | 3.7 | 41 | 41+5 | OU | 1 | — | 2 | 生长 | 不详 |

注：新生血管消退时间指新生血管完全消退的时间

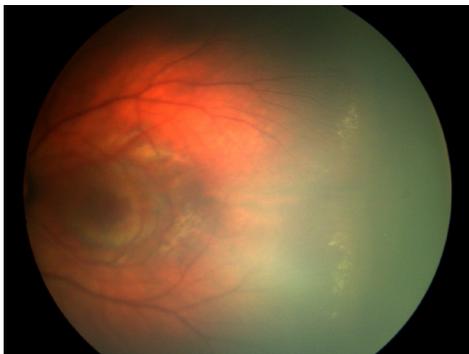


图 1

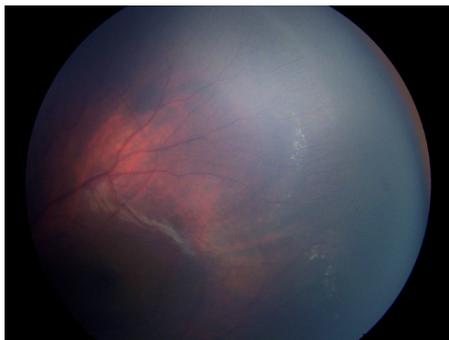


图 2

是激光术后 1 月，眼底新生血管消退，纤维增殖膜消失，激光斑反应良好。

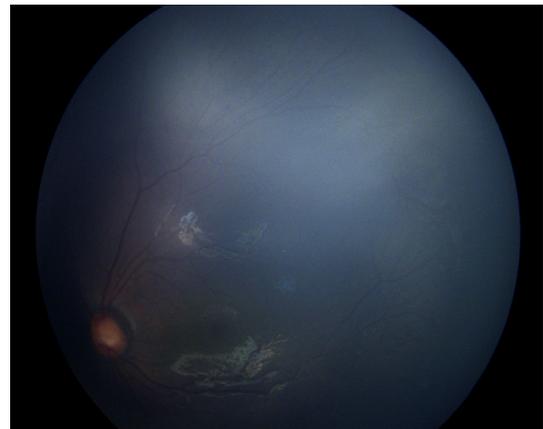


图 3

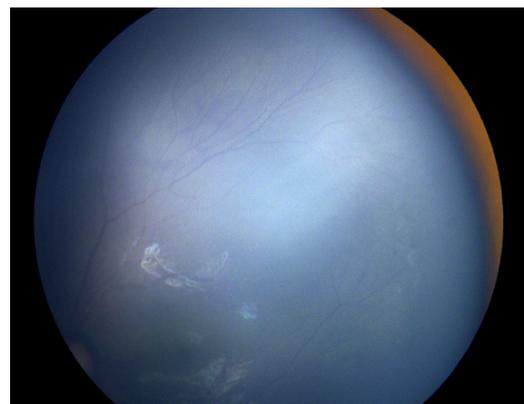


图 4

患者 2，女，孕周 38+3，矫正胎龄 40+2，图 3 是左眼注药前可看到血管未至周边，血管走行密集呈刷状，末端可见新生血管。图 4 是术后 1 周，新生血管消退。图 5 是术后 1 月时颞侧再次出现新生血管和少量纤维增殖膜。图 6 是再次眼内注药后 1 周新生血管消退，纤维增殖膜未见明显变化。图 7 是第一次眼内注药术后 1 月，周边纤维增殖增加。图 8

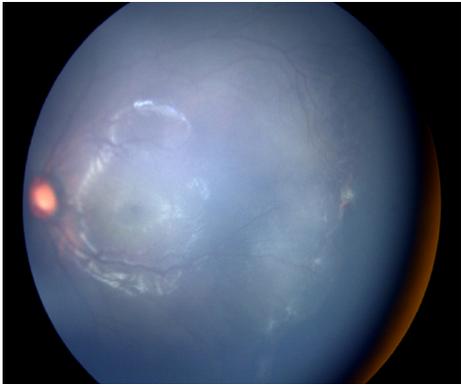


图 5

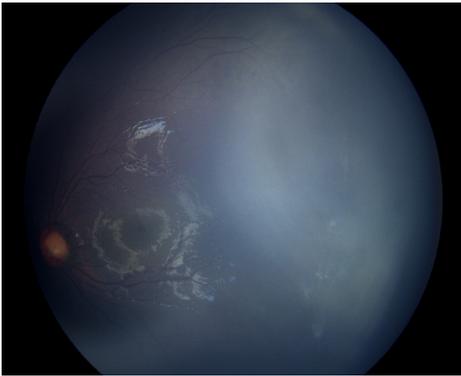


图 6

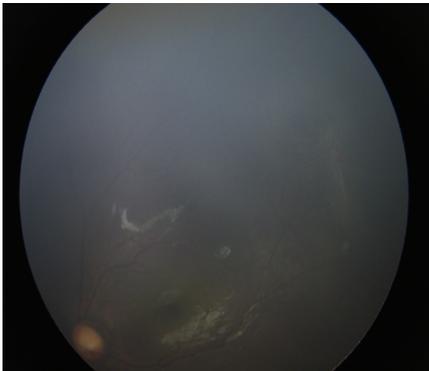


图 7

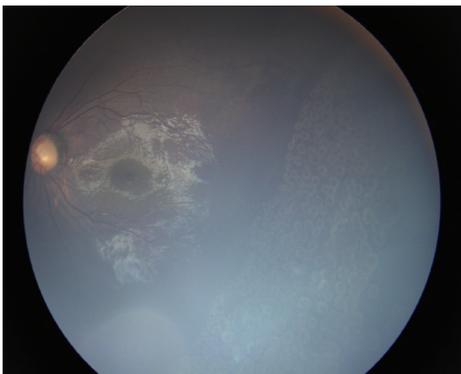


图 8

患者 3, 女, 孕周 38+1, 矫正胎龄 41+3, 图 9 是右眼视网膜周边可见无灌注区, 末端血管走行呈刷状, 可见新生血管及渗出, 周边可见无灌注区。图 10 是术后 1 周, 新生血管消退。图 11 是术后 1 月时颞侧再次出现新生血管。图 12 是再次眼内注药后 1 周新生血管消退。

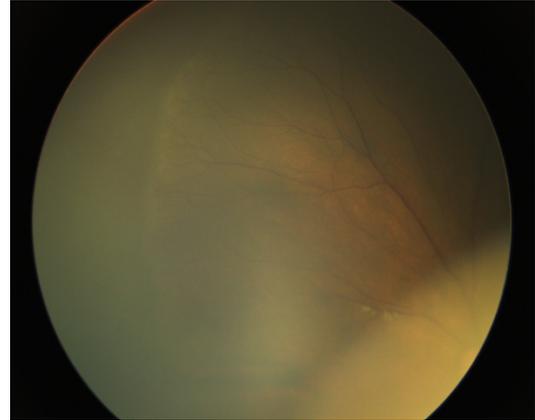


图 9

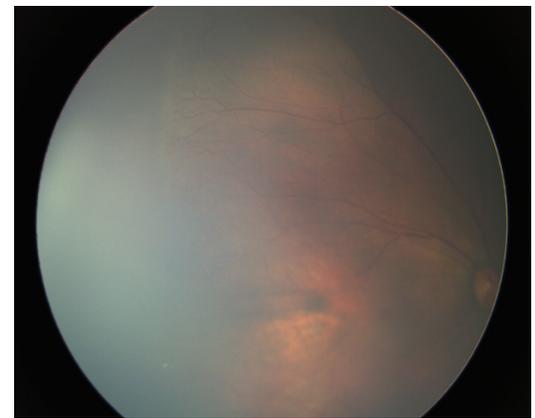


图 10

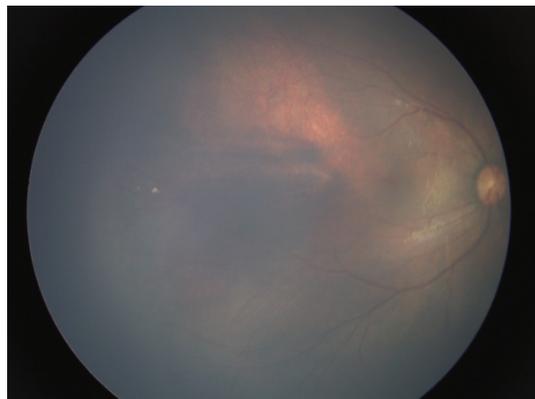


图 11

本研究中纳入 14 例患者 27 只眼, 平均随访时间为 62.31 ± 6.20 周。所有患眼在初次行雷珠单抗玻璃体腔注射时, 24 只眼单次 IVR 治疗出现了视网膜新生血管完全消退,

占有所有患眼的 88.89%；重复 IVR 或者激光治疗 3 只眼，占有所有患眼的 11.11%，其中 1 只眼对其进行第 2 次 IVR 治疗后，新生血管完全消退，病情趋于稳定，占全部患眼的 3.70%；2 只眼重复 IVR 后周边视网膜仍见新生血管，周边残留无血管区，占全部患眼的 7.41%，后期进行激光治疗，患者病情恢复稳定。所有患眼中在 IVR 治疗后均未出现病情进展到 FEVR2 期以上病变。在单次 IVR 治疗后 14 只眼新生血管在 1 周时完全消退，占全部患眼的 51.85%，11 只眼新生血管在 2 周时完全消退，占全部患眼的 40.74%，2 只眼在治疗后 1 月时新生血管完全消退，占全部患眼的 7.41%。10 只眼视网膜血管相比治疗前视网膜血管向周边生长，占有所有患眼的 37.04%；该组患者的平均打针次数为 1.11 次。在所有治疗眼的随访中均未发生视网膜脱离或者玻璃体积血，且均未看到与注射本身或药物相关的眼或全身的不良反应。

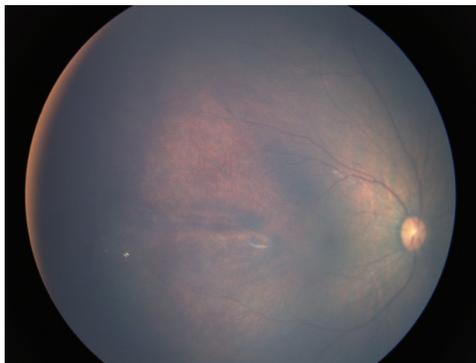


图 12

4 讨论

FEVR 是一种家族性遗传病，眼底表现类似于早产儿视网膜病变，但其无早产及吸氧史，有家族史者容易诊断，但是无家族史者也不能排除 FEVR 的诊断。Pendergast 和 Tresel^[8] 曾报道了一组患者 26 例 52 只眼，有家族史者占 57.70%，无家族史者占 26.9%，不详者占 15.40%，双眼患病者占 85.0% 单眼患病者为 15.0%。本研究中患者有家族史者占 42.86%，无家族史者占 28.57%，不详者占 28.57%。双眼患病者占 92.86%，单眼患病者为 7.14%，与以往文献报道结果相似。2018 年陆等^[9] 报道了 30 名 FEVR 患者 37 只眼，年龄范围在 0.4~35 岁，根据视网膜新生血管活性行玻璃体内注射雷珠单抗，10 只眼（27.03%）接受单次 IVR，1 只眼（2.70%）接受 2 次 IVR，3 只眼（8.11%）是激光联合 IVR，5 只眼（13.51%）IVR 后 1 个月行激光治疗，7 只眼（18.92%）在 IVR 后进行了玻璃体切除术，11 只眼（29.73%）是玻璃体切除术联合 IVR，所有治疗眼在 IVR 后 1 月均出现了新生血管的消退。文献报道发生在 1 岁以内的 FEVR 预后很差，关于婴幼儿型 FEVR，一般主张眼底周边出现新生血管时，即采用视网膜激光光凝治疗^[10]。在本研究中，患儿均是行新生儿眼底筛查时发现，平均孕龄为 39.34 周，

平均矫正胎龄是 41.30 周，眼底出现新生血管时首先采用 IVR 治疗，单次 IVR 治疗后的新生血管消退率为 88.89%，但是，并不是所有的 FEVR2 期病变新生儿患者均可以通过单次 IVR 而完全自愈，在本研究中 11.11% 的患眼因后期周边无灌注区再次出现新生血管而需要重复 IVR 或者激光治疗，其平均复发时间（ 3.33 ± 1 ）周，平均注射次数为 1.11 次。目前关于 FEVR 抗 VEGF 治疗的报道较少，Henry 等^[7] 报道玻璃体腔注射贝伐单抗（IVB）治疗 FEVR 的平均打针次数为 3.7 次，与文献报道相比较，本研究中患儿的打针次数少，复发率低且新生血管消退时间短，所有患眼均未进展到 FEVR2 期以上病变，均未行玻璃体切割手术，我们分析原因可能是：①本研究中纳入对象均为 FEVR2 期病变患儿，病情比文献报道中轻。②复发患眼中病情较重，周边无灌注区面积较大，可能导致病变复发。③可能是新生儿 FEVR 对药物的敏感性更高。在重复 IVR 患眼中，1 只眼再次 IVR 治疗后的 1 周新生血管完全消退，2 只眼在重复 IVR 治疗后病变继续进展，并在重复 IVR 后出现了纤维增殖膜，这可能是由于在人体内，NDP 编码的一种蛋白质可作为一种配体与 Frizzled-4 有很高的亲和力^[11,12]，也是转化生长因子 β （TGF- β ）正常表达所必需的。所以当编码的蛋白质缺失或者功能异常时，眼球内部不能产生适当的 TGF- β ，而 TGF- β 对于血管内皮生长因子（VEGF）的生成起下调作用^[8]，Zhao、Overbeek 通过动物实验报道了一个在眼内无法表达 TGF- β 的鼠模型，结果是在鼠的周边视网膜存在的无血管区最后发展为视网膜脱离^[13]；其次，TGF- β 是 VEGF 的天然拮抗剂，主要以 CTGF 为下游介质诱导皮肤和其他器官纤维化和瘢痕形成，包括眼睛。眼内注入抗 VEGF 药物会打破其自身 VEGF 因子水平，降低 VEGF 浓度，导致机体内 TGF- β 升高^[14]，所以使用抗 VEGF 药物时加速了视网膜新生血管膜的极速纤维化。于是对其进行了视网膜激光光凝治疗封闭无血管区，治疗后病情恢复稳定。

FEVR 的治疗关键在于使视网膜新生血管活动最小化，传统的激光治疗对于新生儿患者来说需要在全麻下进行，且后期会使患儿的视野及屈光度发生改变，激光治疗后分界处的视网膜血管无法向周边发育；而玻璃体内注射抗 VEGF 药物，操作相对简单且时间短，可以重复注射，而且目前已有报道证明抗 VEGF 药物可以使早产儿视网膜病变患儿分界处的视网膜血管向周边生长^[15]。而在本研究中，10 只眼出现了视网膜血管向周边无血管区生长，提示我们抗 VEGF 药物对治疗新生儿 FEVR2 期病变有利于视网膜血管向周边发育，但是其机制尚不明确。

我们的研究中有一些必须提及的局限性，首先，纳入样本量较少，随访时偏短。其次，患儿年龄太小，我们没有使用造影来表明患者视网膜血管的发育情况，并且是使用双目间接眼底镜和 Retcam III 眼底照相系统来评估新生血管的消退情况。此外也存在一些担忧：①抗 VEGF 药物在

抑制新生血管的同时，也在抑制正常血管的发育；② VEGF 因子在大脑发育和神经保护中发挥着重要的作用，抗 VEGF 治疗可能会影响视网膜神经细胞的结构发育和功能成熟；③新生儿玻璃体内注射雷珠单抗，婴儿体内循环吸收的药物浓度大于成年人，其引起的全身不良反应比成年人要高。新生儿出生时呼吸系统尚未发育完善，尤其是肺部，抗 VEGF 治疗可能会影响患儿的呼吸系统发育。本研究仅报告了雷珠单抗对新生儿 FEVR2 期病变的短期治疗有效且无与 IVR 相关的局部或全身不良反应发生，但是其长期安全性有待进一步观察研究。但同时也提示我们婴幼儿期通过 Retcam 筛查 FEVR 是早期发现及治疗 FEVR 的关键点。

参考文献

- [1] M, Madison, Slusher, et al. Familial Exudative Vitreoretinopathy[J]. American Journal of Ophthalmology,1979,87(2):152-156.
- [2] Geloneck M M, Chuang A Z, Clark W L, et al. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment A Randomized Clinical Trial[J]. Jama Ophthalmology,2014,132(11):1327-1333.
- [3] 彭晓燕,张风,孟淑敏,等.视网膜冷凝治疗Coats病的临床效观察[J].中华眼底病志,2005,21(3):187-188.
- [4] Sanghi G, Dogra M R, Das P, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: spectrum of disease and outcome after laser treatment[J]. Retina,2009,29(9):1335.
- [5] Tarkkanen A. Coat's disease: clinical, angiographic, histopathological findings and clinical management[J]. The British journal of ophthalmology, 1983,67(11):766-776.
- [6] Tagami M, Kusuhara S, Honda S, et al. Rapid regression of retinal hemorrhage and neovascularization in a case of familial exudative vitreoretinopathy treated with intravitreal bevacizumab[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2008,246(12):1787-1789.
- [7] Henry C R, Sisk R A, Tzu J H, et al. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases[J]. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus,2015.
- [8] Pendergast SD. Familial exudative vitreoretinopathy Results of surgical management[J]. Ophthalmology,1998,105(6):1015-1023.
- [9] Lu YZ, Deng GD, Liu JH, et al. The role of intravitreal ranibizumab in the treatment of familial exudative vitreoretinopathy of stage 2 or greater. Int[J]. Ophthalmol,2018,11(6):976-980.
- [10] Trese MT. Capone A Jr. Familial exudative vitreoretinopathy[J]. In: Hartnett ME, ed. Pediatric retina. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2005:425-428.
- [11] Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity[J]. Clinical & experimental ophthalmology,2006,34(7):682-688.
- [12] Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair[J]. Cell,2004,116(6):883-895.
- [13] Zhao S, Overbeek PA. Elevated TGF beta signalling inhibited ocular vascular development[J]. Dev Biol,2001,237:45-53.
- [14] Connor TB, Roberts AB, Sporn MB, et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor -beta type 2 levels in the eye[J]. The Journal of clinical investigation,1989,83(5):1661-1666.
- [15] Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors[J]. Early human development,2012,88(12):937-941.