

· 临床研究 ·

婴幼儿色素失禁症相关眼部病变的临床特征分析

王亮 李曼红 张自峰 严宏祥 武雷 周毅 樊静 苟凯丽 王雨生

空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所, 西安 710032

通信作者: 张自峰, Email: zffmmu@163.com

【摘要】 目的 探讨色素失禁症(IP)患儿眼部病变的临床特征。**方法** 采用系列病例观察研究设计,对2013年1月至2019年12月于西京医院眼科就诊的13例IP患儿的临床资料进行回顾性分析。所有患儿均接受常规眼部检查,3例患儿接受荧光素眼底血管造影,5例6眼根据病情接受视网膜激光光凝或抗血管内皮生长因子(VEGF)药物玻璃体腔注射。随访6个月~6年。主要总结患儿病史、家族史、全身表现、眼部特征、诊断、治疗以及随访期间眼部及全身病情变化。**结果** 13例患儿均为女性,就诊年龄为5d~42个月,平均2.0(1.0,8.5)个月。初诊时主要皮肤损害表现为红斑水疱期4例,疣状皮疹期3例,色素沉着期6例;随访时见萎缩期7例。13例26眼中10例18眼有眼部受累,占总病例数的76.9%(占总眼数的69.2%);其中8例双眼受累,2例单眼受累,3例眼部未受累。眼部受累者均累及视网膜,典型表现为视网膜周边无血管区13眼,视网膜血管迂曲、扩张10眼,周边视网膜血管分支增多7眼,视网膜血管白线状改变、部分血管闭塞4眼,视网膜新生血管形成3眼,全视网膜脱离2眼,视网膜皱褶伴黄斑板层裂孔1眼。此外,视网膜出血11眼,视网膜色素改变4眼,灰白色条带样病灶3眼,黄斑发育不良2眼,脉络膜萎缩灶1眼,视盘前胶质增生1眼,视网膜黄白色渗出1眼。同时,4例患儿伴有斜视和眼球萎缩等眼部表现。分别有3例4眼和2例2眼行视网膜激光光凝和抗VEGF药物玻璃体腔注射,末次随访时活动病变消退,病情稳定。**结论** IP患儿眼部临床表现多样,以特征性的视网膜血管病变为主,早期诊断、及时治疗至关重要。

【关键词】 色素失禁症;眼部表现;临床特征;视网膜病变;婴幼儿

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770936);西京医院学科助推计划项目(XJZT18ML21)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200624-00451

Clinical features of ocular anomalies in infants with incontinentia pigmenti

Wang Liang, Li Manhong, Zhang Zifeng, Yan Hongxiang, Wu Lei, Zhou Yi, Fan Jing, Gou Kaili, Wang Yusheng

Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Zhang Zifeng, Email: zffmmu@163.com

[Abstract] Objective To investigate the ocular clinical manifestations in pediatric patients with incontinentia pigmenti (IP). **Methods** A case series study was carried out and a retrospective analysis was performed. Clinical data of 13 pediatric patients with IP treated from January 2013 to December 2019 in Xijing Hospital were collected. All the patients underwent regular ophthalmologic examination. Three patients accepted fundus fluorescein angiography and six eyes of five patients were treated with retinal photocoagulation or anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) intravitreal injection according to severity of the condition. The follow-up period ranged from 6 months to 6 years. The medical history, family history, systemic manifestations, ocular characteristics, diagnosis, treatment as well as ocular and systemic changes during follow-up were recorded and analyzed. This study followed the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Xijing Hospital, Fourth Military Medical University (No. KY20203287-1). **Results** All the 13 patients were female aged from 5 days to 42 months at first visit, with the average age of 2.0 (1.0, 8.5) months. As for the main skin lesions at first visit, there were 4 cases in erythematous vesicle stage, 3 cases in verrucous exanthema stage, and 6 cases in hyperpigmented stage. There were 7 cases in shrinkage stage during follow-up. Among the 26 eyes of 13 patients, 18 eyes of 10 patients showed ocular anomalies, accounting for 76.9% of total patients (69.2% of total eyes). Among the

13 patients, 8 patients presented bilateral ocular involvement, 2 patients showed unilateral anomalies, and 3 patients had no ocular lesions. The retina was involved in all patients with ocular manifestations. The typical retinal lesions included avascular zone of peripheral retina in 13 eyes, tortuous and dilated retinal vessels in 10 eyes, increased vascular branch in 7 eyes, white linear retinal arteries and partial vascular occlusion in 4 eyes, retinal neovascularization in 3 eyes, total retinal detachment in 2 eyes, and retinal fold with macular lamellar hole in 1 eye. In addition, there was retinal hemorrhage in 11 eyes, retinal pigment changes in 4 eyes, grey ridge lesions in 3 eyes, macular dysplasia in 2 eyes, choroidal atrophy in 1 eye, optic gliosis in 1 eye and yellowish-white retinal exudate in 1 eye. There were also 4 patients with other ocular manifestations, such as strabismus and eyeball atrophy. Retinal photocoagulation was performed in 4 eyes of 3 patients and anti-VEGF intravitreal injection in 2 eyes of 2 patients. The retinal lesions regressed and the condition of patients kept stable during follow-up. **Conclusions** The ocular clinical manifestations in patients with IP are usually typical and diverse, and the retinal vascular lesion is the main type. Early diagnosis and timely treatment are of great significance.

[Key words] Incontinentia pigmenti; Ocular manifestation; Clinical characteristics; Retinopathy; Infant

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770936); Discipline Promotion Program of Xijing Hospital (XJZT18ML21)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200624-00451

色素失禁症 (incontinentia pigmenti, IP) 是一种罕见的 X 连锁显性遗传性疾病,常累及皮肤、牙齿、眼部组织、骨骼、肌肉和神经系统。该病以女性常见,男性患儿多会宫内死亡。尽管眼部病变不是 IP 患者最主要的临床表现,但与自限性皮肤病变不同,IP 患者的视力损害和眼部异常会持续存在,是最严重的临床表现之一^[1]。35%~77% 的 IP 患者出现眼部受累,主要包括视网膜病变和非视网膜病变^[2-3]。视网膜病变表现为周边视网膜无血管区、视网膜血管异常增生、牵拉性视网膜脱离、视网膜色素上皮改变及黄斑中心凹发育不全等;非视网膜病变包括斜视、先天性白内障、视神经萎缩、假性神经胶质瘤和小眼球等^[4-5]。迄今国内有 2 篇 IP 相关视网膜病变的病例研究报道,主要总结了 IP 患儿的荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 表现以及抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 对其治疗的安全性和有效性,尚未能全面展示 IP 的眼部特征^[6-7]。本研究对 1 组 IP 患儿的眼部病变特征进行系统性分析总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究设计,对 2013 年 1 月至 2019 年 12 月于空军军医大学西京医院眼科就诊的 13 例 IP 确诊患儿临床资料进行回顾性分析。所有患儿均接受眼部常规检查,3 例患儿接受 FFA 检查,5 例 6 眼根据病情接受了视网膜激光光凝术或抗 VEGF 药物玻璃体腔注射。所有治疗患儿均进行 6 个月以上的随

访。本研究经空军军医大学西京医院伦理委员会审核批准 (批文号:KY20203287-1),并遵循赫尔辛基宣言。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 (1)全身检查 详细记录患儿的人口统计学资料,包括性别、年龄、出生孕周、出生体重、单多胎和就诊年龄等;记录相关病史资料,包括母亲妊娠期疾病及特殊用药史、流产史、阳性家族史或家族性遗传病史;观察记录患者有无出现典型皮肤表现及口腔、神经系统、毛发、指甲、心脏和骨骼系统等异常。(2)眼科常规检查 所有患儿均在全身麻醉或表面麻醉下进行眼部检查。至少由 2 名经验丰富的儿童眼底病医师通过间接检眼镜 (英国 Keeler 公司) 结合广角数码儿童视网膜成像系统 (RetCam3, 美国 Clarity 公司) 进行检查。(3)FFA 检查 有明显视网膜血管病变的患儿均推荐新生儿数字化广域眼底成像系统 (RetCam3, 美国 Clarity 公司) 进行全身麻醉下 FFA 检查或共焦激光眼底血管造影系统 (德国 Heidelberg 公司) 进行常规 FFA 检查。由于监护人拒绝等因素,最终 3 例 6 眼进行 FFA 检查,其中 1 例治疗前后各行 1 次 FFA 检查。

1.2.2 诊断标准 参考 1993 年 Landy 和 Donnai 提出的标准^[1]:(1)无阳性家族史者诊断需至少满足一项主要指标和一项次要指标。主要指标包括:典型的新生儿期皮肤红斑、水疱且内含嗜酸性粒细胞;典型的躯干部色素沉着,沿 Blaschko 线分布且青春期常可消退;皮肤线状萎缩或毛发缺失。次要指标包括牙齿异常、脱发、视网膜病变和指甲异常。(2)有阳性家族史者满足以下任一指标即可确诊:IP 典型的皮肤表现、牙

齿异常、脱发、视网膜病变和多次妊娠男胎流产史。此外,皮肤组织病理活检水疱内检出大量嗜酸性粒细胞以及基因检测也可协助诊断^[8]。

1.2.3 治疗方法 根据患儿视网膜病变的严重程度,3 例 4 眼在全身麻醉下行间接检眼镜引导的视网膜激光光凝治疗(Oculight GL 激光仪,美国 IRIDEX 公司),随访 2~6 年;2 例 2 眼行雷珠单抗(0.25 mg/0.025 ml,瑞士诺华制药有限公司)玻璃体腔注射,术后随访 6~8 个月。观察患儿眼部病变和视功能恢复情况。

2 结果

2.1 IP 患儿一般资料

本研究共收集 13 例确诊为 IP 患儿的临床资料(表 1)。患儿均为女性、单胎,顺产 6 例,剖宫产 7 例;首次就诊年龄为 5 d~42 个月,平均 2.0(1.0,8.5)个月,其中婴儿 11 例,幼儿 2 例;治疗患儿随访 6 个月~6 年。10 例初诊时已在儿科或皮肤科确诊 IP,3 例为眼科确诊;5 例患儿有阳性家族史(阳性率为 38.5%),8 例为散发病例。13 例 26 眼中 10 例 18 眼出现眼部受累,占总例数的 76.9%,占总眼数的 69.2%。5 例患儿行基因检测,3 例存在 *NEMO* 基因致病性突变(阳性率为 60%)。3 例患儿母亲妊娠期有全身疾病:1 例有乙型肝炎病史并出现羊水早破致早产(例 7);1 例出现妊娠期高血压疾病致早产(例 10);1 例有结核病和妊娠期变态反应史(例 11)(表 1)。

表 1 13 例 IP 患儿一般资料

Table 1 General information of 13 pediatric patients with IP

病 例	首 诊 年 龄	患 病 眼 别	出 生 孕 周	出 生 体 重 (g)	生 产 方 式	阳 性 家 族 史	基 因 检 测	母 亲 妊 娠 期 病 史
1	8 d	双眼	40	3 200	剖宫产	无	无	无
2	33 个月	双眼	40	3 000	剖宫产	无	无	无
3	2 个月	双眼	40	2 900	顺产	无	无	无
4	13 个月	双眼	40	3 000	剖宫产	有	阳性	无
5	42 个月	双眼	40	3 300	剖宫产	无	无	无
6	8.5 个月	左眼	40	3 750	顺产	无	无	无
7	5 d	双眼	34	1 600	顺产	无	无	乙型肝炎、 羊水早破
8	1 个月	双眼	41	3 540	剖宫产	有	阴性	无
9	5 个月	无	40	4 230	剖宫产	有	阳性	无
10	13 d	右眼	36	2 750	剖宫产	有	无	妊娠期高 血压疾病
11	1 个月	双眼	40	2 850	顺产	有	阳性	结核病、妊娠 期变态反应史
12	7 个月	无	40	3 500	顺产	无	阴性	无
13	2 个月	无	41	3 150	顺产	无	无	无

2.2 IP 患儿全身临床表现

IP 患儿典型的皮肤表现分为 I~IV 期,即红斑水疱期、疣状皮疹期、色素沉着期和萎缩期。本组所有患儿均出现 1 种或同时存在多种 IP 典型的皮肤表现。首次眼科就诊时,4 例患儿主要为 I 期病变,表现为典型的红斑以及线状排列的水疱、脓疱;3 例为 II 期病变,可见明显的疣状丘疹皮损和角化斑;6 例为 III 期病变,可见躯干部、四肢典型的漩涡状色素沉着,沿 Blaschko 线分布(图 1A~C)。7 例随访时呈现 IV 期病变,可见皮肤散在色素减退灶,呈线状或漩涡状(图 1D)。



图 1 IP 患儿的典型皮肤病变 A:红斑水疱期病变(例 1) 典型的红斑水疱、脓疱呈线状排列 B:疣状皮疹期病变(例 3) 疣状丘疹和角化斑 C:色素沉着期病变(例 2) 躯干部、四肢典型的漩涡状色素沉着,沿 Blaschko 线分布 D:萎缩期病变(例 5) 下肢散在色素减退灶,呈线状或漩涡状

Figure 1 Typical skin lesions in pediatric patients with IP A: Erythematous vesicle stage (case 1) typical erythematous vesicle arranged in a line way B: Verrucous exanthema stage (case 3) verrucous papules and keratotic patches C: Hyperpigmented stage (case 2) typical vortex pigmentations on trunk and limbs following Blaschko line D: Shrinkage stage (case 5) scattered linear or swirling hypopigmentation on the lower limb

除皮肤病变外,本组患儿还存在其他系统异常。口腔受累多见,表现为牙齿异常 7 例,占 53.8%,其中 6 例牙齿稀疏,3 例出牙延迟,1 例上方左中切牙和侧切牙缺失。此外,3 例出现脱发;2 例神经系统受累伴抽搐史(1 例核磁共振提示左侧颞叶局灶性皮质发育不良,1 例先天性癫痫);1 例患先天性心脏病(房间隔缺损)。

2.3 IP 患儿眼部临床特征

2.3.1 视网膜病变表现 本组患儿中 10 例眼部受累

者均表现视网膜病变(表 2,图 2)。典型的病变包括:视网膜缺血伴周边部为主的无血管区 7 例 13 眼;视网膜血管迂曲、扩张 6 例 10 眼,其中 4 例双眼受累严重程度不一致;视网膜血管分支增多 5 例 7 眼;视网膜血管白线状改变 3 例 4 眼,部分血管闭塞;视网膜新生血管形成 2 例 3 眼;颞下方视网膜皱襞牵拉视盘,伴黄斑区类圆形板层裂孔 1 例 1 眼;全视网膜脱离 2 例 2 眼。

此外,视网膜出血 6 例 11 眼,其中 3 眼出血累及黄斑;视网膜色素改变 2 例 4 眼,1 例双眼鼻侧片状色素沉着,1 例双眼后极部散在点状脱色素灶;灰白色条带样病灶 2 例 3 眼,其中 1 例分布于右眼颞侧,另 1 例分布于双眼周边;黄斑发育不良 1 例 2 眼;颞侧近视盘处和鼻侧脉络膜萎缩灶 1 例 1 眼;视盘前胶质增生 1 例 1 眼;后极部视网膜黄白色渗出 1 例 1 眼。

表 2 13 例 IP 患儿眼部视网膜病变表现
Table 2 Manifestations of retinopathy in 13 pediatric patients with IP

病例	周边无血管区	血管扩张、迂曲	血管分支增多	血管白线	新生血管生成	视网膜脱离	视网膜出血	视网膜色素改变	灰白色条带样病灶	其他视网膜病变
1	双眼	双眼	双眼	双眼	无	无	双眼圆片状出血及散在出血灶,左眼出血累及黄斑	无	右眼颞侧	无
2	无	无	无	左眼	无	右眼	无	无	无	左眼皱襞、黄斑区板层裂孔、可见变性区
3	无	无	无	无	无	无	双眼片状出血吸收痕迹	无	无	无
4	双眼	右眼	无	无	无	无	无	无	无	无
5	双眼	双眼(右眼较重)	左眼	右眼	双眼	无	无	双眼片状色素沉着	无	双眼黄斑发育不良,右眼脉络膜萎缩,视盘前胶质增生
6	无	无	无	无	无	左眼	无	无	无	无
7	双眼	无	无	无	无	无	双眼视网膜弥漫性片状出血(左眼较重)	无	无	无
8	双眼	双眼(左眼较重)	左眼	无	无	无	双眼底大量片状出血(左眼较重),左眼出血累及黄斑	双眼散在点状色素减退病灶	无	右眼视网膜白色渗出
9	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
10	右眼	右眼	右眼	无	无	无	右眼后极部及下方片状出血散在,累及黄斑	无	无	无
11	双眼	双眼	双眼	无	右眼	无	双眼视网膜多发点状出血	无	双眼周边	无
12	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
13	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无

注:IP:色素失禁症

Note: IP; incontinentia pigmenti

2.3.2 非视网膜病变表现 本组患儿中 4 例出现非视网膜病变,包括斜视 3 例 6 眼和眼球萎缩 1 例 1 眼。3 例斜视患儿中同时伴有玻璃体混浊者 3 例 6 眼,伴晶状体混浊者 1 例 2 眼,伴虹膜后粘连者 1 例 1 眼。

2.3.3 FFA 特征表现 3 例 6 眼 FFA 结果中 5 眼有明显异常表现:视网膜静脉充盈延迟 2 眼,可见“鬼影”血管(图 3A);视网膜血管分支增多 4 眼(图 3B);视网膜血管异常吻合,血管网形成 5 眼(图 3B);5 眼

视网膜周边毛细血管无灌注区,其中 1 眼全周均见无灌注区(图 3C),4 眼仅部分象限存在无灌注区;视网膜新生血管形成 3 眼,伴造影晚期荧光素渗漏(图 3C);黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone,FAZ)面积减小伴血管走行异常 2 眼(图 3D);脉络膜萎缩灶 1 眼(图 3D);视网膜血管迂曲、扩张 5 眼(图 3E);周边部视网膜血管异常吻合形成环形血管 2 眼(图 3E);视网膜血管末梢指突样膨大 4 眼,伴轻度荧光素渗漏(图 3F)。

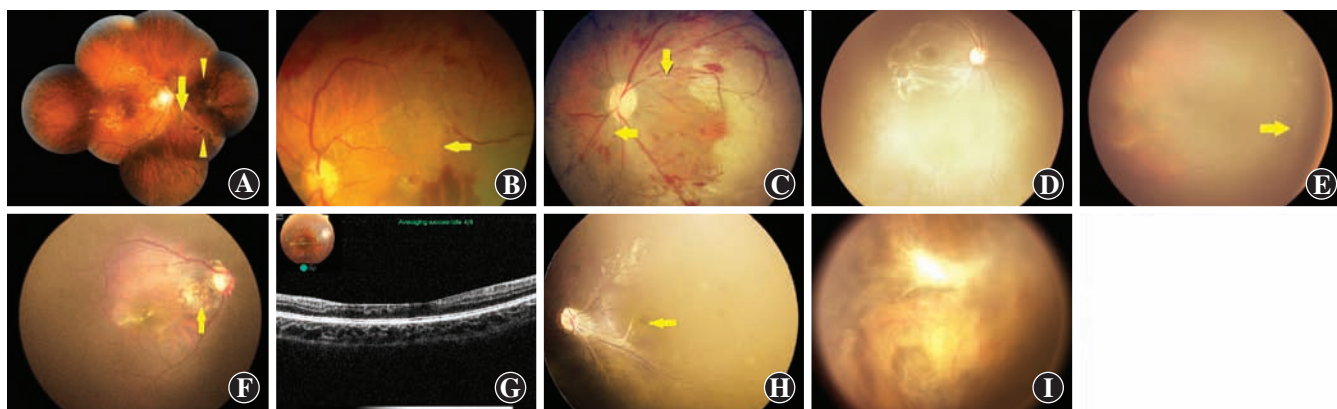


图 2 IP 患儿彩色眼底照相及 OCT 图 A:视网膜片状色素沉着(黄三角),部分血管闭塞呈白线状(黄箭头)(例 5) B:点状脱色素灶(黄箭头),视网膜前片状出血累及黄斑(例 8) C:视网膜静脉迂曲、扩张,部分动脉闭塞、白线状(黄箭头),片状出血散在,距视盘 3 PD 以外视网膜水肿苍白(例 1) D:视网膜血管分支增多(例 11) E:灰白色条带样病灶(黄箭头),周边无血管区(例 11) F:视盘前胶质增生,片状脉络膜萎缩灶(黄箭头)(例 5) G:OCT 示黄斑区视网膜内层变薄、层次欠清晰、结构紊乱,中心凹形成不良(例 5) H:视网膜皱襞牵拉视盘,黄斑区类圆形板层裂孔形成(黄箭头),伴增生膜和血管白线状(例 2) I:牵拉性视网膜脱离,玻璃体腔大量纤维血管增生(例 2)

Figure 2 Fundus color photography and OCT images of pediatric patients with IP A: Patchy retinal pigmentation (yellow triangle), white linear obstructed retinal arteries (yellow arrow) (case 5) B: Punctate retinal hypopigmentation (yellow arrow), preretinal sheet hemorrhage involving macula (case 8) C: Tortuous and dilated retinal veins, partial white linear retinal arteries occlusion (yellow arrow). Scattered preretinal sheet hemorrhage, and retinal pallor and edema 3 PD away from optic disc (case 1) D: Increased vascular branch (case 11) E: Grey ridge lesions (yellow arrow), and avascular zone of peripheral retina (case 11) F: Optic gliosis and patchy choroidal atrophy (yellow arrow) (case 5) G: OCT images showed the thinned inner retina, unclear layers and disordered structure in macula with a malformed fovea (case 5) H: The retinal fold pulled the optic disc and lamellar macular hole was formed (yellow arrow), accompanied with the proliferative epiretinal membrane and white linear retinal arteries (case 2) I: Tractional retinal detachment with massive fibrovascular proliferation in the vitreous cavity (case 2)

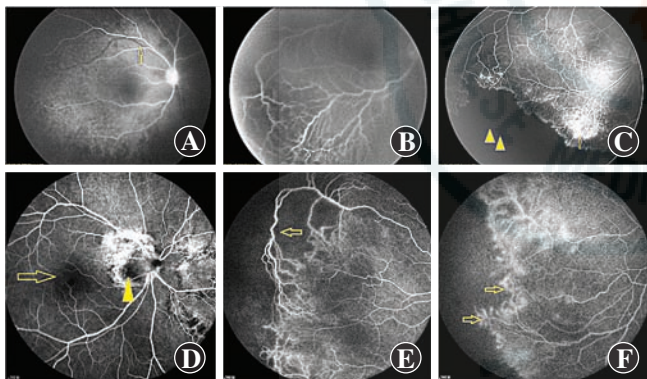


图 3 IP 患儿 FFA 图像 A:右眼视网膜静脉充盈延迟,见“鬼影”血管(黄箭头,例 10) B:视网膜血管分支增多,血管异常吻合,血管网形成(例 10) C:视网膜新生血管(黄箭头),周边大面积毛细血管无灌注区(黄三角),视网膜血管末梢分支增多,造影晚期荧光素渗漏(例 11) D:右眼颞侧视盘处和鼻侧脉络膜萎缩灶(黄三角),黄斑 FAZ 面积减小,血管走行异常(黄箭头)(例 5) E:视网膜周边血管迂曲、扩张且异常吻合形成环形血管(黄箭头),周边为无灌注区(例 5) F:视网膜血管末梢指突样膨大(黄箭头),伴轻度荧光素渗漏,周边区域无灌注(例 5)

Figure 3 FFA images of pediatric patients with IP A: Delayed filling of retinal vein with ghost vessels (yellow arrow, case 10) B: Increased vascular branch, abnormal anastomosis and vascular network formed (case 10) C: Retinal neovascularization (yellow arrow), large peripheral retinal capillary non-perfusion zone (yellow triangle), increased terminal branch and fluorescein leakage in late phase (case 11) D: Choroidal atrophy in nasal and temporal retina near optic disc of the right eye (yellow triangle), decreased FAZ area in macula and abnormal parafoveal vascular pattern (yellow arrow, case 5) E: Tortuous and dilated peripheral retinal vessels, abnormal anastomosis, annular vessels formed (yellow arrow), and peripheral retinal non-perfusion zone (case 5) F: Finger-like expansion of terminal retinal vessels (yellow arrow) with mild fluorescein leakage and peripheral retinal non-perfusion zone (case 5)

2.4 眼部治疗情况

视网膜激光光凝治疗的 3 例 4 眼随访期间病情稳定。1 例(病例 5)右眼视盘色淡,颞侧近视盘处和鼻侧见条带状脉络膜萎缩灶伴色素沉着,视网膜血管平直,部分血管白线状;左眼颞侧视网膜血管分支增多,走行直;双眼颞侧周边存在大面积无血管区(图 4A, B);FFA 示双眼颞侧大范围视网膜毛细血管无灌注区,伴新生血管形成。双眼行视网膜激光光凝治疗后每半年复查,随访 4 年,视力右眼指数/眼前(矫正不提高),左眼 0.5(矫正 0.6);双眼视网膜平伏,颞侧光凝斑分布良好(图 4C, D)。另 1 例患儿(病例 2)右眼全视网膜脱离;左眼视网膜皱襞,黄斑区类圆形板层裂孔,周边视网膜变性区和无血管区。左眼行视网膜激光光凝治疗后每半年复查,随访 6 年,视力右眼无光感,左眼 0.1(矫正 0.3);左眼黄斑板层裂孔稳定,视网膜光凝斑分布良好(图 4E~J)。第 3 例患儿(病例 4)右眼视网膜血管迂曲,周边大面积无血管区。右眼行视网膜激光光凝治疗,术后随访 2 年,病情稳定,视网膜光凝斑分布良好。

抗 VEGF 治疗的 2 例 2 眼病变逐渐消退。其中 1 例(病例 10)右眼底后极部及下方见片状出血,累及黄斑,全周无血管区可见;FFA 见右眼视网膜静脉充盈延迟,周边末梢血管分支增多,异常血管吻合支,全周见毛细血管无灌注区,视盘下方周边偏鼻侧显著。右眼

行抗 VEGF 治疗后 4 周,视网膜出血基本吸收;术后 6 个月右眼视网膜血管化基本完成,血管迂曲明显减轻,但仍可见血管分支增多。另 1 例患儿(病例 11)双眼视网膜多发点状出血,周边灰白色条带样病灶,中周部视网膜血管轻度迂曲,视网膜血管分支增多,颞侧周边见无血管区。FFA 显示右眼下方和上方大面积毛细血

管无灌注区,伴视网膜新生血管形成;左眼颞侧和鼻上周边小片状无灌注区。右眼行抗 VEGF 治疗后 4 周复查,见视网膜出血吸收;术后 8 个月,灰白色条带样病灶消退,视网膜无血管区范围减小,视网膜血管化基本完成,仅见周边视网膜血管轻度迂曲,分支增多(图 4K~N)。目前患儿均在密切随访中。

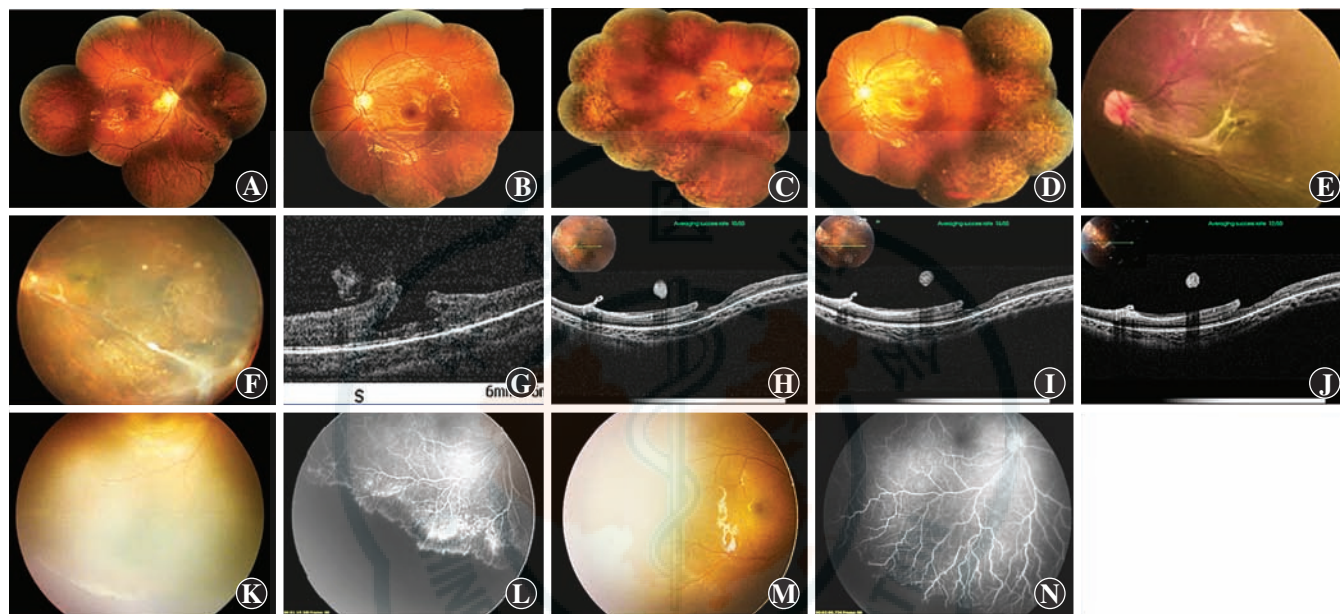


图 4 IP 患儿治疗随访彩色眼底照相、OCT 及 FFA 图像 A、B:双眼颞侧周边视网膜无血管区;右眼鼻侧部分视网膜血管闭塞呈白线状伴色素沉着(例 5, A 为右眼, B 左眼) C、D:激光治疗后 5 月,病情稳定,激光斑分布良好(例 5, C 右眼, D 左眼) E:左眼视网膜皱襞,黄斑区类圆形板层裂孔,周边视网膜见变性区及无血管区(例 2) F:视网膜激光光凝 5 年后,激光斑分布良好,视网膜牵拉条索稳定(例 2) G~J:分别为例 2 就诊、随访 3、4、5 年时左眼黄斑 OCT 图像,病变稳定,黄斑板层裂孔无明显变化(例 2) K、L:治疗前右眼底和 FFA 检查(例 11),视网膜周边无血管区明显可见,血管分支增多,颞下方视网膜见灰白色条带样病灶(K);FFA 见下方及颞侧见大范围视网膜毛细血管无灌注区,伴新生血管形成,晚期荧光素渗漏(L) M、N:抗 VEGF 治疗后 7 月右眼底和 FFA 检查(例 11),视网膜血管继续向周边延伸,无血管区面积减小,灰白色条带样病灶消退(M);FFA 见无灌注区面积明显减小,视网膜新生血管消退(N)

Figure 4 Fundus, OCT and FFA images of pediatric patients with IP during follow-up A, B: Avascular zone in temporal peripheral retina of both eyes. The obstructed white linear retinal vessels with pigmentation in nasal retina of the right eye (case 5, A: right eye, B: left eye) C, D: Five months after laser photocoagulation, the retina lesions regressed with laser spots well scattered (case 5, C: right eye, D: left eye) E: Retinal fold of the left eye, macular lamellar hole, degeneration and avascular zone formed in the peripheral retina (case 2) F: Five years post-photocoagulation, the retinal tension stripe was stable with laser spots well scattered (case 2) G~J: OCT images of the macula in the left eye at first visit, and 3, 4 and 5-year follow-up respectively. The lesions were stable, and the macular lamellar hole had no obvious changes (case 2) K, L: The fundus and FFA images of the right eye before anti-VEGF treatment (case 11). Obvious avascular zone in peripheral retina, increased vascular branch, and grey ridge lesions were observed in the inferotemporal region (K); FFA images showed a large area of retinal capillary non-perfusion zone, accompanied with neovascularization in inferior retina and temporal region and fluorescein leakage in late phase (L) M, N: The fundus and FFA images of the right eye at 7 months after anti-VEGF intravitreal injection (case 11). Retinal vascularization continuously extended toward the more peripheral zone, with the avascular zone decreased and the grey ridge lesions dissolved (M); FFA images showed that the non-perfusion retinal zone reduced significantly and retinal neovascularization regressed (N)

3 讨论

IP 又名 Bloch-Sulzberger 综合征,由 Garrod 于 1906 年首次报道,并由 Bloch 和 Sulzberger 详细描述^[9]。该病较为罕见,发病率仅为 0.002 5% 或更低^[10]。多为散发病例,仅 10%~25% 有家族史,且家族史为唯一已知的危险因素^[11]。研究显示 *NEMO* 基因突变与 IP 发病有关,本组行基因检测的患儿中 60%

显示 *NEMO* 基因致病突变,与文献报道的 60%~80% 的突变率接近^[12]。IP 临床表现多样,可累及多个系统或器官。皮肤损害为常见表现,几乎 100% 的 IP 患者出现皮肤病变^[13],本组患儿均见 IP 的典型皮肤表现。大多数 IP 患儿在出生时或出生后几周内开始出现皮肤病变,逐步经历红斑水疱期、疣状皮疹期、色素沉着期和萎缩期 4 个阶段,通常持续到成年期,具有自限性,无需特殊治疗^[14]。眼部异常也是 IP 患者常见

的临床表现,35%~77% 患儿眼部受累,眼部异常与皮肤病变的分期无明显相关性,但通常与神经系统受累相关^[1,15]。本研究 10 例眼部病变患儿中 2 例有神经系统受累,3 例眼部未受累患者均无神经系统异常,未表现出明显相关性,可能与样本数较少、患儿就诊年龄小、部分神经系统表现未发现有关。据报道约 30% 的 IP 患儿会出现惊厥性紊乱、痉挛性麻痹、运动迟缓和智力迟钝等神经系统受累表现,为 IP 患儿死亡的首要原因^[10,14]。90% 以上的中枢神经系统症状在 2 岁之前出现,故 IP 患儿均应尽早接受神经系统检查和脑部核磁共振检查^[16]。有研究显示,54%~80% 的 IP 患者会出现牙齿异常^[17],本组 53.8% 的患儿有牙齿缺少和出牙延迟等表现,与文献报道相似。此外,IP 患儿还可出现指甲、乳房、心脏和骨骼发育等其他异常^[8]。

本组患儿眼部受累率高达 76.9%,这可能与转诊至西京医院的多为病情较重的患儿有关。眼部异常也是 IP 严重的临床表现之一,单侧或双侧盲的患病率为 7%~23%^[10,18]。患者双眼病变严重程度多不一致,一般可分为视网膜和非视网膜表现。视网膜病变为 IP 眼部最具特征性且严重的损伤,常影响患儿出生后最初几个月的视网膜血管形成和视网膜色素上皮的发育^[12]。视网膜病变通常继发于视网膜缺血,可进展至更严重阶段,如新生血管形成、渗出、视网膜前胶质增生和牵拉性视网膜脱离^[19]。该过程也可在任何阶段自然停止,遗留各种视网膜异常,如无血管区、血管迂曲、异常血管吻合、视网膜色素沉着等^[9]。本组患儿中周边视网膜缺血表现多见,50% 患儿出现视网膜无血管区,严重者范围广且明显,轻者仅在 FFA 上可见;视网膜血管迂曲、扩张,视网膜血管分支增多也较多见;2 例视网膜血管呈白线状,这可能与炎症及视网膜血管闭塞有关^[7];部分患儿出现视网膜新生血管,甚至全视网膜脱离等严重表现。另外,2 例患儿有视网膜色素改变,可能与视网膜色素上皮的缺血性损伤有关^[18]。FFA 在 IP 患儿眼科检查中至关重要,视网膜血管异常有时仅能通过 FFA 发现,对 IP 的早期诊断和治疗判断极为重要,故推荐每个可疑的 IP 病例进行 FFA 检查。FFA 不仅可以发现检眼镜下无法发现的部分黄斑病变、血管异常吻合和视网膜新生血管等,也可明确视网膜无血管区的范围。

此外,本组患儿中 1 例双眼见黄斑发育不良,FAZ 面积减小且血管走行异常,其中 1 眼可见黄斑区视网膜内层变薄、层次欠清、结构紊乱,中心凹形成不良;另 1 例出现了黄斑板层裂孔,这些在国内文献报道的 IP 患儿中极为罕见。黄斑病变也为 IP 典型的视网膜病

变,尽管在眼底检查时往往不明显,但对患者视力影响严重。通常可见黄斑中心凹发育不全、黄斑异常血管等表现,这往往与黄斑发育过程中视网膜血管闭塞和继发的血管重构有关^[14,20]。本组黄斑板层裂孔可能与视网膜血管闭塞及视网膜皱褶牵拉有关。

本组患儿眼部常见的非视网膜表现为斜视,与既往报道一致^[14]。IP 常见的其他非视网膜表现还包括眼球震颤、视神经萎缩、白内障、葡萄膜炎、结膜色素沉着、角膜上皮炎和基质角膜炎以及虹膜发育不全等^[9,21]。

IP 患儿视网膜病变需要与早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 和家族性渗出性视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 等鉴别。ROP 患儿常有早产、低出生体质量和吸氧史,视网膜有血管区和无血管区交界处存在明显嵴样病变,双眼病变严重程度往往一致。与 ROP 相比,IP 患儿 FFA 的荧光素渗漏范围通常较小^[20]。本组患儿中 2 例有早产史,但均未见嵴样改变等视网膜病变,且双眼病变不对称,结合患者典型皮肤表现,可加以鉴别。FEVR 常有家族史,双眼受累,男女均可发病,视网膜周边血管增多、平直,无典型皮肤病变,基因检测也有助于进一步鉴别^[22]。

IP 目前尚无整体治疗方法,对于眼部病变可通过激光或手术对症治疗。然而缺乏针对治疗方案和疗效的大规模前瞻性临床研究,治疗方法和时机仍需进一步探讨。近来,有学者将 IP 相关视网膜病变严重程度分为 5 期,可能对治疗时机的选择提供一定参考^[23]。对视网膜新生血管可进行激光治疗,避免其增生牵拉导致视网膜脱离^[24];也有学者认为应对异常血管周边的视网膜无血管区进行激光光凝治疗,以减少 VEGF 的释放^[25]。本组 3 例激光治疗的患儿,2 例有明显大范围的无血管区,1 例有视网膜新生血管,激光光凝治疗后平均随访 4 年,病情稳定。抗 VEGF 治疗近年来在 IP 相关视网膜病变中的应用也逐渐增多,其安全性和有效性已在部分研究中得到证实^[6]。本研究 2 例抗 VEGF 治疗的患儿就诊时年龄小,视网膜血管化延迟,无血管区范围大,且 1 例伴视网膜新生血管,抗 VEGF 治疗后随访血管病变明显减退,继续完成视网膜血管化,未出现眼部及全身并发症。

IP 发病甚为罕见,眼部病变相关的研究报道,目前国内仅有 2 项分别针对 IP 相关视网膜病变 FFA 表现和治疗的回顾分析研究^[6-7]。本研究为国内目前系统报道 IP 相关眼部临床特征中婴幼儿病例数量最多 (13 例)、就诊年龄最小 (4 例 1 个月内就诊,其中 1 例

仅为 5 d)、随访时间最久(最长 6 年)的研究。我们系统性总结归纳了包括典型视网膜血管病变和非视网膜病变在内的全部眼部临床特征,并全面分析了 13 例患儿的皮肤、牙齿、神经系统等全身表现,为各科医师对 IP 的全身病变,尤其是眼部改变的临床特征提供了系统、直观的认知资料。通过 FFA 和 OCT 观察,证实了 IP 患儿 FAZ 面积减小、血管走行异常、中心凹形成不良,甚至板层裂孔等黄斑异常的存在,进一步提示黄斑异常对 IP 患者视功能的严重影响,以及 FFA 和 OCT 在 IP 患者眼部病变检查和随访中的重要性。5 例患儿视网膜病变治疗后长期随访的结果初步证实了在严格把握适应证后应用视网膜激光光凝治疗和抗 VEGF 治疗的必要性、安全性和有效性。

针对 IP 复杂的眼部表现,眼科医师应提高对其眼部特征的认识,与皮肤科、儿科和神经内科医师共同协作。一方面,对出现典型皮肤表现的 IP 患儿应尽早行眼底筛查;另一方面,对不明原因的视网膜缺血改变和血管增生性病变,应警惕 IP 的可能,从而早期诊断、早期治疗,尽最大可能减少 IP 对患儿的不良影响。本研究可能存在回顾性偏倚以及转诊偏倚的局限性。由于 IP 为罕见病,文献中报道的病例数有限,缺乏大样本的治疗观察,对患儿视功能预后尚需长期随访。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) [J]. J Med Genet, 1993, 30(1): 53-59. DOI: 10. 1136/jmg. 30. 1. 53.
- [2] Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2000, 78(3): 348-353. DOI: 10. 1034/j. 1600-0420. 2000. 078003348. x.
- [3] 王雨生. 图说小儿眼底病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 124-130.
- [4] Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti [J]. Ophthalmic Genetics, 1998, 19(3): 141-148. DOI: 10. 1076/opge. 19. 3. 141. 2190
- [5] Poziomczyk CS, Bonamigo RR, Santa Maria FD, et al. Clinical study of 20 patients with incontinentia pigmenti [J/OL]. Int J Dermatol, 2016, 55(2): e87-93 [2020-06-10]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/26547887/. DOI: 10. 1111/ijd. 13060.
- [6] 王雪, 梁建宏. 色素失禁症相关性视网膜病变 5 例的临床分析 [J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 294-301. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 04. 012.
Wang X, Liang JH. Treatment of retinopathy of incontinentia pigmenti by anti-vascular endothelial growth factor [J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(4): 294-301. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 04. 012.
- [7] 任湘, 张明, 陆方. 色素失禁症患者眼底及荧光素眼底血管造影影像特征观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(5): 534-535. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 05. 023.
- [8] Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringenti L, et al. Incontinentia pigmenti [J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(1): 26-36. DOI: 10. 1590/abd1806-4841. 20142584.
- [9] Goldberg MF, Custis PH. Retinal and other manifestations of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) [J]. Ophthalmology, 1993, 100(11): 1645-1654. DOI: 10. 1016/s0161-6420(93)31422-3.
- [10] Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis [J]. Arch Dermatol, 1976, 112(4): 535-542.
- [11] Thakur S, Puri RD, Kohli S, et al. Utility of molecular studies in incontinentia pigmenti patients [J]. Indian J Med Res, 2011, 133: 442-445.
- [12] O'Doherty M, Mc Creery K, Green AJ, et al. Incontinentia pigmenti-ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature [J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(1): 11-16. DOI: 10. 1136/bjo. 2009. 164434.
- [13] Minić S, Trpinac D, Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update [J]. Clin Genet, 2014, 85(6): 536-542. DOI: 10. 1111/cge. 12223.
- [14] Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2015, 46(6): 650-657. DOI: 10. 3928/23258160-20150610-09.
- [15] 詹姆斯·D·雷诺兹, 斯科特·E·奥利茨基. 小儿视网膜 [M]. 王雨生, 主译. 西安: 第四军医大学出版社, 2013: 349-352.
- [16] Pinheiro A, Mathew MC, Thomas M, et al. The clinical profile of children in India with pigmentary anomalies along the lines of Blaschko and central nervous system manifestations [J]. Pediatr Dermatol, 2007, 24(1): 11-17. DOI: 10. 1111/j. 1525-1470. 2007. 00325. x.
- [17] Minić S, Trpinac D, Gabriel H, et al. Dental and oral anomalies in incontinentia pigmenti: a systematic review [J]. Clin Oral Investig, 2013, 17(1): 1-8. DOI: 10. 1007/s00784-012-0721-5.
- [18] Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2000, 78(3): 348-353. DOI: 10. 1034/j. 1600-0420. 2000. 078003348. x.
- [19] Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti [J]. Arch Dermatol, 2003, 139(9): 1163-1170. DOI: 10. 1001/archderm. 139. 9. 1163.
- [20] Goldberg MF. The blinding mechanisms of incontinentia pigmenti [J]. Ophthalmic Genet, 1994, 15(2): 69-76.
- [21] Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, et al. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder [J]. Cutis, 2007, 79(5): 355-362.
- [22] 彭婕, 张琦, 龙新纯, 等. 色素失禁症的眼部表现及治疗 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(3): 307-309. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 03. 028.
- [23] Peng J, Zhang Q, Long XC, et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 265-272. DOI: 10. 1111/aos. 13781.
- [24] Sanghi G, Dogra MR, Ray M, et al. Predominant exudative retinopathy in incontinentia pigmenti and clinical course after peripheral laser photocoagulation [J]. Indian J Ophthalmol, 2011, 59(3): 255-256. DOI: 10. 4103/0301-4738. 81022.
- [25] Shaikh S, Trese MT, Archer SM. Fluorescein angiographic findings in incontinentia pigmenti [J]. Retina, 2004, 24(4): 628-629. DOI: 10. 1097/00006982-200408000-00025.

(收稿日期: 2020-06-24 修回日期: 2020-07-30)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)