

家族性腺瘤性息肉病患者中先天性视网膜色素上皮肥厚的 FFA 研究

丁 衍¹, 许 预¹, 徐晓东²

作者单位:(200433)中国上海市,第二军医大学附属长海医院
¹眼科;²普通外科

作者简介:丁衍,男,在读博士研究生,主治医师,研究方向:白内障。

通讯作者:丁衍. doctordyan@163. com

收稿日期:2010-04-13 修回日期:2010-05-12

Research on the fundus fluorescein angiography in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in patients with familial adenomatous polyposis

Yan Ding¹, Yu Xu¹, Xiao-Dong Xu²

¹Department of Ophthalmology; ²Department of General Surgery, the Second Military Medical University Affiliated Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Yan Ding. Department of Ophthalmology, the Second Military Medical University Affiliated Changhai Hospital, Shanghai 200433, China. doctordyan@163. com

Received: 2010-04-13 Accepted: 2010-05-12

Abstract

• **AIM:** In order to investigate the features of fundus fluorescein angiography (FFA) in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in patients with familial adenomatous polyposis (FAP).

• **METHODS:** Prospective FFA and ophthalmoscopy were carried out in 22 patients with 65 CHPRE lesions.

• **RESULTS:** A total of 86% were over half the optic disc diameter in size. About 74% of CHRPE lesions were close to retinal vessels. The retinal vascular changes were: with capillary non-perfusion area (46%), partly block of retinal vessels (8%), chorioretinal anastomoses (6%), capillary microaneurysms (3%), choriocapillary vessels can be observed (5%) and in the depigmented marginal halo (20%). About 10% of the lesions were not seen on ophthalmoscope and could only be detected by angiography.

• **CONCLUSION:** Even though the diagnosis of CHRPE is clinical, FFA may be useful in confirming the diagnosis, as well as detecting additional lesions not seen by means of ophthalmoscopic examination.

• **KEYWORDS:** congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; fundus fluorescein angiography;

familial adenomatous polyposis

Ding Y, Xu Y, Xu XD. Research on the fundus fluorescein angiography in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(6):1157-1159

摘要

目的:研究家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者中双眼多灶性先天性视网膜色素上皮肥厚(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)患者的眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)的特点。

方法:我们对22例有65处CHRPE病灶的FAP患者前瞻性进行FFA和眼底检查。

结果:发现86%CHRPE病损面积>0.5个视盘直径,74%的CHRPE病变接近视网膜血管,视网膜血管有以下变化:46%CHRPE病变中出现毛细血管无灌注区,8%穿过病灶的视网膜血管部分阻塞,6%出现脉络膜视网膜吻合支,3%病变有毛细血管微血管瘤,5%可观察到脉络膜毛细血管,20%的脉络膜毛细血管出现在脱色素边缘晕环中。约10%的CHRPE病变眼底检查未发现,只能通过FFA观测到。

结论:虽然通过眼底检查能诊断CHRPE,但有些病变仍需通过FFA确诊,其对此病变仍是非常有用的诊断方法。

关键词:先天性视网膜色素上皮肥厚;眼底荧光素血管造影;家族性腺瘤性息肉病

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.06.046

丁衍,许预,徐晓东.家族性腺瘤性息肉病患者中先天性视网膜色素上皮肥厚的FFA研究.国际眼科杂志2010;10(6):1157-1159

0 引言

先天性视网膜色素上皮肥厚(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)是一种常见的家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的肠外表现,可以用于预测结肠或直肠腺瘤性息肉的存在与发展。1935年首次发现CHRPE与FAP有关^[1]。Traboulsi等显示FAP患者中是否合并肠外表现与Gardner's综合症有关,而眼底检查发现双眼多灶的CHRPE也可以作为这种综合症临床指标^[2-4]。尽管已证明CHRPE作为临床标记是有效的,但是没有它也不能排除FAP的存在。FAP相关的基因(APC基因)鉴定和序列分析又涉及到遗传标

记物的搜寻,APC 基因突变位置与有无 CHRPE 有关,位于第9外显子前的突变不伴 CHRPE,位于其后者则有 CHRPE^[5],这就是为什么需要联合应用遗传及临床指标才是诊断 FAP 最适用的一种方法。CHRPE 的形态往往是椭圆形或圆形的病变,扁平或略高于视网膜色素上皮的色素沉着区。这些病灶的边界被萎缩晕环分隔成不规则形状或扇形^[6,7]。病灶内脱色素区域的出现并非罕见特征;这些区域的大小,数量和位置可能会有所不同。眼底镜下在这些脱色素区域经常可以看到看似正常的脉络膜血管。

FAP 患者中出现 CHRPE 病变,其形态与一般人群中发现的孤立病灶不同。其往往表现出多病灶,双眼分布,完全有别于孤立病灶和先天性视网膜色素上皮色素沉着。有时可以在 CHRPE 病变中观察到视网膜血管变化。在本研究中,我们通过 FAP 患者的眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)观察 CHRPE 病变中这些变化的特征。

1 对象和方法

1.1 对象 收治 2001/2003 年我院普外科的 22 例 FAP 患者,17 例有家族史,4 例患者来自 2 个不同家系。22 例均为双眼多灶 CHRPE 患者。患者年龄从 14 ~ 60 (平均 35.6) 岁。

1.2 方法 全部患者经过 FFA 和眼底镜检查。只有那些完全可见的病变才被列入这项研究。造影时使用的荧光素钠是 Alcon 公司的历设得,通过肘静脉注射或手背静脉注射。血管造影机是海德堡 HR2 系统。造影剂注射后 10s 开始记录,10min 时暂停,继续观察直到 30min,随后造影照片由两个医生分别分析血管变化和其他异常的病变。

2 结果

经过临床眼底检查和 FFA 检查后有男 12 例和女 10 例被发现具有多灶、双眼 CHRPE 病变。通过眼底检查 22 例患者共发现有 160 个病灶,只有 65 个(40%)可研究。所有患者均无症状。86% ($n = 56$) CHRPE 病损 > 0.5 个视盘直径,72% ($n = 47$) 位于赤道部。74% ($n = 48$) CHRPE 病损接近视网膜血管。约 89.2% ($n = 58$) 的是椭圆形。所有病变都呈现一个共同的 FFA 特点:在色素沉着区表现为低荧光,从 FFA 开始视网膜色素上皮萎缩区呈高荧光。过去在孤立的 CHRPE 病变中无论是视网膜还是脉络膜均未发现血管。我们发现经过 CHRPE 病变的视网膜血管的变化:46% ($n = 30$) 的病灶毛细血管网缺失或大量减少,有 3% ($n = 2$) 发现毛细血管微血管瘤,6% ($n = 4$) 发现视网膜脉络膜吻合。其中 8% ($n = 5$) 穿过病灶的视网膜血管部分阻塞。5% ($n = 3$) 的病灶明显能观察到脉络膜毛细血管,20% ($n = 13$) 脉络膜毛细血管被发现在脱色素的条纹边缘晕环中。75% ($n = 49$) 双眼多灶的 CHRPE 病变在病损的一侧或两侧边界呈现高荧光。这种高荧光在整个造影过程中均存在。16 个病灶(占检眼镜观察到病变总数的 10%) 只能通过 FFA 的帮助才能发现。这些小卫星病灶位于一个更大的病变周围。

3 讨论

Cleary 等^[8]是最早描述孤立 CHRPE 病灶存在毛细血管无灌注区和动脉的减少以及静脉鞘的形成。随后其他

研究^[9,10]也发现在孤立的 CHRPE 中毛细血管网减少,出现微血管瘤和邻近病灶的低荧光区。在这项研究中我们能够证明这些现象并非只有孤立的 CHRPE 才有,它们在 FAP 患者的 CHRPE 病变中也能看到。经典的 CHRPE 造影特点是:视网膜色素上皮肥大区的低荧光(遮蔽荧光)和萎缩区的高荧光(窗样缺损)已经被许多文献所描述^[8-10]。在 46% 的病变中最常见的血管改变是毛细血管网缺失,缺乏毛细血管可作为局部无灌注的标志之一。Cohen 等^[10]在一个研究中 12 例孤立 CHRPE 病变中 91% 出现了这种异常。在这一系列研究中的毛细血管缺失仅在病变的中心观察到,这在我们的研究结果中同样出现。尽管较少,我们还发现这种现象靠近病变的边界。我们的患者中,FFA 只适用于 40% 的 CHRPE 病变患者(病变大小 ≥ 0.5 个视盘,位置在后极或视网膜赤道部是充分研究病变的必要条件)。在 Cohen 的报道中脉络膜视网膜吻合及微血管瘤所占比例不到 8.5% 和 25% 病变,而在我们的研究中,相对应的数据分别为 6% 和 5%,没有 1 例患者的 FFA 出现荧光素渗漏。我们还注意到,4% 的穿过 CHRPE 的视网膜血管是因为压迫而变稀疏。这种变化可能是更多地继发于色素的聚集堵塞,而不是血管狭窄。在组织学上,视网膜色素上皮的肥厚及数量增多的改变同时存在并不少见^[11,12]。我们的研究一个很重要的发现是,CHRPE 病变明显易于出现在视网膜血管的附近,约占 74%,这一特点在孤立 CHRPE 病灶的病例里未被发现。Schmidt 等^[13]和 Gelisken 等^[14]也描述了 FAP 患者双眼多灶 CHRPE 病变的这种现象。CHRPE 位于这个位置的原因还不清楚,但可能与遗传性疾病本身有关。有些作者^[8]认为,这些血管变化是继发于视网膜内层氧的过度集中,这将导致血管损伤。如果这样的话,外层视网膜层因为代谢的减少而造成萎缩,近似于内层视网膜因脉络膜而缺氧萎缩。这种现象会导致氧的增加,接着毛细血管收缩。然而,这些血管异常现象不是只有色素色素上皮萎缩区才有,因此有可能还有其他原因导致,如细胞自身的肥厚,数量的增生,这也发挥着作用。CHRPE 的病理学检查显示,在缺乏视网膜色素上皮萎缩的区域,萎缩的视网膜外层能够存在甚至超过上述肥厚的视网膜色素上皮^[12,15,16]。

除了这些,我们还发现其它特点,这可能是直接关系到 FAP 患者的病变类型的。其中之一是正常的或巨大的脉络膜毛细血管存在于病灶周围萎缩晕环内和毗邻 CHRPE 病变的条纹里。另一个我们最感兴趣的是 FFA 能观察到而眼底镜检查却看不到病灶。这些病灶很小,总是靠近大的病损(例如卫星病灶)。低荧光始终存在于所有患者的整个荧光血管造影。这可能是这些都是尚未充分形成的 CHRPE 病变。不过,不能被忽视的事实是这种病灶类型的存在是和不受控制上皮细胞增殖密切相关的过程,这种过程也同样出现在 FAP 的基因紊乱上。这也有力支持了 FAP 的 CHRPE 可能是视网膜色素上皮细胞的错构瘤性病变的假说^[8],其中一些病变发生的早所以可以早期发现,而其他一些病灶会一直发展伴随患者的一生,如同 FAP 的其他肠外病变。如果这得到证实,那么对于患 FAP 风险很大,却又没有任何表现的患者,眼科检查必须常规进行。

参考文献

- 1 Cabot RC. Case records of Massachusetts general hospital; case 21061. *N Engl J Med* 1935;212:263-267
- 2 Traboulsi EI, Krush AJ, Gardner EJ, et al. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(11):661-667
- 3 D'az-Llopis M, Menezo JL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and familial adenomatous polyposis. *Arch Ophthalmol* 1988;106(3):412-413
- 4 Romania A, Zakov ZN, McGannon E, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Ophthalmology* 1989;96(6):879-884
- 5 Leppert M, Dobbs M, Scambler P, et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 1987;238(4832):1411-1413
- 6 Touriño R, Conde-Freire R, Cabezas-Agrícola JM, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 2004;25(2):101-112
- 7 Chamot L, Zografos L. Tumeurs et pseudotumeurs de l'épithélium pigmentaire. *J Fr Ophthalmol* 1984;7:825-836
- 8 Cleary PE, Gregor Z, Bird AC. Retinal vascular changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1976;60(7):499-503
- 9 Chamot L, Zografos L, Klainguti G. Fundus changes associated with congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):154-161
- 10 Cohen SY, Quentel G, Guiberteau B, et al. Retinal vascular changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1993;100(4):471-474
- 11 Kasner L, Traboulsi EI, de la Cruz Z, et al. A histopathologic study of the pigmented fundus lesions in familial adenomatous polyposis. *Retina* 1992;12(1):35-42
- 12 Traboulsi EI, Murphy SF, de la Cruz Z, et al. A clinicopathologic study of the eyes in familial adenomatous polyposis with extracolonic manifestations(Gardner's syndrome). *Am J Ophthalmol* 1990;110(5):550-561
- 13 Schmidt D, Jung CE, Wolff G. Changes in the retinal pigment epithelium close to retinal vessels in familial adenomatous polyposis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32(2):96-102
- 14 Geliskan Ö, Yücel A, Güler K, et al. Ocular findings in familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 1998;21:205-208
- 15 Buettner H. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1975;79(2):177-189
- 16 Wirz K, Lee WR, Coaker T. Progressive changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. An electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;219(5):214-221