

玻璃体切割术治疗玻璃体淀粉样变性的疗效分析

李中文 吴雪芳 潘涵英 郝晓艳 张西

550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院眼科(李中文、潘涵英、郝晓艳、张西); 550002 贵阳, 贵州省人民医院病理科(吴雪芳)

通信作者: 张西, Email: 474253207@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.011

【摘要】 **背景** 玻璃体淀粉样变性属于常染色体显性遗传性眼病, 常导致患者视力下降而影响其生活质量, 目前其主要治疗方法为玻璃体切割术, 但中国对其手术疗效的分析少有报道。 **目的** 观察并分析玻璃体切割术治疗玻璃体淀粉样变性的疗效。 **方法** 对 2011 年 3 月至 2013 年 2 月在贵州医科大学附属医院行玻璃体切割术的玻璃体淀粉样变性患者 6 例 11 眼的临床资料进行回顾性分析, 观察患者术前及术后 1 周、6 个月、2 年的最佳矫正视力(BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜检查和眼底表现, 以及术后 1 周、6 个月术眼荧光素眼底血管造影(FFA)表现。患眼玻璃体切割标本行刚果红染色, 观察其病理学表现。 **结果** 术前 5 眼视力为数指/30 cm, 6 眼视力为手动/30 cm, 眼压为 (13.09 ± 2.12) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 裂隙灯显微镜下可见玻璃体内固定的白色絮状混浊物, 晶状体后囊有白色膜状物附着。术后 1 周、6 个月及 2 年, 7 眼 BCVA 为 1.0, 4 眼为 0.8。术后 1 周、6 个月及 2 年术眼眼压分别为 (13.32 ± 2.07) 、 (14.09 ± 2.47) 和 (12.32 ± 1.87) mmHg。术后 1 周 11 眼 FFA 可见周边视网膜血管局部荧光素渗漏, 术后 6 个月 FFA 检查未见明显异常。2 例 4 眼术后 2 年可见周边视网膜表面白色淀粉样物质增多, BCVA 无明显下降。术眼玻璃体切割标本经刚果红染色证实为淀粉样变性。 **结论** 玻璃体切割术是治疗玻璃体淀粉样变性的有效方法, 能有效改善患眼视力。术后远期周边部视网膜可出现复发病灶, 但不影响患眼视力。

【关键词】 玻璃体淀粉样变性/手术; 眼科疾病/手术; 玻璃体切割术; 玻璃体; 疗效; 人

Efficacy of vitrectomy for vitreous amyloidosis Li Zhongwen, Wu Xuefang, Pan Hanying, Hao Xiaoyan, Zhangxi
Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Li ZW, Pan HY, Hao XY, Zhang X) Department of Pathology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China (Wu XF)

Corresponding author: Zhangxi, Email: 474253207@qq.com

【Abstract】 **Background** Vitreous amyloidosis is an autosomal dominant hereditary disease, often leads to reduction of visual acuity and affects life quality of patients. Vitrectomy is the main treatment for vitreous amyloidosis, but the analysis of curative efficacy in China is rarely reported. **Objective** The study was to observe and analyze the efficacy of vitrectomy for vitreous amyloidosis. **Methods** The clinical data of 11 eyes from 6 patients with vitreous amyloidosis who received vitrectomy from March 2011 to February 2013 in Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. The best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), manifestations under the slit lamp microscope, findings of ocular fundus and results of fundus fluorescence angiography (FFA) were observed after surgery. Pathological examination for vitreous samples was carried by Congo red staining. **Results** Before surgery, the visual acuity was counting fingers for 30 cm in 5 eyes and hand movement for 30 cm in 6 eyes, and the mean IOP was (13.09 ± 2.12) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$). Fixed white flocks in vitreous and white membrane on the posterior lens capsule were seen under the slit lamp microscope. The BCVA remained 1.0 in 7 eyes and 0.8 in 4 eyes 1 week, 6 months and 2 years after vitrectomy, and the mean IOP was (13.32 ± 2.07) , (14.09 ± 2.47) , (12.32 ± 1.87) mmHg at 1 week, 6 months and 2 years after vitrectomy, respectively. FFA showed a little fluorescein leakage at peripheral retinal vessel in all eyes at 1 week after vitrectomy but the leakage disappeared at 6 months after

vitrectomy. The white flocks increased at peripheral retina in 4 eyes at 2 years after vitrectomy, but the BCVA remained the same in the eyes. Pathological examination of vitreous specimens confirmed the diagnosis of vitreous amyloidosis. **Conclusions** Vitrectomy is an effective method for the treatment of vitreous amyloidosis, which can effectively improve the visual acuity of patients. Postoperative recurrence of vitreous amyloidosis appear in parts of patients, but the BCVA is unaffected.

[Key words] Amyloidosis, vitreous/surgery; Eye diseases/surgery; Vitrectomy; Vitreous body; Treatment outcome; Humans

玻璃体淀粉样变性是指淀粉样物在玻璃体中沉积,导致患眼视功能逐渐衰退的一种罕见的常染色体显性遗传疾病^[1],主要临床特征为玻璃体内有相对固定的絮状、颗粒状或团块状的白色混浊物以及晶状体后囊膜上有白色膜状物附着^[2],视功能逐渐下降,病程长者视力可至光感,严重影响患者的生活质量。目前玻璃体淀粉样变性的治疗方法仍以玻璃体切割术为主,但国内对其手术疗效的分析少有报道。本研究对玻璃体切割术治疗玻璃体淀粉样变性的疗效进行观察和分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究设计,收集 2011 年 3 月至 2013 年 2 月在贵州医科大学附属医院行玻璃体切割术的玻璃体淀粉样变性患者 6 例 11 眼,其中男 4 例,女 2 例;年龄 39 ~ 46 岁,平均 43 岁。本组患者均有家族史。纳入经组织病理学检查证实为玻璃体淀粉样物质沉积、玻璃体混浊随病程逐渐加重及无相关手术禁忌证者的病例资料。排除由玻璃体积血、葡萄膜炎所致的玻璃体混浊和由病理性近视、青光眼、糖尿病视网膜病变等所致的视力下降者。

1.2 方法

1.2.1 患眼手术过程及随访 患眼均行标准三通道玻璃体切割术,术中尽可能切割玻璃体,尤其是后极部的玻璃体,但需注意避免造成医源性视网膜裂孔。术中所有患眼均用平衡盐溶液填充。术中切割的玻璃体标本均行组织病理学检查。术后随访 2 年,分别于术前及术后 1 周、6 个月、2 年测定患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和眼压,裂隙灯显微镜下观察眼前节反应,用间接检眼镜行眼底检查。分别于术后 1 周和 6 个月行荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查。

1.2.2 玻璃体标本的组织病理学检查 按甲醇刚果红法步骤进行,将组织固定于体积分数 10% 甲醛溶液中,常规石蜡包埋;4 μm 厚切片,常规脱蜡至水;甲醇

刚果红液染 10 min,倾去染液;碱性乙醇分化 2 ~ 5 s,于光学显微镜下控制分化程度;流水冲洗 5 min; Mayer 苏木素浅染细胞核;流水冲洗 10 min;常规脱水透明,中性树胶封片;于显微镜下观察,淀粉样蛋白呈红色。

2 结果

2.1 患眼术前临床表现和特征

术前 5 眼裸眼视力为数指/30 cm,6 眼为手动/30 cm,均不能屈光矫正。所有患者眼前节检查未见异常,光定位准确,色觉正常。患者平均眼压为(13.09 \pm 2.12) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),裂隙灯显微镜下可见晶状体后囊膜有白色膜状物附着(图 1),检眼镜下可见玻璃体呈白色固定絮状混浊,其间散在高密度的白色斑点。病程长者玻璃体混浊更严重,眼底窥不清。

2.2 患眼术后临床表现和特征

术后 1 周、6 个月及 2 年,7 眼的 BCVA 均为 1.0,4 眼的 BCVA 均为 0.8;术后 1 周、6 个月及 2 年术眼平均眼压分别为(13.32 \pm 2.07)、(14.09 \pm 2.47)和(12.32 \pm 1.87) mmHg,晶状体后囊膜的白色膜状附着物已清除(图 2),玻璃体无混浊。术后 1 周,周边视网膜可见少许出血点(术中已发现),周边视网膜可见少量白色玻璃体淀粉样物质残留(图 3);术后 6 个月,周边视网膜出血点消失,白色玻璃体淀粉样物质稍增多(图 4);术后 2 年,周边视网膜表面白色淀粉样物质明显增多者 4 眼(图 5)。术后各时间点术后眼极部视网膜均正常。FFA 检查显示,术后 1 周视网膜周边血管可见少许荧光素渗漏(图 6),术后 6 个月未见明显异常(图 7)。至随访期结束时术眼均未见玻璃体混浊复发。组织病理学检查显示,所有患眼玻璃体标本刚果红染色均阳性,呈红色染色(图 8),诊断为淀粉样物质。

3 讨论

淀粉样变性是一组异质性疾病,发病机制为蛋白质异常折叠形成含有 β 折叠片的纤维样结构并在细

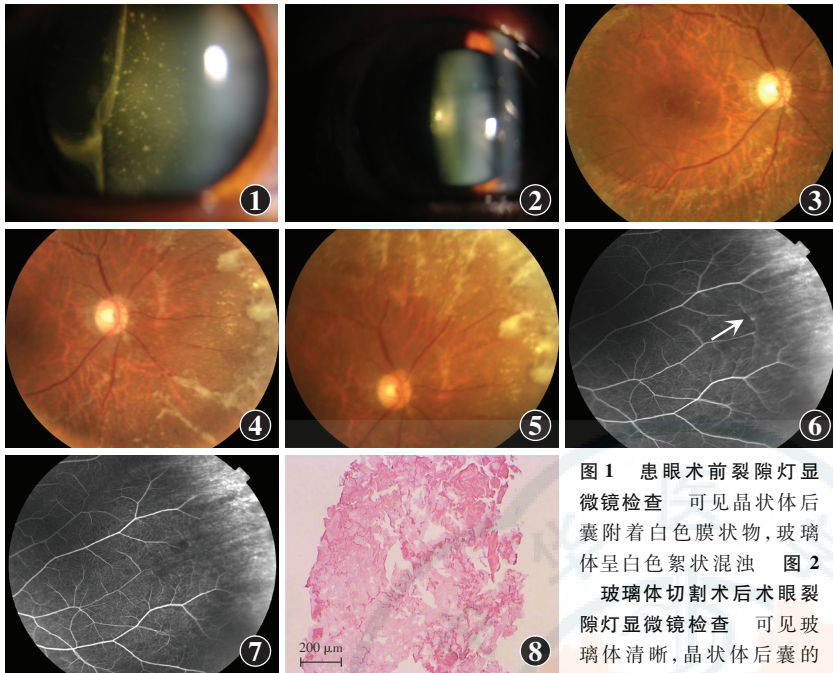


图 1 患眼术前裂隙灯显微镜检查 可见晶状体后囊附着白色膜状物,玻璃体呈白色絮状混浊 图 2 玻璃体切割术后眼裂隙灯显微镜检查 可见玻璃体清晰,晶状体后囊的白色附着物已被清除

图 3 玻璃体切割术后 1 周术眼彩色眼底照相 后极部视网膜未见异常,周边视网膜少量白色玻璃体淀粉样物质残留 图 4 玻璃体切割术后 6 个月术眼彩色眼底照相 周边视网膜白色玻璃体淀粉样物质较术后 1 周稍增多 图 5 玻璃体切割术后 2 年术眼彩色眼底照相 周边视网膜白色玻璃体淀粉样物质较术后 6 个月明显增多 图 6 玻璃体切割术后 1 周 FFA 可见视网膜周边血管少许荧光素渗漏(箭头) 图 7 玻璃体切割术后 6 个月 FFA 视网膜周边血管未见异常荧光 图 8 玻璃体标本的组织病理学检查(刚果红 ×200) 刚果红染色阳性,呈红色弥散染色

胞外组织中沉积,进而造成不同程度的脏器功能障碍^[3-4]。玻璃体淀粉样变性则是淀粉样蛋白沉积于玻璃体中,造成玻璃体混浊,继而视力缓慢下降。

淀粉样变性可累及全身多个系统,30%~35%的患者以自主神经病变为首发症状^[5],同时还可伴有周围神经病变以及不同程度的内脏淀粉样变性,其中以心脏和肾脏淀粉样变性常见。眼部的局限性淀粉样变性仅占 5.4%^[6],主要发生于玻璃体,也可累及结膜、小梁网、泪腺、外直肌等,出现进行性视力下降、干眼、青光眼、眼球运动障碍等症状^[7]。本研究纳入的 6 例患者未发现眼部其他部位及全身淀粉样变性。

玻璃体淀粉样变性的诊断依据为玻璃体特征性白色絮状混浊,但需排除其他原发性或继发性玻璃体疾病,病理检查为诊断的金标准^[8]。淀粉样变性的病理学诊断要点为:(1)苏木精-伊红染色呈粉红色、无定形、蜡样、有特征性的裂纹样淀粉样沉积物;(2)刚果红染色呈红棕色、偏振光下呈特征性的双色性和苹果绿双折射;(3)免疫组织化学染色蛋白沉积物呈 λ 或 κ 轻链限制性;(4)超微结构检查淀粉样蛋白显示为随机排列的、外径为 7~10 nm 的原纤维结构^[9]。本研究中 11 眼玻璃体标本经刚果红染色证实为淀粉样变性。

玻璃体切割术是治疗玻璃体淀粉样变性的主要方法,由于患眼玻璃体脆性大,混浊的玻璃体与视网膜粘连紧密,尤其是在视网膜血管附近,给手术操作带来一定困难,变性玻璃体难以完全清除,患者容易复发。本研究中患眼玻璃体切割术后 1 周、6 个月、2 年 BCVA 为 0.8~1.0,推测玻璃体淀粉样变性仅造成了屈光间质的混浊,对患眼视网膜功能影响不大。玻璃体淀粉样变性经玻璃体切割术后仍可能复发^[10]。本研究中 4 眼于术后 2 年时可见眼底周边视网膜表面白色淀粉样物质较术后 6 个月明显增多,可能是由于视网膜周边玻璃体未完全切割,淀粉样物质随着时间继续沉积于残留玻璃体中所致。本研究中还发现,玻璃体淀粉样变性复发患者后极部视网膜未见异常,BCVA 未受影响,因此术中视网膜周边部玻璃体无需强调彻底切割干净,尽可能避免医源性视网膜裂孔的发生。

本研究中 6 例 11 眼患者于术后 1 周检查时周边视网膜可见少许出血点(术中已发现),FFA 检查可见视网膜周边血管少许荧光素渗漏,推测是周边变性玻璃体与视网膜血管粘连紧密,术中提高负压抽吸玻璃体时损伤视网膜内屏障所致,随着时间推移,视网膜内屏障逐渐修复正常,因此术后 6 个月时,11 眼周边视网膜出血点已完全消失,FFA 检查未见异常。

研究表明,玻璃体淀粉样变性与继发性青光眼存在一定相关性^[11-12],玻璃体淀粉样变性患者可由于淀粉样物质沉积于房角小梁网而导致眼压增高,进而发生继发性青光眼^[13]。Haraoka 等^[14]认为淀粉样物质的沉积与青光眼的发生有一定的时间间隔。本研究中 6 例 11 眼患术前眼压均在正常范围内,行房角检查未见淀粉样物质,可能与淀粉样物质尚未累及房角有关。Beirão 等^[15]研究发现,玻璃体淀粉样变性经玻璃体切割术后可增加青光眼的发生率,可能是由于手术中切割了玻璃体前界膜,导致淀粉样颗粒随房水循环沉积于房角小梁网,阻碍房水引流,造成眼压升高所致。本研究中 11 眼术后随访 2 年时眼压均在正常范围内,其可能与随访时间短,青光眼尚未发生有关,因此,建议对此类患眼进行长期随访,监测眼压变化。

玻璃体淀粉样变性临床上较少见,因其多属于常

染色体显性遗传性疾病,故尚无有效的预防措施,规范、有效的治疗方法显得尤为重要。本研究结果显示,玻璃体淀粉样变性患者经玻璃体切割术后 BCVA 基本恢复正常,虽部分患者复发,但不影响其视力,术后复查未见眼压升高、视网膜脱离等并发症,可见玻璃体切割术是治疗玻璃体淀粉样变性的有效方法。但因本研究中纳入的样本量小,随访时间较短,因此玻璃体切割术对玻璃体淀粉样变性的治疗效果尚需大样本量和长期随访研究进行验证。

参考文献

- [1] Herrick MK, DeBruyne K, Horoupian DS, et al. Massive leptomeningeal amyloidosis associated with a Val30Met transthyretin gene [J]. *Neurology*, 1996, 47(4): 988-992.
- [2] Doft BH, Machemer R, Skinner M, et al. Pars plana vitrectomy for vitreous amyloidosis [J]. *Ophthalmology*, 1987, 94(6): 607-611.
- [3] Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23): 1786-1791. DOI:10.1056/NEJMoa013354.
- [4] Lavatelli F, Vrana JA. Proteomic typing of amyloid deposits in systemic amyloidoses [J]. *Amyloid*, 2011, 18(4): 177-182. DOI:10.3109/13506129.2011.630762.
- [5] Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) [J]. *Amyloid*, 2011, 18 Suppl 1: 193-195. DOI:10.3109/13506129.2011.574354072.
- [6] Lachmann HJ, Booth DR, Bybee A, et al. Transthyretin Ala97Ser is associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a Chinese-Taiwanese family [J]. *Hum Mutat*, 2000, 16(2): 180. DOI:10.1002/1098-1004(200008)16:2<180::AID-HUMU19>3.0.CO;2-A.
- [7] Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement [J]. *Surv Ophthalmol*, 1995, 40(3): 173-196. DOI:10.1016/S0039-6257(95)80025-5.
- [8] Niemczyk R, Brydak-Godowska J, Kecik D, et al. Vitreous amyloidosis in two sisters as the indication of transthyretin-related familial form of systemic amyloidosis among liver transplantation candidates [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8): 3085-3087. DOI:10.1016/j.transproceed.2009.07.089.
- [9] 孟宇宏. 原发性淀粉样变性病的病理诊断 [J]. *诊断病理学杂志*, 2013, 20(6): 321-325. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2013.06.001.
- [10] You J. Vitrectomy for vitreous amyloidosis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(3): 307-310. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.03.20.
- [11] Miyahara T, Ohta K, Yamamoto Y, et al. 25-gauge vitrectomy to treat ocular complications of familial amyloid polyneuropathy [J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(1): 169-170. DOI:10.1097/OI.ijg.0000212291.85669.21.
- [12] Pathak-Ray V, Pulpa V, Blyth C. Vitreous amyloidosis and secondary glaucoma—a case report [J]. *Eye (Lond)*, 2002, 16(4): 492-494. DOI:10.1038/sj.eye.6700075.
- [13] Kimura A, Ando E, Fukushima M, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(3): 351-356.
- [14] Haraoka K, Ando Y, Ando E, et al. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) [J]. *Amyloid*, 2002, 9(3): 183-189.
- [15] Beirão NM, Matos ME, Meneres MJ, et al. Vitreous surgery impact in glaucoma development in liver transplanted familial amyloidosis ATTR V30M Portuguese patients [J]. *Amyloid*, 2012, 19(3): 146-151. DOI:10.3109/13506129.2012.710669.

(收稿日期:2016-01-12)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

· 病例报告 ·

结晶样视网膜变性一家系患者二例

柯红琴 胡竹林 张书林 刘海

650021 昆明,云南省第二人民医院眼科

通信作者:刘海, Email: herry_st@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.012

先证者,男,36岁,因驾校体检发现左眼视力差及双眼色觉异常数月就诊,眼部检查:视力右眼为0.5,矫正后为0.8,左眼0.15,矫正后为0.25;双眼角膜透明,前房深度中等,瞳孔直径约为3mm,对光反射灵敏,双侧瞳孔等大等圆,晶状体及玻璃体透明。扩瞳后查眼底可见视盘边界清晰,色正常,杯盘比为0.2,动脉变细,反光增强,动静脉比为1:2,视网膜呈青灰色,后极部散在大量结晶样闪光小点,密度较高,向周边视网膜闪光小点逐渐减少,周边视网膜散在骨细胞样色素沉着(图1)。患者主诉夜间视物不清加重。查色觉图谱示红绿色觉明显异常,患者拒绝其余眼部辅助检查。诊断:双眼结晶样视网膜变性(biotti crystalline corneoretinal dystrophy, BCD),未予治疗。

先证者弟弟,男,34岁,因发现右眼视力差十余年就诊,眼部检查:视力右眼为0.04,矫正不提高,左眼1.0;双眼角膜透明,前房深度中等,瞳孔直径约为3mm,对光反射灵敏,双侧瞳



图1 先证者彩色眼底照相 A:右眼彩色眼底照相 B:左眼彩色眼底照相,双眼眼底散在结晶样闪光小点

孔等大等圆,晶状体及玻璃体透明。扩瞳后查眼底:视盘边界清晰,色正常,杯盘比为0.3,动脉变细,反光增强,动静脉比为1:2~1:3,视网膜呈青灰色,后极部散在大量结晶样闪光小点,密度较高,向周边网膜闪光小点逐渐减少,右眼黄斑区可见大量金黄色结晶样颗粒沉着(图2)。OCT示右眼视网膜神经上