

肥厚型玻璃膜疣的研究进展

陈 莲, 张 鹏

引用:陈莲,张鹏. 肥厚型玻璃膜疣的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(1):76-78

作者单位:(710018)中国陕西省西安市第三医院 西北大学附属医院

作者简介:陈莲,毕业于中南大学湘雅医学院,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、眼底病。

通讯作者:张鹏,毕业于第四军医大学,博士,副主任医师,研究方向:眼底病. zhangpengfmmu@163.com

收稿日期:2021-04-20 修回日期:2021-11-26

摘要

肥厚型玻璃膜疣见于息肉样脉络膜血管病变(PCV)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)、肥厚型脉络膜视网膜色素上皮病变(PPE)、肥厚型脉络膜新生血管病变(PNV)等肥厚型脉络膜病变患眼内。这类疾病的共同特征是脉络膜血管扩张、通透性增强伴脉络膜厚度增加及视网膜色素上皮(RPE)异常。本文概括了肥厚型玻璃膜疣这一新命名的玻璃膜疣类型的临床表现、流行病学、遗传学及组织病理学研究,以期对肥厚型玻璃膜疣的诊断和相关疾病的治疗进展提供方向。

关键词:肥厚型玻璃膜疣;肥厚型脉络膜病;临床表现

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.15

Research progress of pachydrusen

Lian Chen, Peng Zhang

Xi'an No. 3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Peng Zhang. Xi'an No. 3 Hospital; the Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China. zhangpengfmmu@163.com

Received: 2021-04-20 Accepted: 2021-11-26

Abstract

• Pachydrusen is found in pachychoroid diseases such as polypoid choroidal vasculopathy disease, central serous chorioretinopathy, pachychoroid pigment epitheliopathy and pachychoroid neovascularopathy. The typical choroidal changes of the spectrum are abnormally dilated pachyvessels, choroidal thickening with overlying retinal pigmentary epithelium changes. In this paper, we summarized the clinical manifestations, epidemiology, genetics, and histopathology of the newly named type of drusen, in order to provide the direction for diagnosis and treatment in clinical ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** pachydrusen; pachychoroid disease; clinical manifestations

Citation: Chen L, Zhang P. Research progress of pachydrusen. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(1):76-78

0 引言

玻璃膜疣多见于50岁以上人群的双侧眼底,为年龄相关性黄斑变性(aged-related macular degeneration, ARMD)尤其是干性ARMD主要临床特征。早在1855年, Donders^[1]即对这种位于眼底的黄白色点状病灶进行了报道。随着眼底影像技术特别是OCT在硬件和软件方面的技术革新,如增强深度扫描技术(enhanced depth imaging, EDI)或扫频源OCT(swept source-OCT, SS-OCT)的应用,使得研究者对于视网膜和脉络膜疾病的深入研究成为可能,“肥厚型玻璃膜疣(pachydrusen)”这一新的玻璃膜疣类型也应运而生^[2]。肥厚型玻璃膜疣是一类主要位于后极部RPE下,边界清晰、形态不规则、呈分散或孤立的黄白色沉积物,其形态与软性玻璃膜疣类似,直径多大于125 μm ^[3]。它与脉络膜增厚相关,故肥厚型玻璃膜疣为肥厚型脉络膜病变(pachychoroid disease, PCD)伴发的一类被新命名的病变。肥厚型玻璃膜疣周围常色素紊乱,而较大的软性玻璃膜疣则有色素在其表面沉着^[3]。

1 玻璃膜疣的分类

根据玻璃膜疣在眼底彩色图像或眼底镜下的形态,又被分为硬性、软性和钙化三类。其中,硬性玻璃膜疣是最为常见的类型^[4]。玻璃膜疣为聚集于玻璃膜即视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)基底膜及玻璃膜胶原纤维、弹力纤维之间的细胞外嗜酸性沉积物。玻璃膜疣富含脂质、碳水化合物(糖原、糖蛋白及蛋白聚糖等)以及炎性物质等。随着玻璃膜疣内的钙质增多,导致其嗜碱性染色及在眼底的折光性逐渐增强。研究证实,软性玻璃膜疣与湿性ARMD的发生及进展关系密切^[4]。

1990年,Mimoun等^[5]报道了1例位于ARMD患者眼内、在绿光或蓝光拍摄的眼底像上更易于被辨识的青白色点状病灶。随后,Arnold等^[6]将其命名为网状假性玻璃膜疣。借助光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT),已证实网状假性玻璃膜疣位于RPE,即位于视网膜神经上皮下方而非RPE下方。因此,假性玻璃膜疣也被称为细胞外玻璃膜疣样沉积物(extracellular drusenoid deposits, SDDs)^[7]。SDDs所含成分与软性玻璃膜疣类似,为重度ARMD尤其是地图样萎缩、2型或3型脉络膜新生血管(choroidal neovascularisation, CNV)生成的独立危险因素^[8]。研究显示,SDDs和软性玻璃膜疣在正常或脉络膜较薄的ARMD患眼中多见。SDDs的分布可随着时间发生改变,说明SDDs的组织病理构成呈动态变化^[9]。

2 肥厚型玻璃膜疣的眼底表现

Singh等^[10]对50例息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)患者的59只PCV患眼及其40只对侧眼进行的研究显示,肥厚型玻璃膜疣多位于视网膜血管弓附近,呈散在分布或孤立存在。而Baek等^[11]对134例肥厚型玻璃膜疣患者使用OCT进行研究显示,肥厚型玻璃膜疣主要位于旁中心凹或者中心凹外围,患眼中心凹下方脉络膜大血管层(Haller层)显著增

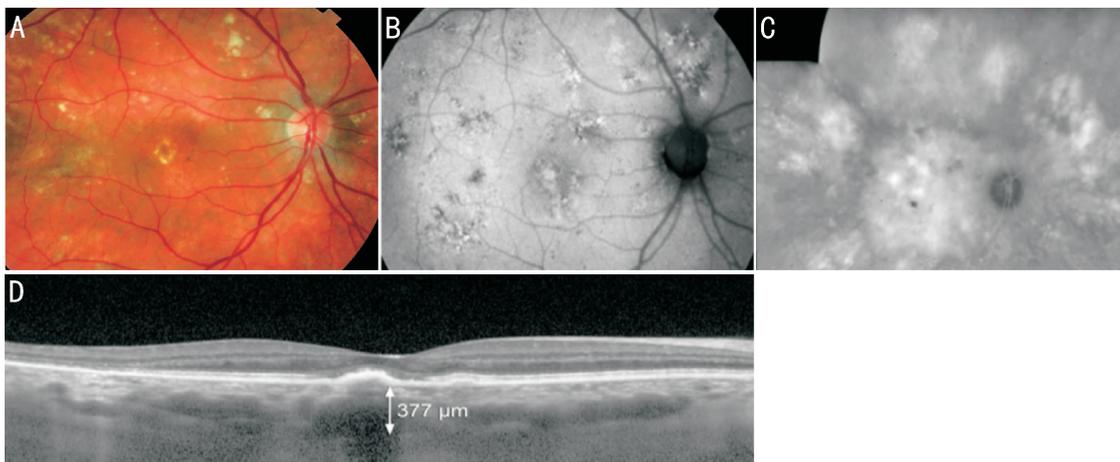


图 1 肥厚型玻璃膜疣患者右眼多模式眼底图像(该患者左眼 PCV) A:眼底彩色图像显示后极部散在黄白色玻璃膜疣,且色素紊乱;B:眼底自发荧光图像显示散在的斑点状强荧光(其部位与玻璃膜疣相对应)及低荧光灶(提示 RPE 异常);C:ICGA 图像显示眼底后极部有多灶性强荧光(其部位与玻璃膜疣相对应)及脉络膜通透性增强;D:OCT 图像显示 RPE 下方强反射灶(玻璃膜疣),中心凹下脉络膜增厚,达 377 μm 。

厚,而脉络膜毛细血管层则相对变薄。在眼底自发荧光像上,肥厚型玻璃膜疣呈点状强荧光,其周围多有低荧光环绕,这可能与肥厚型玻璃膜疣含有较多脂褐素类物质及其周围 RPE 异常有关。而在吲哚菁绿血管造影(indocyaninegreenangiography, ICGA)的晚期图像上,肥厚型玻璃膜疣所在部位可呈强荧光,也可在造影过程中呈弱荧光表现,这可能与不同的肥厚型玻璃膜疣所含的脂质成分不同以及病灶部位脉络膜血管渗漏或毛细血管层萎缩、闭塞有关^[12]。此外,在 ICGA 早期图像上可见肥厚型玻璃膜疣患眼存在脉络膜充盈延迟,造影过程中脉络膜血管扩张、通透性增强等现象^[13]。图 1 为肥厚型玻璃膜疣的多模式眼底影像表现^[3]。

3 流行病学研究

肥厚型玻璃膜疣多见于中、老年人群,有关其在人群中发病率的大样本临床研究尚未有报道。Sheth 等^[14]利用眼底彩色照相、SD-OCT、ICGA 对一组 PCD 患者 79 例 131 眼,其中肥厚型脉络膜视网膜色素上皮病变(pachychoroid pigment epitheliopathy, PPE) 36 眼、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC) 45 眼、PCV 50 眼,进行的回顾性多模式眼底影像研究显示,在 70 只 PCD 患眼(53.44%)内存在肥厚型玻璃膜疣。其中,肥厚型玻璃膜疣在 PPE、CSC、PCV 患眼中的发生率分别为 41.6% (15/36)、60% (27/45) 及 56% (28/50)。而该组研究对象中 PPE、CSC 及 PCV 患者的平均年龄为 63.41 \pm 10.65、50.53 \pm 8.55 及 66.58 \pm 7.28 岁。Singh 等^[15]对一组 ARMD 患者进行了研究,该组患者的平均年龄为 67.67 \pm 9.57 岁,肥厚型玻璃膜疣的患病率为 8.4%,患眼平均中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)为 289.66 μm 。Singh 等^[10]针对另一组共计 50 例 PCV 患者(平均年龄 62.26 \pm 10.67 岁)进行的研究显示,肥厚型玻璃膜疣的发生率为 14.14%,患眼平均 SFCT 为 292.63 μm 。而 Lee 等^[16]针对一组未经治疗的韩国 PCV 患者进行的研究则显示,肥厚型玻璃膜疣的发生率高达 49.3%,患眼平均脉络膜厚度则为 403.1 μm 。一项针对 132 例 CSC 患者(平均年龄 42.9 \pm 9.5 岁)进行的研究发现,肥厚型玻璃膜疣在这群患者中的发病率为 6.82%,患眼平均 SFCT 为 422.4 μm ^[17]。

由于在上述研究中研究者对于肥厚型玻璃膜疣的诊断均基于眼底彩色照像及 OCT 所见,存在一定的人为主观因素的影响,且被纳入研究的对象皆为特定 PCD 患者、平均年龄各异,导致不同研究者报道的肥厚型玻璃膜疣的发生率各不相同。

4 遗传学及组织病理学研究

目前对于肥厚型玻璃膜疣的发生机制尚未明确。最新的遗传学研究表明,在患有肥厚型玻璃膜疣的 ARMD 患者中,年龄相关性黄斑变性易感基因 2 (age-related maculopathy susceptibility2, ARMS2) 的风险频率显著低于伴有软性玻璃膜疣和 SSDs 的患者^[18]。此外,在伴有地图样萎缩的 ARMD 患者中,ARMS2 A69S 的风险等位基因也较为少见,这意味着伴有肥厚型玻璃膜疣的 ARMD 患者与脉络膜厚度正常的患者相比,其临床预后可能不同。

研究显示,肥厚型玻璃膜疣也见于干性 ARMD 患眼,其周围通常有 RPE 异常。Matsumoto 等^[19]对 151 例未接受过治疗的 CSC 患者进行的回顾性研究发现,肥厚型玻璃膜疣所在部位与脉络膜毛细血管充盈延迟区域及扩张的脉络膜大血管相对应,这意味着局部脉络膜循环障碍导致的 RPE 功能异常可能是导致肥厚型玻璃膜疣生成的原因。

与软性或硬性玻璃膜疣相比,有关 SSDs 和肥厚型玻璃膜疣组织病理学的文献均相对较少。RPE-玻璃膜-脉络膜复合体的增龄性功能障碍、炎症、脂质代谢异常、补体因子 H (complement factor H, CFH) 基因突变以及和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 改变等都被认为是玻璃膜疣发生的危险因素,且这些因素与 ARMD 的进展也密切相关^[20-21]。

玻璃膜疣位于 RPE 和脉络膜毛细血管之间,可抑制氧和营养物质从脉络膜扩散至 RPE 和光感受器。研究显示,人眼中的玻璃膜疣和 RPE 具有相同的蛋白质谱,包括视黄醇脱氢酶 5、三磷酸腺苷合成酶亚基 β 、补体因子 9、清道夫受体 B2、载脂蛋白 E、簇蛋白和玻连蛋白等。此外,玻璃膜疣和 RPE 中还存在相同的免疫蛋白,这表明玻璃膜疣的形成与 RPE 的炎症和免疫反应有关。补体级联及免疫应答也参与了玻璃膜疣的发生和发展,如补体因子 H 可有效减缓 ARMD 的进展^[22-23]。

5 肥厚型玻璃膜疣与 PCD

PCD 是一组慢性持续性脉络膜增厚、血管功能异常的脉络膜疾病,主要包括 CSC、PCV、肥厚性脉络膜新生血管病变(pachychoroid neovascularopathy, PNV)、动脉瘤样 1 型脉络膜新生血管(aneurysmal type 1 neovascularization, MNV)、局灶性脉络膜凹陷以及视盘周围肥厚性脉络膜综合征(peripapillary pachychoroid syndrome, PPS)等 7 种眼底病变^[24]。若这类 PCD 患眼存在黄白色边界清楚、且位于 RPE 下方的玻璃膜疣样沉积物,则将这类物质称为肥厚型玻璃膜疣。因此,肥厚型玻璃膜疣多与 PCD 相伴发。而对于部分仅有脉络膜血管扩张、厚度增加,却未有上述 PCD 病变表现的肥厚型玻璃膜疣患眼而言,由于脉络膜血管扩张、纹理减少、厚度增加是 PCD 的重要特征^[25]。因此,肥厚型玻璃膜疣也被认为是 PCD 的表现之一。

有多项研究证实,肥厚型玻璃膜疣对于 CSC 病情及 PCV 进展有预测作用。如 Sheth 等^[14]对伴有肥厚型玻璃膜疣的 PCD 患者进行的随访研究表明,6.67%的 PPE 患眼(1/15)及 29.63%的 CSC 患眼(8/27)病情加重,且有 32.14%的患眼(9/28)在肥厚型玻璃膜疣部位出现 PCV。Kang 等^[26]对 276 只 PCV 患眼的对侧眼研究发现,肥厚型玻璃膜疣在 PCV 对侧眼中的发病率为 19.5%,且在相对正常的 PCV 对侧眼仍存在脉络膜血管增厚及通透性增加,这说明肥厚型玻璃膜疣可作为脉络膜血管病变发生及进展的标志物。肥厚型玻璃膜疣也见于干性 ARMD 或视网膜血管瘤样增生(retinal angiomatous proliferation, RAP)患眼,并与脉络膜增厚和脉络膜血管指数增加存在正相关,但这种临床表型与 ARMD 患眼中 1 型 MNV 之间的相关性尚未明确^[12]。

有研究者对 151 例伴有肥厚型玻璃膜疣、且未接受过治疗的 CSC 患者进行的回顾性研究发现,302 眼中有 82 眼(27.2%)存在位于脉络膜毛细血管充盈延迟区域及扩张的外层脉络膜血管上方的肥厚型玻璃膜疣^[19]。因此,肥厚型玻璃膜疣的产生原因与硬性、软性或其他类型的玻璃膜疣样沉积物类似,即 RPE 及其下方的玻璃膜受损、功能障碍可能是导致这类玻璃膜疣发生的主要原因。

6 小结

对肥厚型玻璃膜疣的诊断主要依赖于 OCT 及眼底彩色照像等多模式影像技术的联合使用。目前,我们对于肥厚型玻璃膜疣仍知之甚少。为了更深入地了解肥厚型玻璃膜疣的发病机制,需要借助病理学和分子生物学领域的相关技术对其临床标本进行深入研究。肥厚型玻璃膜疣在人群中的发病率、肥厚型玻璃膜疣是 PCD 的前兆或是 PCD 病情变化的标志、肥厚型玻璃膜疣与异常脉络膜循环的确切关系,以及同属于 PCD 的 CSC 是否为 PCV 的前期病变等仍需要多中心、大样本量、有长期随访基础的临床研究予以证实。

参考文献

- 1 Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Arch Für Ophthalmol* 1855;1(2):106-118
- 2 Sheth J, Anantharaman G, Kumar N, et al. Pachydrusen: the epidemiology of pachydrusen and its relevance to progression of pachychoroid disease spectrum. *Eye* 2020;34(9):1501-1503
- 3 Spaide RF. Disease expression in nonexudative age-related macular degeneration varies with choroidal thickness. *Retin Phila Pa* 2018;38(4):708-716
- 4 Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related

- macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation - induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44(1):1-29
- 5 Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* 1990;13(10):511-530
- 6 Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, et al. Reticular pseudodrusen. *Retina* 1995;15(3):183-191
- 7 Chen L, Messinger JD, Zhang Y, et al. Subretinal drusenoid deposit in age-related macular degeneration: histologic insights into initiation, progression to atrophy, and imaging. *Retina* 2020;40(4):618-631
- 8 Rabiolo A, Sacconi R, Cicinelli MV, et al. Spotlight on reticular pseudodrusen. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1707-1718
- 9 Spaide RF, Ooto S, Curcio CA. Subretinal drusenoid deposits AKA pseudodrusen. *Surv Ophthalmol* 2018;63(6):782-815
- 10 Singh SR, Chakurkar R, Goud A, et al. Pachydrusen in polypoidal choroidal vasculopathy in an Indian cohort. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(7):1121-1126
- 11 Baek J, Lee JH, Chung BJ, et al. Choroidal morphology under pachydrusen. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47(4):498-504
- 12 Fukuda Y, Sakurada Y, Yoneyama S, et al. Clinical and genetic characteristics of pachydrusen in patients with exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2019;9(1):11906
- 13 Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33(8):1659-1672
- 14 Sheth J, Anantharaman G, Kumar N, et al. Pachydrusen: the epidemiology of pachydrusen and its relevance to progression of pachychoroid disease spectrum. *Eye* 2020;34(9):1501-1503
- 15 Singh SR, Oli A, Mohan S, et al. Pachydrusen in Indian population: a hospital-based study. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(3):371-375
- 16 Lee J, Byeon SH. Prevalence and clinical characteristics of pachydrusen in polypoidal choroidal vasculopathy: multimodal image study. *Retina* 2019;39(4):670-678
- 17 Chhablani J, Singh S, Chakurkar R, et al. Low incidence of pachydrusen in central serous chorioretinopathy in an Indian cohort. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(1):118
- 18 Yoneyama S, Sakurada Y, Mabuchi F, et al. Genetic and clinical factors associated with reticular pseudodrusen in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(9):1435-1441
- 19 Matsumoto H, Mukai R, Morimoto M, et al. Clinical characteristics of pachydrusen in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(6):1127-1132
- 20 Taylor RL, Poulter JA, Downes SM, et al. Loss-of-function mutations in the CFH gene affecting alternatively encoded factor H-like 1 protein cause dominant early-onset macular drusen. *Ophthalmology* 2019;126(10):1410-1421
- 21 Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, et al. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res* 2016;35:70-106
- 22 De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of ARMD. *Eye (Lond)* 2018;32(5):904-914
- 23 Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy, exosomes and drusen formation in age-related macular degeneration. *Autophagy* 2009;5(4):563-564
- 24 Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, et al. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016;36(3):499-516
- 25 Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye* 2019;33(1):14-33
- 26 Kang SW, Lee H, Bae K, et al. Investigation of precursor lesions of polypoidal choroidal vasculopathy using contralateral eye findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(2):281-291