doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.05.11
View this article at: https://dx.doi.org/10.12419/j.issn.1000-4432.2023.05.11

·病例报告·

异基因造血干细胞移植后并发霜样树枝状视网膜血管炎一例

靳睿，张玉洁，华佳佳，王波，杨耀娟，李传宝

（济宁医学院附属医院，济宁 272000）

作者贡献声明：1）构思设计：靳睿；2）行政支持：李传宝；3）提供研究材料：张玉洁；4）数据收集与汇总：王波，杨耀娟；5）数据分析与解读：靳睿，华佳佳；6）稿件撰写：靳睿；7）稿件最终修订与同意：李传宝

[摘　要] 霜样树枝状视网膜血管炎是一种少见的急性视网膜血管炎，多发生于健康青少年，病因不明，可能与病毒感染有关，糖皮质激素治疗有效，预后良好；也可继发于感染性疾病和全身疾病，预后较差。该文回顾了一例继发于异基因造血干细胞移植后的霜样树枝状视网膜血管炎，治疗后病情缓解，预后良好。

[关键词] 霜样树枝状视网膜血管炎；异基因造血干细胞移植；移植物抗宿主病；巨细胞病毒

Frosted branch angiitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report

JIN Rui, ZHANG Yujie, HUA Jiajia, WANG Bo, YANG Yaojuan, LI Chuanbao

(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China)

Contributions: *1) Conception and design: JIN Rui; 2) Administrative support: LI Chuanbao; 3) Provision of study materials:ZHANG Yujie ; 4) Collection and assembly of data:WANG Bo YANG Yaojuan ; 5) Data analysis and interpretation:JIN Rui , HUA Jiajia ; 6) Manuscript writing: JIN Rui; 7) Final approval of manuscript:LI Chuanbao*

Abstract Frosted branch angiitis (FBA) is a rare acute retinal vasculitis which often occurs in healthy adolescents. The etiology of FBA is unknown, but its occurrence may be related to viral infection, glucocorticoid therapy is effective and has a good prognosis. FBA may also be secondary to infectious and systemic diseases with poor prognosis. In this paper, we reviewed a case of FBA secondary to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which was relieved after treatment and had a good prognosis.

Keywords frosted branch angiitis; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease; cytomegalovirus

收稿日期(Date of reception)：2022-07-26

通信作者(Corresponding author)：李传宝，Email：13853708298@126.com

基金项目(Foundation item)：山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH149)。The work was supported by the Shandong Natural Science Foundation Youth Program, China (ZR2020QH149) .

引用本文：靳睿，张玉洁，华佳佳，王波，杨耀娟，李传宝. 异基因造血干细胞移植后并发霜样树枝状视网膜血管炎一例[J]. 眼科学报, 2023, 38(5): 436-440. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.05.11.

Cite this article as: JIN Rui, ZHANG Yujie, HUA Jiajia, WANG Bo, YANG Yaojuan, LI Chuanbao. Frosted branch angiitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report[J]. Eye Science, 2023, 38(5): 436-440. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.05.11.

电子全文

霜样树枝状视网膜血管炎(frosted branch angiitis,FBA)，是一种少见的急性视网膜血管炎，常为双眼发病，广泛的视网膜血管壁渗出形成白鞘，状似挂满冰霜的树枝，因而得名。本文报道一例急性淋巴细胞白细胞患者行异基因造血干细胞移植后继发的双眼FBA。

1 临床资料

患者女性，25岁，因双眼前点状黑影飘动3个月前来就诊。无其他眼部不适。既往有屈光不正史，急性淋巴细胞白血病(B细胞型)2年，异基因造血干细胞移植后半年，移植物抗宿主病4个月。

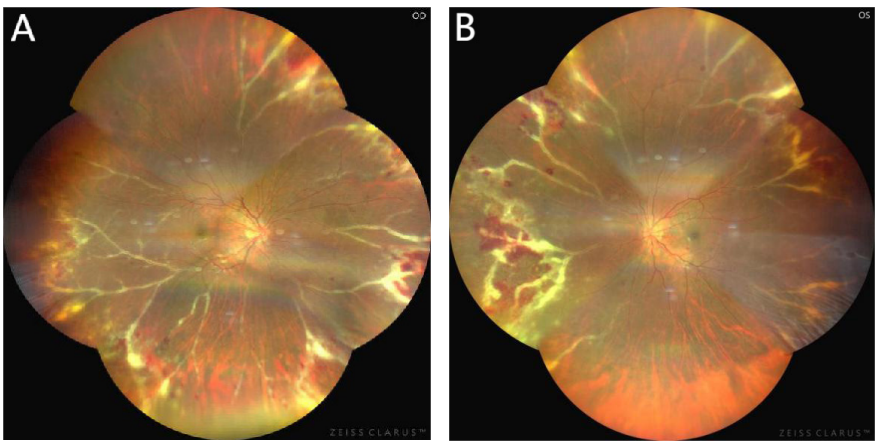
眼科检查：双眼最佳矫正视力：0.8；双眼角膜后尘状KP(+)，前房深度可，房闪(+)，房水细胞(++)，瞳孔圆，直径约3 mm，直接及间接对光反射(+)，晶状体透明，玻璃体少许尘状浑浊；眼底检查：双眼中周部视网膜血管壁见黄白色渗出，形似挂满冰霜的树枝，越近周边越严重，周边视网膜见大片状出血及黄白色不规则渗出灶(图1A、B)。眼底荧光血管造影检查(fundus fluorescein angiography,FFA)示：双眼周边视网膜见片状无灌注区、荧光遮蔽及荧光渗漏，部分血管壁染，随造影时间延长而增强(图2)。骨髓穿刺示：急性淋巴细胞白血病治疗后完全缓解骨髓象；流式细胞检测：未见幼稚B淋巴细胞。外周血巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV) DNA 3.44×10^3 copies/mL(正常$<5\times10^2$ copies/mL)。全身及实验室检查未发现与免疫疾病相关的阳性指标及其他感染相关的阳性指标。结合患者病史、眼部检查及其他辅助检查，诊断为双眼FBA，双眼巨细胞病毒性视网膜炎(cytomegalovirus ritinitis,CMVR)。

局部给予妥布霉素地塞米松滴眼液、妥布霉素地塞米松眼膏、更昔洛韦眼用凝胶点眼，双眼周边视网膜荧光渗漏区、无灌注区、无灌注区与正常视网膜边界区均给予视网膜光凝治疗，全身给予口服阿昔洛韦0.2 g/次，每日3次，治疗2周后外周血CMV DNA 1.16×10^3copies/mL，治疗4周后外周血CMV DNA $<5\times10^2$ copies/mL，停用阿昔洛韦；口服泼尼松30 mg/d，每7 d减5 mg。继续应用水飞蓟宾甲胺片、海曲泊帕乙醇胺片、西达苯胺片及B淋巴细胞瘤-2抑制剂(BCL-2抑制剂)治疗基础疾病。

抗病毒联合糖皮质激素治疗期间每2周复查眼部情况、外周血CMV DNA定量检测及肝肾功能、血糖、血常规及尿常规。双眼视网膜血管霜样树枝状改变逐渐消退，视网膜出血及渗出逐渐吸收；治疗4周后外周血CMV DNA定量检测结果均在正常范围；肝肾功能、血糖、血常规及尿常规等检查结果均未见明显异常。治疗后3个月复查眼部情况，双眼最佳矫正视力：0.8；双眼角膜后尘状KP(+)，前房深度可，房闪(−)，房水细胞(−)，瞳孔圆，直径约3 mm，直接及间接对光反射(+)，晶状体透明，玻璃体未见明显尘状浑浊；双眼中周部视网膜静脉霜样树枝状改变消退，视网膜片状出血及渗出大部分吸收，周边视网膜激光斑反应良好(图1C、D)；同时，外周血CMV DNA $<5\times10^2$ copies/mL。

2 讨论

FBA于1976年由Ito等[1]首次报道，此后国外及国内学者也相继报道。FBA的特征性眼底改变为视网膜血管周围附着白鞘，状似挂满冰霜的树枝，视网膜血管广泛受累，动静脉均可累及，静脉受累更为显著，以中周部为主；有些病例，视网膜有点片状出血，黄斑水肿，严重者还可出现渗出性视网膜脱离、视网膜血管闭塞、新生血管生成、玻璃体积血等。眼前段及玻璃体表现正常或轻微，可出现睫



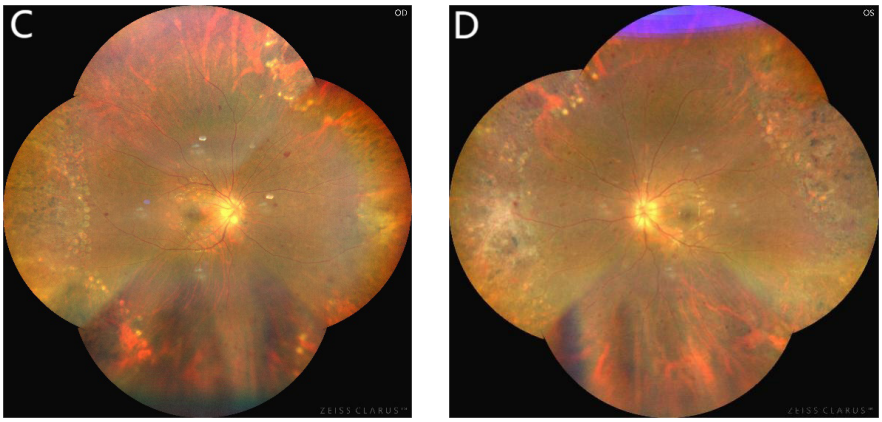


图1 眼底检查结果

Figure 1 Fundus examination results

(A)右眼除颞上方外各方位中周部视网膜见片状出血、黄白色渗出，血管呈霜样树枝状改变；(B)左眼除下方外各方位中周部视网膜见片状出血及黄白色渗出，血管呈霜样树枝状改变，鼻侧病变较重。(C, D)治疗后3个月双眼视网膜血管霜样树枝状改变消退，视网膜出血及渗出大部分吸收，周边视网膜散在激光斑。

(A)It shows patchy hemorrhage, yellowish-white exudation and the frost-like dendritic changes of retinal vessels in the peripheral retina of the right eye except the superior temporal area;(B) It shows patchy hemorrhage, yellowish-white exudation and the frost-like dendritic changes of retinal vessels in the peripheral retina of the left eye except the inferior area. the lesion of nasal side in the left eye was more serious. (C, D) After 3 months of treatment, in both eyes， the frost-like dendritic changes of retinal vein disappeared, most of the retinal hemorrhage and exudation was absorbed, and laser spots were scattered in the peripheral retina.

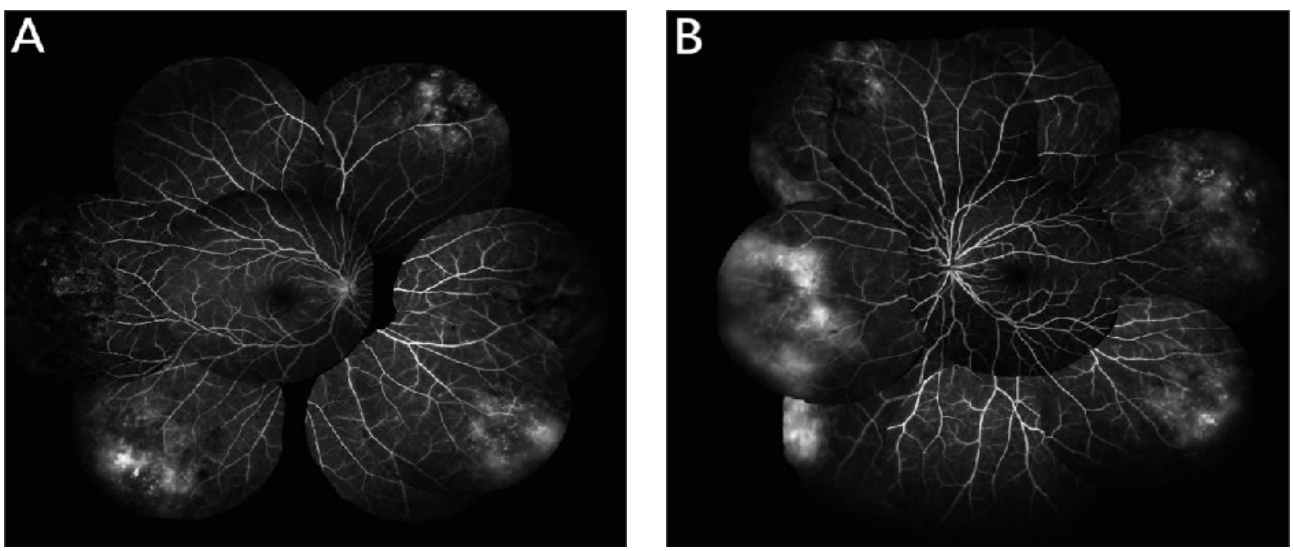


图2 FFA结果

Figure 2 FFA results

(A)右眼除颞上方外各方位周边视网膜见大片状无灌注区、片状荧光遮蔽及荧光渗漏，部分血管壁染；(B)左眼除上、下方外各方位视网膜见大片状无灌注区、片状荧光遮蔽及荧光渗漏，部分血管壁染。

(A) It shows a large patch of non-perfusion area, fluorescence occlusion, fluorescence leakage and the staining of some blood vessel walls in the peripheral retina of the right eye except the superior temporal area;(B) It shows a large patch of non-perfusion area, fluorescence occlusion, fluorescence leakage and the staining of some blood vessel walls in the peripheral retina of the right eye except the superior and inferier area.

状充血、角膜后沉着物，房水及玻璃体尘状或雾状浑浊。FBA多为双眼发病，亦有累及单眼的病例报告[2]。

FBA主要根据典型的眼底改变和FFA来确诊，同时，需要做全身相关检查，排除全身系统疾病及感染性疾病。该病例双眼视网膜周边血管壁大量渗出，形似挂满冰霜的树枝，周边视网膜见片状出血及黄白色渗出灶，具备FBA的典型眼底表现；FFA检查静脉期视网膜周边血管部分渗漏，随造影时间延长，渗漏明显增强，同时，周边视网膜可见大片状无灌注区及荧光遮蔽，与FBA的FFA表现相吻合。结合该患者眼底和FFA等表现，双眼FBA诊断明确。

临床上关于FBA的文献报道多为病例报告，学者们总结和分析FBA的临床特点，将其分为两种类型：一为特发型，二为全身型[3]。前者多发生于健康青少年，该类患者既往体健，全身检查及实验室检查无特殊异常；后者则有一定的病因，可以继发于感染性疾病及全身性疾病，如系统性红斑狼疮、白塞病、Crohn's病、CMVR、单纯疱疹病毒2型感染、结核分枝杆菌感染、弓形虫感染、无菌性脑膜炎、白血病、淋巴瘤、抗磷脂抗体综合征等[1]。该患者既往急性淋巴细胞白血病(B细胞型)2年、异基因造血干细胞移植后半年、移植物抗宿主病4个月，外周血CMV DNA检测提示CMV感染，属于全身型FBA。

FBA的病因不明，文献报道其特征性临床表现可能是感染因子的直接侵袭的结果，也可能继发于机体的免疫反应[4]。该患者FBA的发生与全身病情密切相关。

2.1 白血病与FBA

文献报道白血病、淋巴瘤等恶性肿瘤可诱发FBA的发生，可能与恶性肿瘤细胞的直接侵袭有关[5]。该患者2年前患有急性淋巴细胞白血病(B细胞型)，异基因造血干细胞移植之前眼部无不适，给予异基因造血干细胞移植后，复查骨髓穿刺示急性淋巴细胞白血病治疗后完全缓解骨髓象；流式细胞检测未见幼稚B淋巴细胞，原发病控制良好，因此，笔者认为FBA与原发病无明确相关性。

2.2 异基因造血干细胞移植与FBA

异基因造血干细胞移植后继发FBA较为少见，Kamoi等报道了一例51岁急性成人T细胞白血病/淋巴瘤的患者，异基因造血干细胞移植后54个月继发双眼FBA，全身及辅助检查提示白血病控制良好，无其他感染及自身免疫相关疾病，认为FBA的发生与机体的免疫激活反应有关，给予糖皮质激素治疗，FBA好转[6]。本文病例与其不尽相同，患者在异基因造血干细胞移植后还继发了移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)和CMV感染。

2.3 GVHD与FBA

GVHD是异基因造血干细胞移植术后的主要并发症，分为急性GVHD和慢性GVHD，发病率高，文献报道可达40%~60%，累及许多器官，但最明显的是在皮肤、肺、肠黏膜、肝脏、眼睛、黏膜和肌肉骨骼系统[7-9]。累及眼部的GVHD称为眼部移植物抗宿主病(ocular graft-versus-host disease,oGVHD)。oGVHD在急性GVHD和慢性GVHD中均可发生，可以累及眼球的各个结构，包括眼睑、泪腺、结膜、角膜，甚至葡萄膜、玻璃体及视网膜，其中以眼表受累最为常见[7-9]。oGVHD可以表现为干燥性角结膜炎、睑缘炎、丝状角膜炎、白内障、高眼压症、葡萄膜炎、CMVR等[7]。目前，尚无文献报道以FBA为表现形式的oGVHD。但是，GVHD可以增加CMV感染的风险[10]，后者与FBA的发生发展具有相关性[1,11-12]。

2.4 CMV感染与FBA

CMV是疱疹病毒家族中普遍存在的一种包膜双链DNA病毒。病毒DNA进入宿主细胞的细胞核，进行复制并潜伏，激发机体的免疫反应，破坏靶器官。感染CMV的健康人群可无症状或症状轻微，新生儿或免疫功能低下者如感染CMV则对机体影响严重[13]。眼部感染CMV，可引起青光眼睫状体炎综合征、角膜内皮炎、前葡萄膜炎、CMVR、FBA等。文献报道，CMVR主要是因外周血CMV通过受损的血-视网膜屏障进入眼内所致，也可能是潜伏在眼组织的CMV重新激活所致[14]。CMVR的眼底表现分3种类型，分别为中央型、外周型及FBA。根据典型的眼底表现即可确诊CMVR，对于眼底表现不典型者，则需行病原学检测。CMVR的病原学检测主要应用实时定量PCR的方法测定外周血、房水或玻璃体等标本中的CMV DNA病毒拷贝数[14]。CMV感染是异基因造血干细胞移植术后最常见的病毒感染之一，也是导致患者死亡的重要原因之一，移植后的第1年内超过一半的患者会有CMV原发感染和再激活[10]。Kacar等[12]报道了一例髓母细胞瘤患者在第2次自体造血干细胞移植术后继发了双眼FBA，考虑与CMV感染再激活有关。本文病例血清CMV检测显著高于正常范围，提示机体感染CMV，CMV感染可

能是该患者FBA的发病原因之一。

FBA的治疗以糖皮质激素为主，特发型FBA对糖皮质激素反应良好，全身型疗效差[3]。合并病毒感染的患者，在糖皮质激素治疗的基础上联合抗病毒治疗[5,7]；合并其他感染因素及系统疾病，积极给予联合治疗。另外，FBA的预后与疾病的严重程度亦相关。继发黄斑水肿者，视力预后与黄斑水肿的时间和程度息息相关，轻者黄斑水肿消退后遗留色素紊乱，重者黄斑区瘢痕形成，严重影响视功能；出现视网膜血管闭塞者，可继发新生血管生成、玻璃体积血等，预后较差[3]。该患者的FBA以中周部病变为主，局部及全身给予糖皮质激素及抗病毒药物治疗，由于周边视网膜血管部分闭塞，联合应用视网膜激光光凝术治疗，3个月后病情缓解，保留了良好的视功能。

总之，FBA是一种少见的特殊的视网膜血管炎，异基因造血干细胞移植后继发FBA较为罕见，可能与机体的免疫反应及异基因造血干细胞移植后继发的GVHD和CMV感染均有关。因此，白血病患者异基因造血干细胞移植后需要注重眼部的定期随访，及时发现和治疗眼部并发症，可获得良好的视力预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons)，允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问：https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/。

参考文献

1. Wood EH, Wong RW. Bilateral frosted branch angiitis as the presenting sign of antiphospholipid antibody syndrome[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2016, 6(1): 20.
2. Lim TH, Wai YZ, Chong JC. Unilateral frosted branch angiitis in an human immunodeficiency virus-infected patient with concurrent COVID-19 infection: a case report. J Med Case Rep, 2021, 15(1):267.
3. 刘文, 文峰，易长贤. 临床眼底病-内科卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 304-307.
Liu W, Wen F, Yi CX. Clinical fundus diseases - internal medicine volume [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 304-307.
4. Talebi-Taher M, Javadzadeh A, Hedayatfar A, et al. Frosted branch angiitis caused by Varicella Zoster virus in an immunocompetent patient[J]. Iran J Microbiol, 2015, 7(2): 118-122.
5. Kleiner RC. Frosted branch angiitis: clinical syndrome or clinical sign?[J]. Retina, 1997, 17(5): 370-371.
6. Kamoi K, Kato S, Uchimaru K, et al. Frosted branch angiitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult T-cell leukaemia-lymphoma[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(10): e772.
7. Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease[J]. Optom Vis Sci, 2017, 94(5): 545-555.
8. Nair S, Vanathi M, Mukhija R, et al. Update on ocular graft-versus-host disease[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(5): 1038-1050.
9. Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease[J]. Saudi J Ophthalmol, 2013, 27(3): 215-222.
10. 谢玮鑫, 黄文发, 涂三芳, 等. 移植物抗宿主病与巨细胞病毒感染关系的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 303-306.
Xie WX, Huang WF, Tu SF, et al. Research progres on relationship between the graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection—review[J]. J Exp Hematol, 2016, 24(1): 303-306.
11. Tang S, Zhao N, Wang LY, et al. Frosted branch angiitis due to cytomegalovirus-associated unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and literature review[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 613.
12. Kacar M, Cacciotti C, Shen C, et al. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus in a pediatric autologous stem cell transplant patient: case report and review of the literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2022, 44(2): e479-e481.
13. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye[J]. Eye (Lond), 2012, 26(2): 237-240.
14. 文健, 杨栋林, 姜尔烈. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒视网膜炎的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(2)126-131.
Wen J, Yang DL, Jiang EL. Research status of cytomegalovirus retinitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2022, 45(2)126-131.

(**责任编委**：徐哲；**责任编辑**：李扬杵)