

脉络膜骨瘤的诊疗新进展

汤远琳, 邵东平

作者单位: (528200) 中国广东省佛山市, 南方医科大学附属南海医院眼科

作者简介: 汤远琳, 毕业于中山大学, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 邵东平, 毕业于暨南大学, 硕士研究生, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 白内障、玻璃体视网膜疾病. shao_dp@163.com

收稿日期: 2016-09-06 修回日期: 2016-12-05

Recent advances in diagnosis and treatment of choroidal osteoma

Yuan-Lin Tang, Dong-Ping Shao

Department of Ophthalmology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dong - Ping Shao. Department of Ophthalmology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China. shao_dp@163.com

Received: 2016-09-06 Accepted: 2016-12-05

Abstract

• Choroidal osteoma is a rare ossifying tumor typically diagnosed in young women. Despite its benign nature, visual acuity can be affected in these patients due to lesion enlargement, decalcification, choroidal neovascularization (CNV). Therefore, early diagnosis and effective treatment are the key factors affecting outcome.

• **KEYWORDS:** choroidal osteoma; diagnosis; treatment

Citation: Tang YL, Shao DP. Recent advances in diagnosis and treatment of choroidal osteoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):80-82

摘要

脉络膜骨瘤是一种比较罕见的眼内良性骨化肿瘤, 多发生于青年女性患者, 虽然是良性肿瘤, 但随着脉络膜骨瘤的持续生长、骨瘤的脱钙化及脉络膜新生血管的出现均会严重影响患者的视力, 因此对该病的早期诊断及确诊后选择有效的治疗方法对该病的愈后具有重要意义。

关键词: 脉络膜骨瘤; 诊断; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.20

引用: 汤远琳, 邵东平. 脉络膜骨瘤的诊疗新进展. 国际眼科杂志 2017;17(1):80-82

0 引言

脉络膜骨瘤是一种非常少见的眼内良性肿瘤, 最早由 Gass 于 1978 年正式报告。此病多发于健康青年女性, 单

侧或双侧发病, 病灶多位于眼底后极部, 环绕并接近视神经乳头, 颞侧可累及黄斑部。通常为边界清晰、略为高起、呈盾形奶油或黄白色病灶; 肿瘤生长缓慢, 可见边缘波浪不齐, 如伪足样, 其上可有色素上皮萎缩或增生, 常合并浅的浆液性视网膜脱离^[1-2]。任何年龄段人群都可发此病, 尤其好发于 20 来岁的年轻女性患者^[3-5]。目前缺乏系统的大样本病例研究, 其发病原因仍不明确。一些零散的研究报道称脉络膜骨瘤发生与 Stargardt's 黄斑病变^[6]、息肉状脉络膜黄斑病变^[7]、怀孕^[8]、复发性眼眶炎性假瘤^[9]、眼内炎^[10]等相关。同时, 尽管以上报道早期提示脉络膜骨瘤与创伤有关, 但是目前仍没有已明确的危险因素^[6,11]。同时研究发现脉络膜骨瘤与以下血液生化指标异常无关联, 例如血钙、血磷、碱性磷酸酶、全血细胞计数、尿液分析等^[5-6]。

1 检查

脉络膜骨瘤患者往往是在出现相关症状(如视力下降、视物模糊、视物变形、视野缺损)到医院就诊后确诊。脉络膜骨瘤为一种罕见的眼内良性肿瘤, 国内外研究机构缺乏大样本临床对照研究, 对该病的诊断仍没有一个金标准, 目前主要的检查方法有光学相干断层扫描、光学相干断层扫描血管成像技术、光学相干断层扫描血管成像技术、眼底荧光血管造影和吲哚青绿血管造影、眼底自发荧光等。

1.1 光学相干断层扫描 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 是一种重要的眼科检查手段, 它利用弱光干涉仪的基本原理, 检测生物组织不同深度层面对入射弱光相干的后向反射或后向散射能力。随着傅里叶转换技术应用于 OCT, 所产生的第四代频域 OCT 在扫描速度、分辨率等方面发生了质的飞跃, 可在短时间内采集大量图像。同时, 相对于 CT 等线成像设备, OCT 技术采用超级发光二极管产生的红外线做光源, 不会对人体产生电离辐射, 是一种安全的、非侵入的成像诊断技术。Shields 等^[12]学者用时域 OCT (model 3000 Stratus) 研究推测脉络膜骨瘤眼底病灶白色区域为脱钙化部分, 橘黄色区域为钙化部分, 并且他们利用 OCT 研究发现脉络膜骨瘤眼底呈现钙化表现, 患者其内层、外层及光感受器层视网膜保存完整, 而表现脱钙化患者虽然其内层视网膜能够保存完整, 但其外层视网膜明显变薄且大部分患者光感受器细胞层丢失。同时 Shields 等的该研究发现与脉络膜骨瘤患者的视力紧密相关, 黄斑中心凹下脉络膜骨瘤呈现钙化表现患者能保存较好的视力, 而呈现脱钙化表现的患者视力往往损害严重, 但是该研究未能获取脉络膜骨瘤具体肿瘤细态特征表现, Shields 等^[13]学者之后利用频域 EDI-OCT 在技术层面上弥补了这一空缺, Shields 利用 EDI-OCT 研究发现了在其它脉络膜肿瘤未发现的脉络膜骨瘤的特有特征: 水平高反射板层线 (骨板) 临时的密集线 (接合线), 斑点 (海绵状, 网状) 组织, 和代表哈弗管、沃克曼管或海绵状血管空间的水平或垂直取向的管状通道。

1.2 光学相干断层扫描血管成像技术 光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是近年来光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的新兴技术,是一种无创、快速、高分辨率的眼底血管成像技术。可实现视网膜脉络膜血管分层成像,量化病灶血流面积和指定区域血流指数;同时避免了眼底血管造影等有创检查的潜在风险。应用于视网膜血管性疾病、脉络膜新生血管、特发性黄斑中心凹旁毛细血管扩张症及视神经炎等眼底疾病的诊断和治疗随访,在分层显示视网膜各层血管及其血流状态方面表现出独具特色的优势^[14]。目前已有国外学者利用 OCTA 技术用于观察继发于脉络膜骨瘤的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形态。在 Cennamo 等^[15]学者近来发表的一篇病例报道中指出:利用 OCTA 技术可以观察到骨瘤区呈现为低反射表现,环绕瘤体周边则表现为一环形高反射区,同时在肿瘤处外层视网膜及脉络膜毛细血管层可以看到密集的异常血管网,同时可以检测到脉络膜层的 CNV,呈肾小球样形态的高反射信号。Cennamo 等指出利用 OCTA 技术观察血管组织的可视化效果要优于眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)及吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查,因为后两项检查技术在造影检查后期因为组织荧光着染的遮盖影响了 CNV 异常血管渗漏点的观察^[16]。

1.3 眼底荧光血管造影和吲哚青绿血管造影 1961 年 Novothly 和 Alvis 首先把眼底荧光血管造影技术应用于临床,主要用于脉络膜、视网膜及视神经病变的诊断,是目前眼底疾病检查、诊断的常用方法,对眼底病的诊断及鉴别诊断、指导眼底激光治疗、预后判定等具有重要意义。脉络膜骨瘤 FFA 检查具有典型的表现,骨瘤处的视网膜表现为早期的片状高荧光随之到造影晚期的弥散性荧光着染。在 FFA 检查中脉络膜骨瘤内层表面的脉络膜血管从早期通常可能荧光素充盈,晚期荧光强度消退^[17]。骨瘤上面的 CNV,显示出早期花边状高荧光,伴有早期荧光渗漏和晚期周围组织着色;无新生血管的骨瘤上,偶尔可发现多发性针尖样渗漏灶,但不会出现 CNV 样的荧光渗漏。1970 年代以来,研究者们引入吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA), ICGA 是用 ICG 为染料,近红外光或红外激光为激发光源,通过高速摄影或实时摄像并经计算机图像处理系统记录眼底尤其是脉络膜循环动态图像的一种技术,能直观、动态观察脉络膜循环,较清晰反映脉络膜结构和病变。ICGA 是诊断 CNV 不可缺少的检查手段,ICGA 显示瘤体呈弱荧光,因中央区较周边区骨组织多,ICGA 显示瘤体局部弱荧光更加明显,骨瘤对于其后方的脉络膜组织的压迫使其发生萎缩,并导致了血管的改变,有时异常脉络膜血管的渗漏,表明了其血管通透性也发生了改变^[18]。造影早期 FFA 与 ICGA 均可以看到一些丛状血管的荧光,但是 ICGA 检查中还可以观察到蜘蛛网状血管的存在。FFA 及 ICGA 可以发现病变眼底异常血管,对眼底病的诊断及鉴别诊断、指导眼底激光治疗、预后判定等具有重要意义,但为有创检查,且有检查禁忌证,对有药物过敏史、全身身体条件差的脉络膜骨瘤患者该检查并不适用。

1.4 眼底自发荧光 眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)技术是近几年发展起来的一项新技术,它能够显示视网膜色素上皮内脂褐素的含量与分布,主要反映视网膜色素上皮细胞的功能及代谢情况,也是一

种安全的、非侵入式检查方法。在眼底自发荧光成像检查中,据脉络膜骨瘤脱钙化程度、脂褐素沉积量、外层视网膜及视网膜色素上皮层萎缩程度可有不同的表现。代谢能力增强的外层视网膜及视网膜色素上皮层自发荧光增强,而在萎缩的或者功能失调的色素上皮层则表现为自发荧光缺失。国外学者 Sisk 因此提出黄斑中心凹存在异常自发荧光的脉络膜骨瘤患者其视力往往比较差^[19]。近来研究发现,在蓝光的眼底自发荧光检查中,钙化部分的脉络膜骨瘤也有相对完整的自发荧光表现,然而脱钙化部分的骨瘤其自发荧光整体减少^[20]。

1.5 超声检查 因为脉络膜骨瘤瘤体有部分钙化的特征,且超声检查具有检查无损伤、无痛苦、方便、快速、经济、可重复参考优点,因此超声检查对于鉴别其它表现类似的脉络膜肿瘤有很大的帮助。脉络膜骨瘤在 A 超中表现为高强度的回声波峰;B 超检查中有典型的声像特征:大部分脉络膜骨瘤患者近视乳头附近可见孤立的、低隆起度的条形强回声斑,其后方声影明显,降低灵敏度后球壁等正常组织的回声减弱甚至消失,而此强光斑不消失^[5]。

1.6 CT 及 MRI 检查 脉络膜骨瘤有特征性的 CT 表现:通常表现为骨瘤部位脉络膜出现斑块状跟骨密度相似的高密度影,这高密度影通常有特征性形态,表现为眼球后极部眼环上圆形、卵圆形、弧形或半环状光滑锐利的致密影,既不突向玻璃体,也不向球后发展。脉络膜骨瘤瘤体骨化部分在 MRI 检查中表现并不明显,骨瘤在钆喷酸葡胺介导的 MRI 增强扫描中 T1-加权图像中表现为高信号,在 T2-加权图像中表现为低信号^[19]。

2 治疗

目前并没有阻止脉络膜骨瘤生长的良好方法,有学者依据依替膦酸二钠在预防及治疗部分机体组织异位骨化方面有比较好的疗效,比如脊髓损伤后及全髋关节置换术后依替膦酸二钠的运用可以预防非骨组织的异常骨化,设想利用依替膦酸二钠治疗脉络膜骨瘤来预防肿瘤骨化导致的眼部并发症的出现^[21],但是目前脉络膜骨瘤的病理及病因尚不明确,目前尚无利用依替膦酸二钠治疗脉络膜骨瘤相关新进展,现有的治疗方法主要针对其产生的相应并发症,比如针对脉络膜新生血管及视网膜下液的治疗。

脉络膜骨瘤的持续生长、骨瘤的脱钙化及 CNV 的出现均会导致患者的视力下降。脉络膜骨瘤患者中出现 CNV 的情况并不罕见,有学者做的研究报道在他研究的 74 例脉络膜骨瘤患者中出现 CNV 的比例达 30%^[3]。目前脉络膜骨瘤合并 CNV 病变患者的治疗方法主要有以下几种:抗血管内皮生长因子、光动力疗法、经瞳孔温热疗法。

2.1 抗血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(VEGF)是治疗新生血管性眼病的重要靶点。进入抗-VEGF 治疗眼病的纪元以来,单靶点抗-VEGF 药物在新生血管性眼病的治疗中取得了良好的效果,随着抗-VEGF 药物在治疗老年性黄斑变性患者的疗效得到广泛的认可,近来有越来越多运用贝伐珠单抗(bevacizumab)^[22-24]及雷珠单抗(ranibizumab)^[22,25]治疗继发于脉络膜骨瘤的 CNV 的报道。玻璃体腔注射 bevacizumab 及 ranibizumab 治疗 CNV 可以促进 CNV 的消退及促进由 CNV 引发的视网膜下液的吸收,进而提高患者的视觉敏感度。大部分研究结果显示,继发于脉络膜骨瘤的 CNV 患者行玻璃体腔注射 bevacizumab 或 ranibizumab 的次数大于 1 才能达到理想的效果,平均注射次数为 1.8 次。部分行玻璃体腔注射抗-

VEGF 药物未能达到理想效果的患者联合光动力疗法或经瞳孔温热疗法的治疗也能达到比较好的治疗效果^[23,25]。CNV 患者行玻璃体腔注射抗-VEGF 药物取得良好的视力效果归功于 VEGF 浓度的下降,VEGF 在生理水平上讲可以降低脉络膜血管的渗透压^[23]。有研究推测脉络膜骨瘤患者 VEGF 水平的上升同继发于脉络膜肿瘤的慢性炎症刺激及慢性缺血相关^[24]。抗血管内皮生长因子虽然治疗效果好,但是因其价格高昂,且部分患者需行多次眼内注射,加重眼内感染的风险同时也加重了患者的经济负担。

2.2 光动力疗法 光动力疗法(PDT)是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。其作用基础是光动力效应。这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化反应。其过程是,特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂受到激发,而激发态的光敏剂又把能量传递给周围的氧,生成活性很强的单态氧,单态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应,产生细胞毒性作用,进而导致细胞受损乃至死亡,作为一种对 RPE 层的依赖性较小物理疗法,目前也运用于治疗继发于脉络膜骨瘤的 CNV 患者。现有报道证实 PDT 治疗黄斑中心凹^[26]及中心凹外^[22]的 CNV 均取得了较好的疗效。PDT 疗法在短期内可加速 CNV 的消退,但是可能需要进行多个疗程,治疗次数的增加将会使患者的最终视力下降。并且 PDT 疗法可能导致脉络膜骨瘤瘤体部分脱钙化^[3]。虽然 PDT 疗法可以阻止黄斑中心凹外的骨瘤向中心凹处发展,但是 PDT 疗法同时会导致骨瘤瘤体的脱钙化,并且瘤体的脱钙化跟脉络膜骨瘤患者潜在的视网膜损害相关^[3]。因此有学者推测 PDT 疗法用于治疗黄斑中心凹下的骨瘤弊可能大于利^[22]。

2.3 经瞳孔温热疗法 经瞳孔温热疗法(TTT)是通过瞳孔将热传至眼内进行的技术。长期的临床试验表明 TTT 可有效治疗后极部的视网膜脉络膜小肿瘤,近几年 TTT 被引入对 CNV 的治疗。国外有病例报道证实 TTT 用于治疗继发于脉络膜骨瘤中心凹下的 CNV 有比较好的疗效。TTT 治疗后 CNV 消退,部分患者视力提高且部分患者的视力能长时间的维持在一定的水平^[26-27]。

3 结语

脉络膜骨瘤虽然是良性肿瘤,但随着脉络膜骨瘤的持续生长,骨瘤的脱钙化及脉络膜新生血管的出现均会严重影响患者的视力,因此该病的及时诊断及诊断后选择有效的治疗方法显得格外重要,但国内外研究机构缺乏大样本临床对照研究,目前对该疾病的诊断及治疗仍没有一个金标准,且目前对该病的治疗主要是针对其出现的并发症为主,因此我们今后的研究应该更加地侧重于制定该病的诊断标准、明确该病的发病机制,从根源上来治疗脉络膜骨瘤,而不是待患者出现并发症后。

参考文献

- 1 Gass JD, Guerry RK, Jack RL, et al. Choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1978;96(3):428-435
- 2 Gass JD. New observations concerning choroidal osteomas. *Int Ophthalmol* 1979;1(2):71-84
- 3 Shields CL, Sun H, Demirci H, et al. Factors predictive of tumor growth, tumor decalcification, choroidal neovascularization, and visual outcome in 74 eyes with choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1658-1666
- 4 Aylward GW, Chang TS, Pautler SE, et al. A long-term follow-up of choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116(10):1337-1341
- 5 Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Choroidal osteoma. *Surv*

- Ophthalmol* 1988;33(1):17-27
- 6 Figueira EC, Conway RM, Francis IC. Choroidal osteoma in association with Stargardt's dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2007;91(7):978-979
- 7 Fine HF, Ferrara DC, Ho IV, et al. Bilateral choroidal osteomas with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retinal Cases Brief Rep* 2008;2(1):15-17
- 8 McLeod BK. Choroidal osteoma presenting in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1988;72(8):612-614
- 9 Katz RS, Gass JD. Multiple choroidal osteomas developing in association with recurrent orbital inflammatory pseudotumor. *Arch Ophthalmol* 1983;101(11):1724-1727
- 10 Trimble SN, Schatz H. Choroidal osteoma after intraocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1983;96(6):759-764
- 11 Joffe L, Shields JA, Fitzgerald JR. Osseous choristoma of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1978;96(10):1809-1812
- 12 Shields CL, Perez B, Materin MA, et al. Optical coherence tomography of choroidal osteoma in 22 cases; evidence for photoreceptor atrophy over the decalcified portion of the tumor. *Ophthalmology* 2007;114(12):e53-58
- 13 Shields CL, Arepalli S, Atalay HT, et al. Choroidal osteoma shows bone lamella and vascular channels on enhanced depth imaging optical coherence tomography in 15 eyes. *Retina* 2015;35(4):750-757
- 14 Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(18):E2395-2402
- 15 Cennamo G, Romano MR, Iovino C, et al. OCT angiography in choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma. *Acta Ophthalmol* 2016;8(13):142
- 16 Wang Q, Chan SY, Jonas JB, et al. Optical coherence tomography angiography in idiopathic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2016;94(4):415-417
- 17 Sisk RA, Riemann CD, Petersen MR, et al. Fundus autofluorescence findings of choroidal osteoma. *Retina* 2013;33(1):97-104
- 18 Lafaut BA, Mestdagh C, Kohno T, et al. Indocyanine green angiography in choroidal osteoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;35(5):330-337
- 19 DePotter P, Shields JA, Shields CL, et al. Magnetic resonance imaging in choroidal osteoma. *Retina* 1991;11(2):221-223
- 20 Navajas EV, Costa RA, Calucci D, et al. Multimodal fundus imaging in choroidal osteoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):890-895
- 21 Paul SM. Heterotopic ossification. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(5):506
- 22 Shields CL, Materin MA, Mehta S, et al. Regression of extrafoveal choroidal osteoma following photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2008;126(1):135-137
- 23 Song JH, Bae JH, Rho MI, et al. Intravitreal bevacizumab in the management of subretinal fluid associated with choroidal osteoma. *Retina* 2010;30(6):945-951
- 24 Kubota-Taniai M, Oshitari T, Handa M, et al. Long term success of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma. *Clin Ophthalmol* 2011;27(5):1051-1055
- 25 Morris RJ, Prabhu VV, Shah PK, et al. Combination therapy of low-fluence photodynamic therapy and intravitreal ranibizumab for choroidal neovascular membrane in choroidal osteoma. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(5):394-396
- 26 Blaise P, Duchateau E, Comhaire Y, et al. Improvement of visual acuity after photodynamic therapy for choroidal neovascularization in choroidal osteoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(4):515-516
- 27 Singh AD, Talbot JF, Rundle PA, et al. Choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma: Successful treatment with photodynamic therapy. *Eye (Lond)* 2005;19(4):482-484