

色素失禁症患儿 33 例的眼底表现及临床分析

乔 静, 谢琳辉, 罗瑜琳

引用: 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

基金项目: 湖南省卫生健康委科研课题 (No.202107021955)

作者单位: (410002) 中国湖南省长沙市, 湖南省儿童医院眼科

作者简介: 乔静, 毕业于北京大学, 博士, 主治医师, 研究方向: 角膜病、小儿视光学。

通讯作者: 罗瑜琳, 毕业于中南大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 小儿视光学. luoyulin2000@126.com

收稿日期: 2021-07-11 修回日期: 2022-03-11

摘要

目的: 分析色素失禁症 (IP) 患儿的眼部表现及 IP 相关性视网膜病变的临床特征, 以期提高对该病的认识。

方法: 回顾性分析 2014-01/2018-12 于湖南省儿童医院确诊的 IP 患儿 33 例的临床资料, 随访 1a, 观察患儿的全身发育情况及眼底表现, 根据眼底具体情况给予治疗。

结果: 纳入患儿中女 31 例, 男 2 例, 首次就诊年龄 5d~23 月龄 (平均 3.38 ± 5.02 月龄)。眼部异常患儿 14 例, 其中单眼受累 5 例, 双眼受累 9 例, 表现为角膜混浊 1 例 1 眼、白内障 1 例 1 眼、外斜视 2 例 2 眼、视网膜病变 14 例 23 眼。眼部异常患儿中 1 例在随访过程中因神经系统病变死亡; 1 例行右眼玻璃体切除+左眼荧光素眼底血管造影 (FFA) 联合视网膜激光光凝术治疗; 1 例患儿行右眼玻璃体切除联合晶状体切除+左眼 FFA 联合视网膜激光光凝术治疗。末次随访时, 13 例眼部异常的存活患儿中 1 例眼底检查示 IP 相关性 1 期视网膜病变, 其余患儿眼底病变消退。

结论: IP 患儿眼部临床表现多样, 以视网膜病变最为常见, 因此对确诊患儿进行规范的眼底筛查与随访至关重要。

关键词: 色素失禁症; 视网膜病变; 临床特征; 随访; 婴幼儿
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.36

Fundus manifestations and follow-up on 33 cases of pediatric patients with incontinentia pigmenti

Jing Qiao, Lin-Hui Xie, Yu-Lin Luo

Foundation item: Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (No.202107021955)

Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410002, Hunan Province, China

Correspondence to: Yu-Lin Luo. Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410002, Hunan Province, China. luoyulin2000@126.com

Received: 2021-07-11 Accepted: 2022-03-11

Abstract

• AIM: To analyze the ocular clinical manifestations especially retinopathy of pediatric patients with incontinentia pigmenti (IP).

• METHODS: Clinical data of 33 patients diagnosed with IP from January 2014 to December 2018 in Hunan Children's Hospital were retrospectively analyzed. The follow-up was 1a. All the patients underwent ocular examinations and systemic physical examinations. Patients received treatments according to their fundus condition.

• RESULTS: Totally 31 female patients and 2 male patients, who aged from 5d-23mo at first visit, with the average age 3.38 ± 5.02 mo. There were 14 patients had ocular anomalies, including corneal opacity (1 case, 1 eye), cataract (1 case, 1 eye), exotropia (2 cases, 2 eyes) and retinopathy (14 cases, 23 eyes). In the 14 patients with ocular anomalies, one patient died due to neuropathy, one patient underwent vitrectomy in the right eye and fundus fluorescence angiography (FFA) combined with retinal laser photocoagulation in the left eye, one patient had lensectomy and vitrectomy in the right eye and FFA combined with retinal laser photocoagulation in the left eye during the follow-up. At the last follow-up, one of the 13 surviving patients with ocular anomalies had retinopathy of IP stage 1, while retinal lesions regressed in other patients.

• CONCLUSION: The ocular manifestations of IP are diverse, which is identified with retinopathy. Standard ophthalmic fundus screening and regular follow-up are of great significance.

• KEYWORDS: incontinentia pigmenti; retinopathy; clinical features; follow-up; infant

Citation: Qiao J, Xie LH, Luo YL. Fundus manifestations and follow-up on 33 cases of pediatric patients with incontinentia pigmenti. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(4):698-700

0 引言

色素失禁症 (incontinentia pigmenti, IP) 又称 Bloch-Sulzberger 综合征, 是一种罕见的以皮肤损害为主并可伴有眼、中枢神经系统、骨骼、牙齿等多系统异常的 X 染色体连锁显性遗传性疾病^[1-2]。IP 所导致的神经系统及眼部病变可威胁患儿的生命安全并严重影响患儿的生活质量, 但由于该病的发病率仅为 0.2/100000~1/50000, 人们对该病缺乏足够认识, 往往仅专注于患儿的皮肤及神经系统表现, 忽略了眼部病变的检查及诊治, 导致部分患儿错过最佳治疗时机而致盲^[3]。因此, 为了提高对 IP 患儿眼底病变的认识, 了解病变的临床特点及发展趋势, 为临床工作提供一定的依据, 本研究回顾性分析在我院眼科就诊的 33 例 IP 患儿的眼底情况, 结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2014-01/2018-12 在我院确诊并于眼科就诊的 IP 患儿 33 例。IP 诊断标准参照 1993 年 Landy 和 Donnai 提出的 IP 诊断标准^[4], 根据有无阳性家族史将患儿分为两类: (1) 有阳性家族史者临床诊断标准: 1) 典型皮肤损害表现, 包括色素沉着, 原色素沉着部位皮肤相关瘢痕, 皮肤条状无毛发, 秃发; 2) 牙齿异常; 3) 视网膜疾病; 4) 多次妊娠流产。符合以上 1 条临床诊断指标即可确诊。 (2) 无阳性家族史者主要诊断标准: 1) 新生儿期典型的皮肤红斑、水疱, 水疱内含嗜酸性粒细胞; 2) 典型躯干部线状色素沉着; 3) 皮肤线状萎缩或秃发。次要诊断标准: 1) 牙齿异常; 2) 秃发; 3) 指甲异常; 4) 视网膜病变。至少需要 1 条主要诊断标准及 1 条次要诊断标准方可确诊。我院根据以上诊断标准, 并结合基因检测结果或皮肤病理活检结果进行诊断, 所有确诊患儿至少满足基因检测或皮肤病理活检中 1 项支持 IP 诊断。本研究符合湖南省儿童医院临床研究伦理学标准并获得伦理委员会批准, 与患儿监护人均签订知情同意书。

1.2 方法 仔细询问并记录患儿母亲孕产史、患儿家族史、出生史及个人史, 检查并记录患儿全身发育情况, 如皮肤、神经系统、毛发、牙齿等。采用 Retcam3 系统对患儿进行眼底检查并根据眼底结果建议其定期随访, 眼底病变严重需要干预者根据眼底具体情况给予视网膜激光光凝治疗、玻璃体腔注药及玻璃体切除术治疗。

1.2.1 眼底病变分期标准 目前对于 IP 相关性视网膜病变尚缺乏公认的分级标准, 本研究参照赵培泉教授团队推荐的分期标准^[5], 将眼底病变分为 5 期: 1 期仅有视网膜色素上皮改变; 2 期为出现视网膜血管异常, 但不伴有新生血管; 3 期为伴有新生血管的视网膜病变或其他继发于视网膜血管的病变, 如视网膜渗出、视网膜前膜、视网膜增殖或玻璃体出血; 4 期为出现视网膜脱离 (4a 期: 视网膜部分脱离; 4b 期: 视网膜全部脱离); 5 期为终末期, 伴有严重的眼部并发症, 如眼球痙及继发性青光眼。

1.2.2 随访原则 参照 Holmström 等^[6] 和 O' Doherty 等^[7] 关于 IP 患儿眼底随访原则建议: 对于确诊的 IP 患儿尽早进行眼底筛查, 若眼底完全正常者每月检查 1 次持续至 3 月龄, 然后每 3mo 检查 1 次持续 1a, 接着每 6mo 检查 1 次持续至 3 岁, 3 岁后眼底若无异常则可进行常规屈光眼保健随访; 若首次眼底检查发现异常, 建议尽早完善眼底血管荧光造影 (fundus fluorescence angiography, FFA) 检查明确视网膜缺血范围, 并根据视网膜病变分级及干预治疗方法, 在主治医师的指导建议下定期随访。由于监护人拒绝、担心麻醉风险等, 本研究纳入患儿中仅有 2 例手术患儿行 FFA 检查。本研究对所有纳入患儿进行定期门诊复查及电话随访, 随访时间为 1a。

2 结果

2.1 患儿基本资料及全身情况 本研究纳入 IP 患儿 33 例, 其中女 31 例, 男 2 例, 均为足月儿, 母亲有流产史者 9 例 (27%), 患儿有 IP 家族史者 2 例 (6%), 均在出生后 1wk 内发病。根据患儿病史及临床表现, 参考基因检测结果或皮肤病理活检结果进行确诊, 确诊后定期随访皮肤、神经系统、毛发、牙齿, 重点监测眼部表现, 随访过程中 1 例患儿因皮肤感染致败血症死亡, 1 例患儿因重症神经系统疾病死亡 (同时存在 IP 相关性视网膜病变)。纳入患儿全身情况见表 1, 均伴有不同程度皮肤损害 (图 1), 其

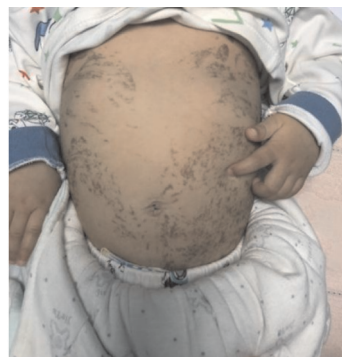


图 1 IP 患儿的皮肤改变 躯干部可见线样色素沉着。

次为眼部异常 (其中玻璃体视网膜病变 14 例、角膜混浊者 1 例、白内障 1 例、斜视 2 例)。

2.2 患儿初诊及随访时眼部表现 纳入患儿 33 例初诊年龄 5d~23 月龄, 平均年龄 3.38 ± 5.02 月龄, 确诊眼部异常者 14 例, 其中男 1 例, 女 13 例; 单眼受累者 5 例, 双眼受累者 9 例; 神经系统异常表现者 6 例, 毛发异常者 7 例, 牙齿异常者 4 例。眼部异常表现包括角膜混浊 1 例 1 眼; 白内障 1 例 1 眼; 外斜视 2 例 2 眼; 视网膜病变 14 例 23 眼 (图 2), 其中 1 期病变 2 眼 (表现为视网膜色素缺失或沉着), 2 期病变 12 眼 (表现为视网膜血管迂曲、动静脉吻合), 3 期病变 6 眼 (表现为视网膜出血、渗出, 视网膜前膜、增殖性病变和玻璃体出血), 4 期病变 3 眼 (表现为视网膜部分脱离或全部脱离)。3 例患儿有眼部手术指征, 1 例患儿家长拒绝手术在随访过程中因神经系统症状加重而死亡, 1 例患儿行右眼玻璃体切除+左眼 FFA 检查联合视网膜激光光凝术, 1 例患儿行右眼玻璃体切除联合晶状体切除+左眼 FFA 检查联合视网膜激光光凝术。其余 11 例患儿基本按要求定期随访, 末次随访时 1 例患儿眼底检查示 IP 相关性 1 期视网膜病变, 其余患儿眼底病变消退。

3 讨论

由于皮肤损害是 IP 患儿的主要表现, 往往在新生儿出生 1wk 内出现病变^[8], 易于被监护人及医护人员发现。但有文献报道约 35%~77% 的 IP 患儿伴有眼部异常, 主要表现为眼底病变, 如视网膜色素异常、血管异常甚至玻璃体出血、视网膜脱离^[5,9-10]。此外 IP 患儿出现角膜异常、斜视、白内障、黄斑及视神经受累在临床上也均有报道^[11-13]。不同研究报道的 IP 患儿眼部异常发生率各有不同, 2013 年我国学者报道 IP 患儿眼部异常的发生率仅 24.2%^[14], 低于国外报道的水平, 而 2019 年赵培泉教授团队报道 IP 患儿眼部异常的发生率高达 77%^[5]。本研究发现, 在随访观察的 33 例确诊 IP 患儿中, 眼部受累比例高达 42%, 且均存在眼底病变 (14 例 23 眼)。其次本研究纳入的 IP 患儿双眼不对称受累者居多, 也可表现为单眼受累。不同研究中 IP 患儿眼部异常阳性率的差别可能与回顾性偏倚和转诊偏倚有关, 同时, 我们认为这与近年来儿科、眼科医师以及患儿家长对该病认识加深有关, 也与目前小儿眼科筛查仪器及水平的进步有关。因此, 对确诊的 IP 患儿进行规范的筛查与随访至关重要。

近年来随着对 IP 患儿眼底表现的临床资料进行不断积累和总结分析, 对该病的发病机制、眼底特征及病程进展有了一定的认识。临床中发现多数 IP 患儿的眼底病变可自行停止在疾病的任一阶段, 遗留视网膜色素改变、血

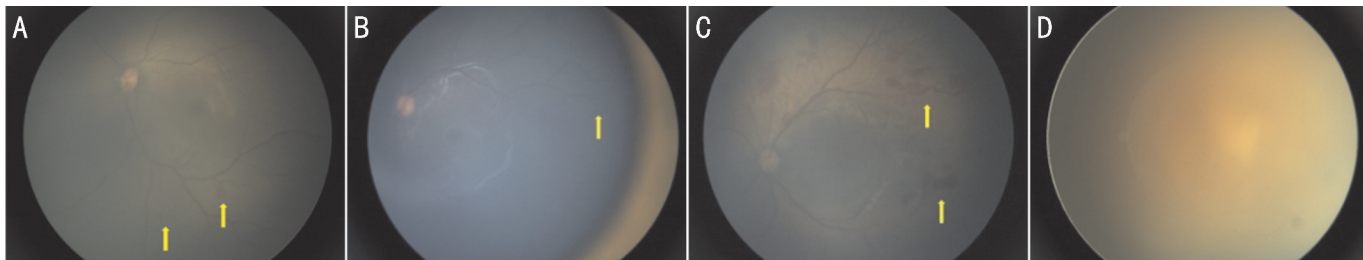


图2 IP相关性视网膜病变眼底照相 A:1期,视网膜散在色素沉着(黄箭头);B:2期,视网膜异常血管吻合(黄箭头);C:3期,视网膜新生血管、视网膜出血(黄箭头);D:4b期,视网膜全脱离。

表1 纳入患儿全身情况及辅助检查异常表现

部位	异常(例,%)	主要异常表现
皮肤	33(100)	皮肤红斑、丘疹、水疱、色素沉着
神经系统	8(24)	抽搐,运动、语言、智力发育落后
毛发	13(39)	脱发、斑秃、头发稀疏
牙齿	10(30)	出牙延迟、牙齿部分缺失、牙齿稀疏
眼部	14(42)	视网膜病变、角膜混浊、白内障、斜视
腹部、心脏(彩超)	4(12)	脾大、肾积水、三尖瓣返流、卵圆孔未闭
头颅(MRI)	11(33)	额叶、顶枕叶、丘脑、基底节、胼胝体异常信号影,蛛网膜下腔出血

注:MRI:磁共振成像检查。

管病变等,少数患儿的眼底病变会不断进展加重,甚至出现视网膜脱离、眼球萎缩^[2,15-17]。根据赵培泉教授团队推荐的IP相关视网膜病变分期标准,本研究中初诊时患儿视网膜病变分级以轻度(1期和2期)为主(14/23,61%),随访过程中多数病变较稳定,仅2例进展型病例随访期间眼底病变发生进展,其FFA提示视网膜新生血管形成,发生玻璃体出血,均伴有严重的癫痫病。IP为多系统疾病,据报道30%患儿存在神经系统病变^[3],多表现为惊厥、运动麻痹、抽搐及运动、语言、智力发育落后等,也是IP患儿的首位致死原因^[18-19]。本研究中,14例IP相关性视网膜病变患儿有神经系统表现者6例,同时我们发现IP相关性视网膜病变患儿中神经系统受累者居多,这与Landy等^[4]研究结果相一致,提示对于存在神经系统受累的IP患儿应格外重视眼底检查。

由于缺乏对新生儿及婴儿眼底血管荧光造影检查的设备以及手持式光学相干断层扫描仪器,本研究仅对患儿进行眼底彩色照相检查,未进一步评估患儿视网膜血管及细微结构的改变。由于IP相对罕见,本研究具有纳入病例数较少、临床治疗方案欠统一等局限性,未来我们将继续随访这些患儿,评估IP及相关眼底病变是否会影响远期视网膜发育及屈光状态,为临床上认识及诊断处理该类疾病提供一定的参考依据。

参考文献

1 Batson R, Keeling BH, Diaz LZ. Incontinentia Pigmenti. *J Pediatr* 2016; 176: 218
 2 王琼, 丁小燕, 黄思建, 等. 色素失禁症相关性视网膜病变12例患者临床分析. *中华眼底病杂志* 2021; 37(4): 277-283
 3 Martínez-Gayosso A, García-Romero MT. Incontinentia pigmenti: multisystemic genodermatosis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020; 77(3): 112-118
 4 Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993; 30(1): 53-59
 5 Peng J, Zhang Q, Long XC, et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China.

Acta Ophthalmol 2019; 97(3): 265-272
 6 Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(3): 348-353
 7 O'Doherty M, McCreery K, Green AJ, et al. Incontinentia pigmenti—ophthalmological observation of a series of cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(1): 11-16
 8 Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(6): 496-499
 9 Minić S, Obradović M, Kovacević I, et al. Ocular anomalies in incontinentia pigmenti: literature review and meta-analysis. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(7-8): 408-413
 10 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. *中华眼科杂志* 2019; 55(4): 294-301
 11 Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia pigmenti: a comprehensive review and update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(6): 650-657
 12 Michel S, Reynaud C, Daruich A, et al. Early management of sight threatening retinopathy in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 223
 13 王亮, 李曼红, 张自峰, 等. 婴幼儿色素失禁症相关眼部病变的临床特征分析. *中华实验眼科杂志* 2021; 39(1): 34-41
 14 樊子川, 张萍, 杨琳, 等. 色素失禁症临床表型与NEMO基因突变7例并文献复习. *中国循证儿科杂志* 2013; 8(3): 205-209
 15 Basilius J, Young MP, Michaelis TC, et al. Structural abnormalities of the inner macula in incontinentia pigmenti. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(9): 1067-1072
 16 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
 17 Narang S, Sindhu M, Jain S, et al. Retinal imaging in incontinentia pigmenti. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(6): 944-945
 18 Chung WK, Lee DW, Chang SE, et al. A case of incontinentia pigmenti associated with multiorgan abnormalities. *Ann Dermatol* 2009; 21(1): 56-59
 19 Nakao S, Nishina S, Tanaka S, et al. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol* 2020; 64(6): 613-620