

不同类型玻璃膜疣的影像学表现研究

常翠荣,于建国,齐世欣

(天津医科大学宝坻临床学院,天津 300000)

摘 要:玻璃膜疣为眼底较常见的征象,但病变部位不同,病理组织成分各异,其临床表现、疾病损害和治疗预后亦有不同,本文就不同类型玻璃膜疣的眼底表现及影像学检查研究报道如下。

关键词:玻璃膜疣;年龄相关性黄斑变性;脂褐质

中图分类号:R774

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.09.021

文章编号:1006-1959(2018)09-0067-04

Imaging Findings of Different Types of Drusen

CHANG Cui-rong,YU Jian-guo,QI Shi-xin

(Baodi Clinical College,Tianjin Medical University,Tianjin 300000,China)

Abstract:Drusen is a common feature of fundus,but the lesion site is different,the pathological tissue is different,its clinical manifestation,disease damage and treatment prognosis are different.This article reports on the fundus and imaging examination of different types of drusen.

Key words:Drusen;Age-related macular degeneration;Lipofuscin.

玻璃膜疣(drusen)为眼底较常见的症型,其为 RPE 基底膜与 Bruch 膜之间聚集的嗜酸性染色阳性的玻璃物质,形成机理有视网膜色素上皮细胞自体崩解学说、血源学说、转移学说、Bruch 膜老化学说、沉积学说等。多为老年黄斑变性的早期体征,但临床上亦可见部分家族遗传性脉络膜变性类疾病及继发性视网膜脉络膜血管性疾病。目前详细归纳玻璃膜疣的文献较少,了解其变化原因及过程,以及其眼底影像学表现对预防和治疗相关的多种眼病具有重要意义。

1 影像学检查简介

眼底自发荧光(fundus autofluorescence,FAF)是一种无创呈现视网膜色素上皮(retinal pigmentalepithelium,RPE)及视网膜病理改变和疾病状态的成像方法。用光照激发荧光团,发出一个较长波长的光。FAF 荧光的来源是内源性的,需要不同激发波长的光。目前,临床上应用较多的是用共焦扫描激光眼底镜下(confocal scanning laser ophthalmoscope,cSLO)记录的 488 nm 激光激发的大于 500 nm 的短波长自发荧光(short wavelength autofluorescence,SW-AF)和 787 nm 激光激发的大于 800 nm 的长波长的近红外自发荧光(near infrared autofluorescence,NIR-AF),前者的表现与脂褐质的分布有明显相关性。由于黄斑黄色素的遮挡和中心凹下 RPE 中脂褐质含量较少,黄斑中心凹 AF 明显减弱,最强的 AF 呈环形分布在黄斑边缘;后者反映的是眼底

黑色素的分布,黄斑部由于 RPE 内黑色素较多,呈现出一个强的 FAF 区^[1]。

眼底血管造影术包括以荧光素钠为染料,波长 490 nm 的蓝色可见光为激发光的荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA)及以吲哚青绿为染料,波长 805 nm 的近红外光为激发光的吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography,ICGA)。前者主要用于观察视网膜循环及视网膜屏障的异常改变,后者主要观察脉络膜血管病变。

相干光断层成像术(optical coherence tomography,OCT)利用近红外光对眼内组织结构进行断层扫描,起到类似组织病理学观察的作用,提供了一种无创、显微水平的视网膜活体观察手段。最新的 OCT 由于采用了傅立叶技术处理反射光信号,扫描速度可以大幅度地提高;眼球跟踪技术减少了误差干扰,使 OCT 像的轴向分辨率达到 10 μm。

2 临床玻璃膜疣病变

2.1 典型玻璃膜疣 玻璃膜疣是年龄相关性黄斑变性(AMD)典型的临床表现,其发病原因为随着年龄增长及机体内、外多种因素的影响,RPE 吞噬和消化外节盘膜的功能逐渐下降,致不能消化的残余体(脂褐质)越来越多,其不断从 RPE 细胞底部排除而积存在 Bruch 膜之间,形成大量的玻璃膜疣。电子显微镜下,玻璃膜疣由许多不同的细胞产物构成,包括大小不等的嗜锇酸染色脂质颗粒,结晶样的碎屑以及由基底膜、胶原纤维等构成的颗粒^[2]。玻璃膜疣形成后可引起 RPE-Bruch 膜-脉络膜毛细血管复合体

作者简介:常翠荣(1978.10-),女,天津人,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体与视网膜病

变性,致使黄斑区和后极部视网膜脉络膜发生萎缩。其亦可引起 Bruch 膜内胶原层增厚,弹力纤维层断裂,使来自脉络膜毛细血管的新生血管通过裂损的 Bruch 膜进入 RPE 和视网膜神经上皮下,由于新生血管的结构不良而发生渗漏、出血,而引发一系列的病理改变^[3]。玻璃膜疣又可分为硬性玻璃膜疣和软性玻璃膜疣。硬性玻璃膜疣位于眼底后极部,散在分布,可很小如点状,边界清晰,覆盖其表面的 RPE 常有色素脱失。玻璃膜疣也可较大,边界不清,称为软性玻璃膜疣。玻璃膜疣因含有较多脂褐素而表现为病理性高 FAF^[4]。眼底荧光素血管造影(FFA)下硬性玻璃膜疣及部分软性玻璃膜疣因覆盖其表面的 RPE 常有萎缩及色素脱失而呈现透见荧光,软性玻璃膜疣因疣体的荧光着染可呈现延迟出现的强荧光斑点^[5]。玻璃膜疣的吲哚青绿血管造影(ICGA)因硬性、软性玻璃膜疣的成分不同,造影过程中荧光表现也不尽相同。一般可呈现三种表现,且可同时存在同一患眼:①由于疣体对脉络膜的遮蔽作用,造影过程中一直为边界清晰的弱荧光;②因疣体本身的荧光着染,随造影时间延长,疣体荧光强度增强,数量增多;③玻璃膜疣的自发荧光,造影过程中疣体荧光亮度保持不变^[6]。光学相干断层成像术(OCT)观察萎缩型老年黄斑变性患者的玻璃膜疣,发现玻璃膜疣的形状可为圆顶形、尖形、锯齿形和扁平形,疣体内部可表现为强反射、中反射和弱反射,并观察到可有其表面的 RPE 和光感受器的缺失。其中最常见的玻璃膜疣为圆顶形,内部反射为中等均质信号,多不伴有光感受器和其内、外节的损害^[7]。

2.2 基底膜层状玻璃膜疣(basal laminar drusen, BLD) 常见于 40~60 岁人群,通常为双眼发病,与典型玻璃膜疣在临床表现、病理生理变化、预后转归等方面均不完全相同。电子显微镜下其病理组织学的改变为 RPE 底部细胞内褶与色素上皮基底膜之间有长条形胶原沉着,RPE 基底膜也可以有结节状增厚^[8]。其可随年龄增长而逐渐增多,其与 AMD 关系不大。眼底镜下见患眼颞上下血管弓以内可见数量不一、黄白色、圆形的点状病灶,呈散在或聚集成簇状分布。FFA 检查显示患眼后极部疣状物所在区域动脉期均可见到大小不一、单个或融合成簇状的点状强荧光。在暗背景对比下可见典型“星空状”表现。造影晚期点状强荧光的荧光强度均减弱。未见荧光渗漏和形态大小变化。FFA 造影中“星空样”这一特征性的表现被认为是 BLD 的主要确诊依据^[9]。OCT 检查

显示患眼 RPE-Bruch 膜复合体层丧失光滑完整的结构,可见多个连续、呈锯齿状的小结节状突起,部分患者黄斑中心凹光感受器内、外节层与 RPE 层分离,视网膜神经上皮层局部隆起^[7]。卵黄样黄斑脱离是 BLD 的另一特征性眼底表现,在 OCT 像上显示为嵌合体带层与 RPE 层分离。这种分离产生的腔隙被称为“卵黄样腔隙”,在腔隙的底部,可见与 BLD 相对应的 RPE 层锯齿状突起^[10]这种卵黄样腔隙可诱发浆液性或出血性 RPE 脱离,并刺激脉络膜新生血管形成。

2.3 网状假性玻璃膜疣(reticular pseudodrusen, RPD) 目前,关于 RPD 的发病机制尚不明确。其发病过程可能是单一因素诱导一系列病理过程,亦可能是多种因素交叉反应的结果。视网膜色素上皮(RPE)病变、慢性炎症反应、光感受器细胞受损、脉络膜病变等因素都被认为有可能是 RPD 发病因素。组织病理研究发现 RPD 出现中间脉络膜小血管缺失及脉络膜上腔静脉间距增大,由此推测 RPD 的形成可能与脉络膜的血管缺失及其基质的纤维化有关^[9]。有学者研究认为 RPD 是视网膜下的疣样物质沉积,并证实沉积物主要成分与玻璃膜疣的成分类似,为各种细胞膜碎片、未酯化的胆固醇及补体因子等,而这些细胞膜碎片又以光感受器细胞的外节碎片为主要成分^[10]。RPD 的发展相对独立,多发生在黄斑区上方,常常由下向上发展;有时也可能向其他象限发展,可达视盘的边缘。最初 RPD 多出现于黄斑中心凹上方及颞上血管弓之间,常不累及中心凹,眼底表现为网状交织样淡黄色病灶。随着眼底病变的进展,逐渐累及网状间隙间的正常组织,形成黄色病变区域,甚至出现灰白色病变。在眼底自发荧光检查中表现为弱荧光,因 RPD 患者的 RPE 内侧出现异常物质沉积,阻断了来自 RPE 的反射,可以解释 RPD 弱自发荧光的形成。Sarks 等^[11]认为眼底 AF 检查是鉴别 RPD 最可靠的检查手段,其鉴别敏感性可大于 90%。与蓝光眼底成像相比,NIR-AF 在 RPD 的鉴别上具有更高的敏感性。在 NIR-AF 中,RPD 多表现为暗的低反射病灶。在 FFA 影像上,RPD 表现为一种弱的增强荧光网状图像。放大图像发现,在 RPD 的周围环绕着一圈弱增强荧光光环。但是,FFA 的这种表现并不具有特异性,所以 FFA 影像只能为 RPD 的诊断提供补充信息。而 ICGA 中晚期的网状弱荧光是 RPD 特征性表现^[12],这与前述的 RPD 出现中间脉络膜小血管缺失及脉络膜上腔静脉间距增大相吻合。

频域 OCT 在 RPD 的诊断上具有较高的敏感性和特异性。RPD 的频域 OCT 图像表现为高反射物质在 RPE 上沉积,同时 IS/OS 层波浪状隆起。尽管 NIR-AF 和频域 OCT 在 RPD 的诊断上具有较高的敏感性和特异性,但仍应该通过联合应用多种检查方式来达到提高 RPD 诊断率的目的^[13]。

2.4 家族性显性玻璃膜疣(malattia leventinese/doyn honeycomb retinal dystrophy, ML/DHRD) 家族性显性玻璃膜疣是一种罕见的常染色体显性黄斑退行性疾病。1999 年,美国眼科医生 Stone^[14]等将这种疾病的基因确定为 EFEMP1。该基因突变改变了细胞外基质蛋白的代谢,导致黄斑区 Bruch 膜附近区域的病变^[15]。其典型的眼底特点为黄斑区视网膜色素上皮层和 Bruch 膜之间大量的放射状玻璃膜疣。在初期,玻璃膜疣呈散在分布,形态表现较小,而随着病变的加重,其影像表现逐渐变大,最终覆盖整个 Bruch 膜和 RPE 层。晚期时表现为黄斑部视网膜下瘢痕、地图样萎缩、色素改变、脉络膜新生血管。FFA 检查显示,在早期黄斑区、视盘周围的玻璃膜疣影像学表现为强荧光,晚期强荧光则逐渐融合并减弱。OCT 检查提示 RPE-Bruch 膜增厚,形成多个局部圆顶状的小隆起^[16]。研究^[17]报道一家系为显性玻璃膜疣合并高度远视,提示临床上应注意家族性玻璃膜疣和高度远视存在基因连锁的可能性。

2.5 视盘玻璃膜疣 视盘玻璃膜疣(optic disc drusen, ODD)是一种与视网膜玻璃膜疣名称相同而病理改变及发病机制迥异的疾病,其可分为原发性和继发性两种,后者继发于炎症和外伤。在此所述为与先天有关的原发性视盘玻璃膜疣。其发病机制有研究认为可能是基因突变引起;另有研究认为是因视神经纤维轴浆崩解、钙化或先天性的血管异常造成的血浆蛋白传输障碍郁积在视盘引起。电子显微镜下见玻璃膜疣多位于视盘筛板前区、视盘内有大小不一、呈环板状排列的无细胞结构的嗜碱性小体^[2]。根据玻璃膜疣病变位置的深浅有可分为埋藏性玻璃膜疣和表面性玻璃膜疣。表面性玻璃膜疣眼底检查可见视盘结节状胶样隆起,并可融合为不规则的较大团块向玻璃体内突出如桑葚状,较易诊断。埋藏性 ODD 的眼底影像学表现显示视乳头轻度隆起,边界欠清晰,有时显示假性视乳头水肿。因疣体压迫、损伤视乳头上或周围毛细血管,可引起视盘或其周围视网膜出血。自发荧光表现为视盘自发荧光。FFA 对诊断埋藏性玻璃膜疣具有极其重要的价值,

造影早期视盘局部荧光素明显增强,造影后期玻璃膜疣处荧光素染色明显,但无荧光素渗漏。OCT 检查可见患眼视盘视网膜神经纤维层(RNFL)高度隆起,其下方可见团块状高反射信号。B 超是诊断 ODD 最有效的方法,因疣内存在钙质,检测结果会显示有强回声光团存在于视盘强方,其周边显示呈暗区,降低增益,光团不消失。有研究^[18]发现对埋藏性视盘玻璃膜疣使用 B 超联合 OCT 检查,是非常可靠的诊断方法,两者联合应用,可有效提高检出率。有学者^[19]认为,将玻璃膜与视网膜色素上皮层之间的 drusen 定义为玻璃膜疣,而将发生在视盘的 drusen 定义为视盘玻璃膜疣,这样可以更加明确 drusen 的概念。

3 总结

目前,现代眼底影像学检测由单项检查转变为多项检查。各种眼底影像学检查反映的多为眼底平面影像,OCT 则为眼底组织光学断层扫描,两者相结合,可以形成三维立体的影像学检查,而 FFA 及 ICGA 则考虑了时间的因素,这几种检查方法相结合,共同构成了眼底影像检查的四维水平。几种方法发挥自身特点的同时,又相互弥补了各自的不足之处。通过眼底不同部位、不同层次的玻璃体疣的多种影像学表现,可是我们更好的理解病变的发病机制、组织学改变,进而更好的掌握疾病的诊断、治疗方法。

参考文献:

- [1]宫媛媛,孙晓东.认识眼底光学影像检查诊断技术发展趋势,推动光学影像检查诊断技术临床应用水平提高[J].中华眼底病杂志,2015,31(5):417-420.
- [2]赵桂秋,孙为荣.眼科病理学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2014:264-369.
- [3]李凤鸣,谢立信.中华眼科学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2014:2243-2246.
- [4]宣懿,赵培泉,彭清.年龄相关性黄斑变性患者眼底玻璃膜疣的自发荧光特征[J].中华眼科杂志,2010,46(8):708-713.
- [5]杨莎莎,钟毅敏,肖辉,等.萎缩型老年性黄斑变性玻璃膜疣的频域光相干断层扫描图像特征[J].中华眼底病杂志,2014,30(3):261-265.
- [6]Cohen SY,Meunier I,Soubrane G,et al.Visual function and course of basal laminar drusen combined with vitelliform macular detachment[J].Br J Ophthalmol,1994,78(6):437-440.
- [7]伍志琴,昝明,聂尚武,等.埋藏性视盘玻璃膜疣的影像学诊断分析[J].中国实用眼科杂志,2015,33(11):1272-1274.

(上接第 69 页)

- [8]Pilli S,Zawadzki RJ,Werner JS,et al.High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography findings in vitelliform detachment associated with basal laminar drusen [J].Retina. 2011,31(4):812-814.
- [9]Arnold JJ,Sarks SH,Killingsworth MC,et al.Reticular pseudo-drusen:a risk factor in age-related maculopathy [J].Retina, 1995,15(3):183-191.
- [10]Zweifel SA,Spaide RF,Curcio CA.Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits[J].Ophthalmology,2010,117(2): 303-312.
- [11]Sarks J,Arnold J,Ho IV,et al.Evolution of reticular pseudo-drusen[J].British Journal of Ophthalmology,2011,95(7):979-985.
- [12]王富彬.网状假性玻璃膜疣的临床特征[J].国际眼科杂志, 2011,11(6):1017-1018.
- [13]方王怡,王敏,袁松涛.视网膜血管瘤样增生治疗进展[J].国际眼科杂志,2017,17(12):2263-2269.
- [14]Stone EM,Lotery AJ,Munier FL,et al.A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy[J].Nat Genet,1999,22(2):199-202.
- [15]Takeuchi T,Hayashi T,Bedell M,et al.A novel haplotype with the R345W mutation in the EFEMP1 gene associated with autosomal dominant drusen in a Japanese family [J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2010,51(3):1643-1650.
- [16]刘璐.一先天性无虹膜与眼球震颤家系的分子遗传学研究[D].暨南大学,2015.
- [17]宣杰,吴静,李海军,等.常染色体显性遗传玻璃体视网膜脉络膜病变一家系的致病基因筛查及临床分析[J].第三军医大学学报,2016,38(07):771-775.
- [18]张洪星,童绎.中药针刺治疗埋藏性视盘玻璃膜疣继发前部缺血性视神经病变 1 例[J].中国中医眼科杂志,2012,22(04): 291-292.
- [19]徐伟刚,潘波,刘娟.埋藏性视盘玻璃疣 OCT 检查的临床表现[J].国际眼科杂志,2013,13(11):2340-2342.

收稿日期:2017-11-27;修回日期:2017-12-18

编辑/钱洪飞