

# 先天性鱼鳞病产前诊断1例并文献复习

贺艺璇<sup>1</sup>, 宋文静<sup>1</sup>, 张雯丽<sup>1</sup>, 王丽杉<sup>1</sup>, 王言奎<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

## 摘要

目的: 通过分析先天性鱼鳞病(congenital ichthyosis)的临床表现、体征、产前筛查资料、诊疗过程及妊娠结局, 结合国内外文献, 总结最新诊疗方法, 进而提升对该疾病的认识, 以及产前诊断水平。研究青岛大学附属医院收治的1例先天性鱼鳞病的临床表现以及诊断与治疗的经验, 并对国内外文献进行回顾总结。结果: 患者俞某, 33岁, 因“停经26周4天, 发现胎儿畸形1天”就诊于我院产科, 入院后完善相关辅助检查, 建议终止妊娠, 于2022-07-14行中孕引产术, 术后送检羊水细胞及胎儿组织进行G显带染色体核型分析, 荧光原位杂交(FISH)染色体数目检测及染色体微阵列分析(CMA)。结论: 先天性鱼鳞病是一组具有显著临床异质性和遗传异质性的疾病, 通常表现为局限性或广泛性的皮肤鳞屑、角化过度, 伴或不伴红皮病, 可伴有系统损害而出现相应的综合征, 其发病机理为基因突变。

## 关键词

先天性鱼鳞病, 产前诊断, 染色体G显带核型分析, 全基因组芯片技术

# Prenatal Diagnosis of Congenital Ichthyosis: A Case Report and Literature Review

Yixuan He<sup>1</sup>, Wenjing Song<sup>1</sup>, Wenli Zhang<sup>1</sup>, Lishan Wang<sup>1</sup>, Yankui Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Obstetrical Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To analyze the clinical manifestations and signs of congenital ichthyosis, prenatal screen-

\*通讯作者 Email: qdwangyk@163.com

文章引用: 贺艺璇, 宋文静, 张雯丽, 王丽杉, 王言奎. 先天性鱼鳞病产前诊断 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6787-6792. DOI: 10.12677/acm.2023.134949

ing data, diagnosis and treatment process and prognosis, and read the latest literature, summarize the latest diagnosis and treatment methods, so as to improve the understanding of the disease and improve the level of prenatal diagnosis. Methods: The clinical characteristics and diagnosis of the affiliated Hospital of Qingdao University were analyzed, and the domestic and foreign documents were reviewed. Results: Patient Yu, due to “menopause 26 weeks 4 days, found fetal malformation 1 day” admitted to hospital, improve related auxiliary examination, recommended pregnancy, in 2022-07-14 lines, postoperative test amniotic fluid cells and fetal tissue for G band chromosome karyotyping, chromosome number fluorescence *in situ* hybridization (FISH) detection and chromosome microarray analysis (CMA). Conclusion: Congenital ichthyosis is a group of genetic skin diseases with significant clinical heterogeneity and genetic heterogeneity, usually manifested as localized or extensive skin scaling, hyperkeratosis, with or without erythroderma, can be accompanied by system damage and the corresponding syndrome, its pathogenesis is gene mutation.

## Keywords

Congenital Ichthyosis, Prenatal Diagnosis, Karyotype Analysis of G Bands, Whole-Genome Chip Technology

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

先天性鱼鳞病是一组以基因突变为发病机理的遗传性皮肤病，具有显著的异质性，通常表现为局限性或广泛性的皮肤鳞屑、角化过度，可伴有系统损害进而出现相应的综合征，可伴红皮病。根据 2009 年修订的分类方法，先天性鱼鳞病可分为非综合征型鱼鳞病和综合征型鱼鳞病。其中，非综合征型鱼鳞病包括寻常型鱼鳞病(ichthyosis vulgaris, IV)、X 连锁隐性遗传性鱼鳞病(recessive X-linked ichthyosis, RXLI)、角蛋白型鱼鳞病(keratinopathic ichthyosis, KPI)和常染色体隐性先天性鱼鳞病(Autosomal recessive congenital ichthyosis, ARCD) [1]。由于先天性鱼鳞病发病率较低，多以病例报道为主，容易造成漏诊或误诊。现分析青岛大学附属医院收治的 1 例先天性鱼鳞病胎儿的诊疗经过，并复习相关文献，以提高对该疾病的认识，提高产前诊断水平。

## 2. 病例报告

孕妇 33 岁，G4P0，不良孕产史，胚胎停育 2 次，异位妊娠 1 次。否认家族中疾病史，否认近亲婚配，本次妊娠否认病毒感染史，否认放射性物质及其他有害物质接触史。孕妇及其配偶孕前染色体筛查均未见异常。本次妊娠早期发现免疫异常：抗磷脂酰乙醇胺抗体 23.85 ng/ml (参考值 0~15 ng/ml)，抗 b2 结构域 1 抗体 28.92 ng/ml (参考值 0~20 ng/ml)，抗膜联蛋白 A5 抗体 71.60 ng/ml (参考值 0~40 ng/ml)，抗蛋白 S 抗体(+)，抗内皮细胞抗体(+)，于外院就诊，考虑免疫系统异常，给予口服羟氯喹 100 mg Tid、泼尼松片 5 mg Qd、皮下注射低分子肝素 1 支 Q16h 治疗。孕期定期产检，NT (NT: 0.12 cm)未见明显异常，胎儿系统超声未见明显异常，无创产前检测低风险。停经 26 周 4 天，行超声检查显示：双顶径 6.52 cm、头围 23.19 cm、腹围 20.67 cm、股骨长 4.14 cm；颜面部：双侧眼球可见，眼睑外凸；鼻前皮肤增厚，上唇皮肤连续，未见 I 度及以上唇裂；双唇水肿外翻，经反复动态观察，嘴唇未见闭合，呈“鱼嘴状”。

躯干部皮肤可见不规则细裂。双脚脚趾内收，双手姿势固定、呈屈曲状态。超声提示:中期妊娠，单活胎；胎儿颜面、四肢及皮肤超声改变，考虑先天性鱼鳞病：双唇“鱼嘴状”、眼睑外翻、双手双足姿势异常、皮肤裂，建议产前咨询并染色体检查(图 1)。考虑该疾病预后较差建议其终止妊娠，于 2022 年 07 月 14 日孕妇签署中晚期妊娠引产知情同意书，在本院行中孕引产术，产 1 女婴，970 g。引产后见：胎儿皮肤粗糙，以胸腹部及背部为著，口唇张开，水肿增厚外翻呈紫色“鱼嘴状”；双眼外突，眼睑外翻；鼻梁塌陷，双耳廓发育不良，双手手指及双脚脚趾末端关节挛缩，呈“钩状”；肛门闭锁，形状可见(图 2)。临床诊断为先天性鱼鳞病。送检羊水细胞 G 带染色体核型分析未见明显异常，产前染色体数目荧光原位杂交检测(FISH)未见相应染色体数目异常，染色体微阵列分析(CMA)检测报告结果显示： $\text{arr}(X, N)x1, (1-22)x2$ ；结果分析：Affymetrix CytoScan 750K SNP-Array 基因芯片分析显示该样本在全基因组范围内未发现已知人类疾病相关数据库 ClinGen、OMIM 及 DECIPHER 等中明确的染色体异常。



**Figure 1.** Ultrasound image: second trimester pregnancy, single living fetus; ultrasound changes of fetal face, limbs and skin, considering congenital ichthyosis: double lip “fish mouth”, eyelid eversion, abnormal posture of hands and feet, skin fissure

**图 1.** 超声图像：中期妊娠，单活胎；胎儿颜面、四肢及皮肤超声改变，考虑先天性鱼鳞病：双唇“鱼嘴状”、眼睑外翻、双手双足姿势异常、皮肤裂



**Figure 2.** Skin abnormal performance and facial part, hand and foot deformity

**图 2.** 皮肤异常表现及颜面部、手足畸形

### 3. 讨论

#### 3.1. 发病机制

先天性鱼鳞病临床异质性均显著，遗传基础各不相同。随着分子遗传学的进步，报道了越来越多的

致病基因和突变位点的先天性鱼鳞病，并应用于产前诊断，提供有效的产前诊断和遗传学咨询，在促进其发病机制研究方面发挥了重要作用。

目前已发现有数十种与鱼鳞病有关的致病基因，负责编码包括表皮结构成分或参与脂质代谢的调控蛋白等对皮肤正常生理功能至关重要的蛋白质。其中，角蛋白是维持表皮角质形成细胞结构的重要骨架蛋白，它精密调控着细胞的正常增殖和分化，对维持皮肤机械稳定性和形成皮肤屏障起着至关重要的作用，它与先天性鱼鳞病、遗传性大疱性表皮松解症、遗传性掌心角化症等多种遗传性疾病有关[2] [3]。表皮角蛋白可为 I 型和 II 型，配对形成的异源二聚体，两种类型的角蛋白都是由高度保守的  $\alpha$ -螺旋杆状结构域(由 310 个氨基酸组成)和非  $\alpha$ -螺旋的组成的[4]。表皮脂质主要由神经酰胺、游离脂肪酸和胆固醇构成，其中与皮肤屏障形成密切相关的脂质代谢稳态涉及多个环节[5]。

多种鱼鳞病的发病与脂质代谢异常相关，如 ACEI、RXLI 及 Chanarin-Dorfman 综合征。ACEI 相关致病基因参与表皮脂质代谢过程的多个环节，包括神经酰胺合成、脂质转化转运及脂质与蛋白质之间的交联等。到目前为止，明确与 ARCI 相关的致病基因至少有十余种，这些基因编码的蛋白主要与表皮脂质代谢、运输、角化包膜(cornified cell envelope, CCE)或角质细胞脂质包膜(corneocyte lipid envelope, CLE)的形成有关[6]。其中，ABCA 亚家族成员负责细胞代谢中的脂类运输，其功能紊乱导致细胞板层颗粒脂类转运中断的上角化表皮角质形成，进而可造成角质层细胞间的脂质层结构改变[7]。突变可能导致 ABCA12 活性降低，影响等位基因和蛋白质高度保守区域的缺失导致 HI，而对蛋白质功能影响较小的错误突变可以造成 LI 或 CIE [8] [9]。

### 3.2. 临床特点

根据 2009 年修订的分类方法，先天性鱼鳞病可分为非综合征型鱼鳞病和综合征型鱼鳞病。其中，综合征型鱼鳞病包括多种疾病，如 Netherton 综合征(SPINK5)、Refsum 综合征(PAHX)、Chanarin-Dorfman 综合征(ABHD5)、CHILD 综合征(NSDHL)、KID 综合征(GJB2)等，发病率极低，可累及毛发、眼耳等感觉器官、神经系统、智力及生长发育等[10]。非综合征型鱼鳞病按遗传机制、临床表现、组织病理大致可分为四类，包括寻常型鱼鳞病(ichthyosis vulgaris, IV)、常染色体隐性先天性鱼鳞病(Autosomal recessive-congenital ichthyosis, ARCI)、角蛋白型鱼鳞病(keratinopathic ichthyosis, KPI)和 X 连锁隐性遗传性鱼鳞病(recessive X-linked ichthyosis, RXLI) [1]。非综合征型鱼鳞病的特点是仅在皮肤中可见的疾病的表型表达，包括寻常型鱼鳞病、隐性 x 连锁鱼鳞病、常染色体隐性先天性鱼鳞病、角质病性鱼鳞病等形式。常染色体隐性遗传先天性鱼鳞病包括三种主要的表型(花斑鱼鳞病、板层状鱼鳞病和先天性鱼鳞状红皮病)和三种较小的亚型(自愈性鱼鳞病婴儿、肢端自愈性鱼鳞病婴儿和泳衣鱼鳞病)。此外，临床上还可见到其它特殊类型的鱼鳞病，如火棉胶婴儿、Siemens 大疱性鱼鳞病、迂回线性鱼鳞病以及各种鱼鳞病相关综合征，多为个案报道。

在非综合征型鱼鳞病中，寻常型鱼鳞病(ichthyosis vulgaris, IV)是最常见的鱼鳞病，其临床症状相对较轻，患儿表现为皮肤干燥，以四肢伸侧为主的鱼鳞状鳞屑，掌跖纹路加深，可伴有面部和四肢的毛周角化，与 FKG 基因位点变异有相关性，为常染色体半显性遗传模式。X 连锁隐性遗传性鱼鳞病(recessive X-linked ichthyosis, RXLI)是第二常见的鱼鳞病，通常表现为大片的多边形脏褐色鳞屑，附着牢固，分布于四肢伸侧、腹部、颈部及耳前等部位，与编码类固醇硫酸酯酶的 STS 基因变异有关[11]。常染色体隐性遗传性鱼鳞病(autosomal recessive congenital ichthyosis, ARCI)是一种具有高度遗传异质性的角化性皮肤病，有表皮分化异常、角化过度等特点，可引起全身性皮肤脱皮，发病率约为 1:10 万[12]。2009 年遗传性鱼鳞病术语和分类共识会议将 ARCI 分为 3 种主要临床类型：丑角样鱼鳞病(harlequin ichthyosis, HI)、先天性鱼鳞病样红皮病(congenital ichthyosis erythroderma, CIE)及板层状鱼鳞病(lamellar ichthyosis, LI)



[10]。ARCI 的临床表型异质性极大, HI 又称丑胎或重型胶样婴儿, 为表型最重的类型, 由 ABCA12 基因功能缺失性变异引起, 通常在母亲腹中死亡或出生后不久死亡, 存活率低, 外形奇特, 症状特殊[13] [14]。CIE 表型相对较轻, 通常表现为红皮病和白色皮肤细小鳞屑, 出生时可无或有轻度火棉胶膜症状[15]。LI 的表型介于 HI 与 CIE 之间, 皮肤明显角化, 伴有过度睑外翻和显著的掌跖受累, 鳞屑大、色深、固着, 厚如铠甲, 出生后为胶样婴儿表现, 皮肤附着较厚的棕褐色板层状鳞屑并累及全身, 伴或不伴红皮病, 可有关节和软骨发育不全、瘢痕性脱发[16]。

### 3.3. 产前诊断

通过产前筛查符合产前诊断的常见指征主要包括: 外周血胎儿染色体非整倍体产前检测技术(Nonsexual Prenatal Birth Testing, NIPT)俗称无创产前检测(提示染色体拷贝数异常)、超声表现、血清学筛查异常和临床症状等。另外, 下一代测序技术(Next-generation sequencing technology)是诊断和发现遗传性鱼鳞病的强大工具。在大多数遗传性皮肤病病例中应用全外显子组测序(Whole-exome sequencing, WES)识别致病基因, Hand 等利用染色体微阵列分析(Chromosomal microarrays for the analysis, CMA)扩展了 RXLI 的表型谱[17]。CMA 分析可以识别染色体不平衡, 通常被用作先天性异常的一线检测, 迅速取代传统的核型分析。

在临床上, 绝大多数 IV 及 RXLI 症状典型, 结合病史、家族史, 诊断相对容易[18]。KPI 及 ARCI 临床表现异质性则比较大, 通常需要借助基因检测技术进一步确诊。因此, 确定各种鱼鳞病的临床特点和遗传基础对遗传咨询、产前诊断及机制研究对其临床诊断至关重要。目前关于我国先天性鱼鳞病患者疾病谱及变异谱等方面的研究较少, 在本病例中染色体及基因测序结果未见明显异常, 可能与先天性鱼鳞病患者疾病谱及变异谱不完善有关, 故仍需进一步探究此类患者的临床特征、基因型-表现型相关性等。本病虽极其罕见, 但其临床特点较为鲜明, 在超声声像图上胎儿口唇呈“鱼嘴”样张开等颌面部畸形及四肢皮肤皴裂等, 具有特征性, 有助于超声对该病的诊断。超声中实时三维成像可直观显示胎儿的皮肤、颌面部及四肢畸形等体表特征, 可将超声检查作为其重要的影像学筛查。

对于超声图像皮肤表现异常的胎儿, 应高度警惕先天性鱼鳞病的可能性, 且需与先天性大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa, EB)相鉴别[19]。EB 是一种遗传性疾病, 多为常染色体显性或隐性遗传, 以皮肤脆弱增加、轻微摩擦或外伤引发皮肤或黏膜形成水疱及糜烂为临床特征[20] [21]。患者轻重不一, 若严重者水疱不仅局限于皮肤表层, 体内的软组织(如口腔、食道、胃、肠、肺、膀胱及尿道)也会出现水疱。它是一种由编码皮肤表层、真皮-表皮连接区域以及真皮乳头上层的结构蛋白基因突变引起的疾病, 其发病机制主要是由于蛋白基因缺陷对皮肤基底膜稳定性的影响[22]。因此, 应用产前染色体及基因检测技术结合超声图像表现, 可提高对先天性鱼鳞病诊断的准确率。

## 4. 总结

综上所述, 当超声图像胎儿皮肤表现异常时, 应建议产前筛查加做染色体及基因检测, 高度警惕先天性鱼鳞病的可能性。随着产前筛查和产前诊断领域技术的发展, 无创 DNA 检测以及超声在临床上广泛应用, 基因测序技术及染色体微阵列分析等技术的发展, 多种突变基因型和临床表型被证实, 有效降低了产妇畸形妊娠的风险, 为先天性鱼鳞病的遗传咨询、基因诊断和临床诊治将提供足够的理论依据。

## 参考文献

- [1] Oji, V., Tadini, G., Akiyama, M., et al. (2010) Revised Nomenclature and Classification of Inherited Ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63, 607-641. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>

- [2] Fuchs, E. (1995) Keratins and the Skin. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **11**, 123-153. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.11.110195.001011>
- [3] Arin, M.J. (2009) The Molecular Basis of Human Keratin Disorders. *Human Genetics*, **125**, 355-373. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0646-5>
- [4] Porter, R.M. and Lane, E.B. (2003) Phenotypes, Genotypes and Their Contribution to Understanding Keratin Function. *Trends in Genetics: TIG*, **19**, 278-285. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(03\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(03)00071-4)
- [5] Akiyama, M. (2017) Comeocyte Lipid Envelope (CLE), the Key Structure for Skin Barrier Function and Ichthyosis Pathogenesis. *Journal of Dermatological Science*, **88**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.002>
- [6] Allikmets, R., Gerrard, B., Hutchinson, A., et al. (1996) Characterization of the Human ABC Superfamily: Isolation and Mapping of 21 New Genes Using the Expressed Sequence Tags Database. *Human Molecular Genetics*, **5**, 1649-1655. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.10.1649>
- [7] Akiyama, M., Sugiyama-Nakagiri, Y., Sakai, K., et al. (2005) Mutations in Lipid Transporter ABCA12 in Harlequin Ichthyosis and Functional Recovery by Corrective Gene Transfer. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1777-1784. <https://doi.org/10.1172/JCI24834>
- [8] Akiyama, M., Sakai, K., Hatamochi, A., et al. (2008) Novel Compound Heterozygous Nonsense and Missense ABCA12 Mutations Lead to Nonbullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma. *British Journal of Dermatology*, **158**, 864-867. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08439.x>
- [9] 胡燕, 杨海晶, 李函, 钱伟, 于红. 常染色体隐性遗传性鱼鳞病致病基因研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(8): 504-508. <https://doi.org/10.16761/j.cnki.1000-4963.2022.08.022>
- [10] Yoneda, K. (2016) Inherited Ichthyosis: Syndromic Forms. *The Journal of Dermatology*, **43**, 252-263. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13284>
- [11] Hernández Martín, A., González Sarmiento, R. and De Unamuno, P. (1999) X-Linked Ichthyosis: An Update. *British Journal of Dermatology*, **141**, 617-627. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03098.x>
- [12] Hellström, P.M., et al. (2016) Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients. *Acta Dermato-Venereologica*, **96**, 932-937. <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>
- [13] Mohamad, J., Samuelov, L., Assaf, S., et al. (2022) Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis Caused by a Pathogenic Missense Variant in CLDN1. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, **188**, 2879-2887. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62924>
- [14] Baldo, F., Brena, M., Carbogno, S., et al. (2021) Juvenile Idiopathic Arthritis in Harlequin Ichthyosis, a Rare Combination or the Clinical Spectrum of the Disease? Report of a Child Treated with Etanercept and Review of the Literature. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **19**, 80. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00571-9>
- [15] Murrell, D.F., Teng Joyce, M.C., Guenther, S., et al. (2023) Phase 2B Randomised Control Study Demonstrates a Novel Topical Isotretinoin Formulation, TMB-001, Is Safe and Effective in Participants with either Recessive X-Linked or Autosomal Recessive Lamellar Congenital Ichthyosis. *Clinical and Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1093/ced/llad033>
- [16] Takeichi, T. and Akiyama, M. (2016) Inherited Ichthyosis: Non-Syndromic Forms. *The Journal of Dermatology*, **43**, 242-251. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13243>
- [17] Seidl-Philipp, M., Schatz, U.A., Gasslitter, I., et al. (2020) Spectrum of Ichthyoses in an Austrian Ichthyosis Cohort from 2004 to 2017. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, **18**, 17-25. <https://doi.org/10.1111/ddg.13968>
- [18] Miller, D.T., Adam, M.P., Aradhya, S., et al. (2010) Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*, **86**, 749-764. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>
- [19] 王晓娇, 王亚娟, 杨彩云, 王慧欣, 杨学芳, 邵芳, 顾松, 杨子馨. 12例先天性大疱性表皮松解症新生儿临床资料回顾分析[J]. 北京医学, 2018, 40(7): 633-636. <https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2018.07.009>
- [20] Fine, J.D. (2016) Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatology*, **152**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2473>
- [21] 于灵, 冯素英. 先天性大疱性表皮松解症诊断及治疗进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(7): 516-519.
- [22] McGrath, J.A. (2015) Recently Identified Forms of Epidermolysis Bullosa. *Annals of Dermatology*, **27**, 658-666. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.6.658>