

vessel density loss in acute ischemic optic neuropathy compared to papilledema: implications for pathogenesis [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(1): 6 [2022-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637176/>. DOI:10.1167/tvst.8.1.6.

[51] Wang H, Meng ZY, Li SG, et al. Macular evaluation of the retinal and choroidal vasculature changes in anterior ischemic optic neuropathy-a case control study [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 341

[2022-01-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594154/>. DOI:10.1186/s12886-018-1007-8.

(收稿日期:2022-01-28 修回日期:2022-11-03)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

## · 病例报告 ·

# 家族性淀粉样多发性神经病变伴眼部病变误诊 1 例

胡寒英 游志鹏

南昌大学附属眼科医院, 南昌 330000

通信作者:游志鹏, Email: yzp74@sin. com

基金项目:江西省教育厅科学技术研究青年项目(GJJ210258);江西省卫生健康委科技计划项目(202210726)

### Misdiagnosis of familial amyloid polyneuropathy with ocular lesions: a case report

Hu Hanying, You Zhipeng

The Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, China

Corresponding author: You Zhipeng, Email: yzp74@sin. com

Fund program: Science and Technology Research Youth Project of Education Department of

Jiangxi Province (GJJ210258); Science and Technology Project of

Health Commission of Jiangxi Province (202210726)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200607-00401

先证者Ⅲ-8,男,35岁,2015年10月无明显诱因出现双眼视物模糊,双眼前黑影飘动增加,无眼红、眼痛等不适;2016年8月双眼视力逐渐下降。于多家医院就诊,均诊断为双眼葡萄膜炎、双眼玻璃体混浊,予以糖皮质激素口服抗炎治疗,症状逐渐加重。2017年11月3日于南昌大学第二附属医院就诊,视力右眼0.4,左眼前/手动;眼压右眼24.0 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),左眼12.0 mmHg。双眼眼前节未见明显异常。双眼晶状体混浊。右眼玻璃体中度絮状混浊,眼底隐约可见视盘;左眼玻璃体重度混浊,眼底窥不清(图1)。眼部B型超声检查示:双眼玻璃体混浊,可见玻璃体腔内膜样物(图2)。予以左眼扁平部玻璃体切割联合白内障超声乳化摘除及人工晶状体植入术治疗,术中玻璃体腔见大量白色羊毛状混浊。出院时左眼视力达0.4,出院后未复诊。2019年10月15日因右眼视力明显下降再次入院治疗。眼部检查:视力右眼指数/10 cm,左眼0.4。眼压右眼14.0 mmHg,左眼11.0 mmHg。双眼眼前节未见明显异常。左眼人工晶状体位正,后囊膜混浊,玻璃体腔清亮,视网膜平伏。右眼晶状体混浊,玻璃体大量白色羊毛状混浊,眼底窥不清(图3)。全身检查:四肢腱反射减弱,四肢感觉障碍,双下肢肌肉萎缩明显、肌力减低。该家系家系图见图4。家系中Ⅰ-1、Ⅱ-1、Ⅱ-3、Ⅱ-4、Ⅱ-6、Ⅲ-1、Ⅲ-4均有下肢无力及视力下降症状,Ⅱ-130年前因白内障、眼底出血于当地医院行眼部手术治疗,Ⅲ-47年前因左眼玻璃体积血、双眼玻璃体混浊于南昌大学第二

附属医院行左眼玻璃体切割手术,术中见玻璃体腔大量羊毛状混浊,视网膜表面见点状出血,术后左眼情况稳定。且Ⅲ-4通过基因检测确诊为家族性淀粉样多发性神经病变(familial amyloid polyneuropathy, FAP)。心电图示窦性心率,部分导联ST-T段改变;先证者Ⅲ-8肌电图示广泛性周围神经损害;右侧腓肠神经活检示右侧腓肠神经有髓纤维重度缺失伴刚果红阳性淀粉样物质沉积。基因检测结果显示转甲状腺素蛋白(transferrin, TTR)基因c.220G>A杂合变异该变异导致第74号氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸。眼部B型超声检查示右眼玻璃体混浊,可见玻璃体腔内膜样物(图5)。双眼黄斑光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)示右眼屈光介质混浊, OCT无信号;左眼黄斑区视网膜结构大致正常。左眼因后发性白内障予以YAG激光治疗。右眼予以扁平部玻璃体切割联合白内障超声乳化摘除及人工晶状体植入术,术中见玻璃体大量白色羊毛团块状混浊,硬度增加。清除混浊玻璃体后见视网膜平伏,未见出血及渗出,血管走行正常(图6)。术中抽取部分玻璃体混浊物行刚果红染色见淀粉样物质。出院时右眼视力0.8,眼压13.0 mmHg。术后1个月复查眼部情况稳定,双眼视力0.8。眼压右眼9.3 mmHg,左眼13.5 mmHg。

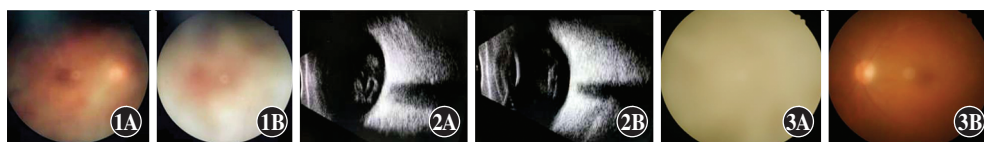


图1 先证者第1次住院双眼眼底图像 右眼玻璃体中度絮状混浊,眼底隐约可见视盘;左眼玻璃体重度混浊,眼底窥不清 A:右眼 B:左眼 图2 先证者第1次住院双眼B超图像 双眼玻璃体混浊声像,玻璃体腔内膜样物声像 A:右眼 B:左眼 图3 先证者第2次住院术前双眼眼底像 右眼玻璃体可见大量白色羊毛状混浊,眼底窥不清;左眼玻璃体腔清亮,视网膜平伏 A:右眼 B:左眼

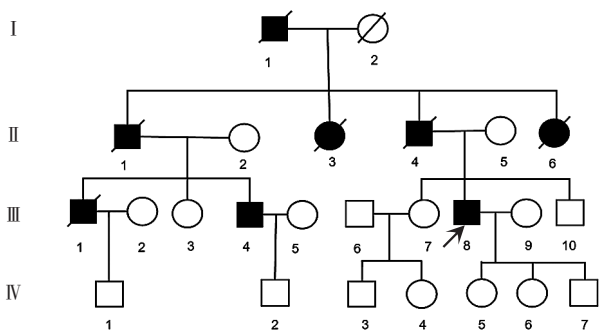


图 4 该 FAP 家系图 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; /: 已故; ↗: 先证者

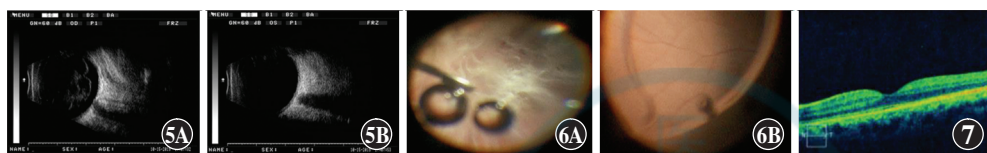


图 5 先证者第 2 次住院术前双眼 B 型超声图像 右眼玻璃体混浊, 可见玻璃体腔内膜样物 A: 右眼 B: 左眼 图 6 先证者右眼中眼底图像 A: 术中所见玻璃体腔混浊物 B: 混浊玻璃体切割后周边部眼底 图 7 先证者左术后黄斑部 OCT 黄斑区视网膜结构大致正常

**讨论:** FAP 是一组罕见的常染色体显性遗传病, 主要由 TTR、载脂蛋白 A-1 和凝溶胶蛋白变异引起, 其中 TTR 相关 FAP 常见且病情严重, 常危及生命。TTR 相关 FAP 以进行性周围神经系统、自主神经系统、消化道、心肌及玻璃体功能异常为主要表现<sup>[1]</sup>, 淀粉样物在不同器官沉积导致多神经病、自主神经病、心脏病、肾功能衰竭、玻璃体混浊及多器官损害<sup>[2]</sup>。

该家系 3 例患者表现为明显眼部异常, 其中 2 例出现玻璃体混浊。既往文献报道 TTR 相关 FAP 眼部病变以玻璃体混浊常见, 因为 TTR 由脉络膜及视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞合成, 致病性突变使 TTR 四聚体的稳定性下降, 易解离成单体, 单聚体在胞外自行聚集, 进一步形成寡聚体和淀粉样蛋白, 最终发生玻璃体混浊<sup>[3-4]</sup>。Zou 等<sup>[5]</sup>研究表明, FAP 患者 30~40 岁时即可出现视网膜血管炎、出血和周边视网膜广泛的微小沉积物。本家系中先证者术中未见视网膜血管炎症改变及出血灶, 术后复查黄斑 OCT 未见明显沉积物, 由于该患者对造影剂过敏, 未行荧光素眼底血管造影检查。此外, 淀粉样物质可沉积于视盘、RPE 层、脉络膜及视网膜血管壁, 该家系中患者 III-4 通过基因检测确诊为 FAP, 我们猜测其发生玻璃体积血的原因可能是淀粉样物质沉积于视网膜血管壁, 阻碍氧运输, 视网膜缺氧后诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达上调所致。O'Hearn 等<sup>[6]</sup>报道了 2 例患有罕见 TTR 基因变异 glu54gly 的患者出现了视网膜新生血管及玻璃体积血, 推测可能是缺氧导致 VEGF 表达上调或淀粉样蛋白沉积损伤视网膜血管壁所致。该家系 8 例患者中 2 例发生玻璃体积血, 发生率明显较高, 分析可能是微量玻璃体积血易被更明显的玻璃体混浊掩盖或两者只是同一疾病的不同表现形式, 从而可能导致玻璃体积血目前报道率低于实际发生率。玻璃体切割术是目前治疗 FAP 引起玻璃体混浊的有效方法, 建议早期治疗, 若切割不完全或淀粉样物质再次沉积于视网膜血管壁易导致复发或发生玻璃体积血以及青光眼等<sup>[7]</sup>。本例中先证者随

访至今眼部情况均稳定, 无新发病变。

既往研究还表明, 淀粉样物质沉积在 FAP 患者小梁网、瞳孔、晶状体前表面可引起青光眼, 观察到沿瞳孔的淀粉样物沉积可以预测青光眼的发生<sup>[4,8]</sup>。林海燕等<sup>[9]</sup>报道了 1 例 FAP 伴双眼多发病变, 病灶累及眼睑、泪腺、角膜等眼表组织和玻璃体、视网膜, 推测异常 TTR 在 RPE 外堆积, 导致 RPE 隆起; 还可引起 RPE 细胞功能障碍, 导致液体滞留及浆液性视网膜脱离; 淀粉样蛋白沉积物使角膜胶原纤维及基质细胞间结合力下降引起角膜溃疡。

该家系先证者既往被误诊为葡萄膜炎、玻璃体混浊, 反复予以糖皮质激素治疗无效, 最终通过肌肉神经活检及基因检测确诊为 TTR 相关 FAP。分析误诊的主要原因: (1) 该患者眼部以玻璃体混浊为主要体征; (2) 未对患者进行全身查体, 导致神经系统阳性体征未被发现; (3) 该患者有典型家族史, 且患者出现眼部症状时已伴有双下肢麻木、乏力、刺痛不适, 但未对患者进行详细病史询问; (4) 对该病的认识不足。本例提示我们, 在临床中遇到双眼葡萄膜炎患者玻璃体腔混浊物呈棉絮状或者羊毛状, 同时合并周围神经系统及肌肉、心脏等全身病变, 应考虑 FAP 的可能。此外在诊疗过程中我们不能仅专注于眼部症状, 应注意与全身症状的相关性、详细询问病史及与眼部相关疾病的鉴别。此外, 可建议患者手术治疗并进行相关炎症因子的检测进一步明确诊断。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

- [1] Hund E. Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis [J]. Appl Clin Genet, 2012, 5: 37-41. DOI: 10. 2147/ATCG. S19903.
- [2] Planté-Bordeneuve V, Kerschen P. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 115: 643-658. DOI: 10. 1016/B978-0-444-52902-2. 00038-2.
- [3] Liu T, Zhang B, Jin X, et al. Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation [J]. Eye (Lond), 2014, 28 (1): 26-33. DOI: 10. 1038/eye. 2013. 217.
- [4] Kimura A, Ando E, Fukushima M, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121 (3): 351-356. DOI: 10. 1001/archoph. 121. 3. 351.
- [5] Zou X, Dong F, Zhang S, et al. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor [J]. Exp Eye Res, 2013, 110: 44-49. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 02. 005.
- [6] O'Hearn TM, Fawzi A, He S, et al. Early onset vitreous amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with a transthyretin Glu54Gly mutation is associated with elevated vitreous VEGF [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91 (12): 1607-1609. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 119495.
- [7] Beirão NM, Matos E, Beirão I, et al. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in Portuguese patients with familial amyloidosis ATTR V30M [J]. Retina, 2011, 31 (7): 1373-1377. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e318203c0c2.
- [8] 赖婕, 张瑜, 王庆平. 家族性淀粉样变性多发神经病的眼部表现 [J]. 国际眼科纵览, 2016, 40 (1): 23-26. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2016. 01. 005.
- [9] 林海燕, 李莹, 杜虹. 家族性淀粉样变性多发神经病伴双眼多发病变一例 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50 (10): 790-791. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 10. 017.

(收稿日期: 2022-01-10 修回日期: 2022-11-18)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)