

先天性视网膜色素上皮肥大的研究现状

尹小芳,叶祖科,罗书科,卢彦

引用:尹小芳,叶祖科,罗书科,等.先天性视网膜色素上皮肥大的研究现状.国际眼科杂志 2020;20(2):267-270

基金项目:佛山市医学科研项目(No.20190116)

作者单位:(528000)中国广东省佛山市第二人民医院眼科中心

作者简介:尹小芳,毕业于中山大学中山眼科中心,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:卢彦,毕业于中山大学中山眼科中心,博士,主任医师,眼底内科主任,眼科研究所副所长,眼科检查室主任,研究方向:眼底病. 837800105@qq.com

收稿日期:2019-06-25 修回日期:2019-12-27

摘要

先天性视网膜色素上皮肥大(CHRPE)是一种临床上较为少见的眼底病变。由于它一般不引起严重的临床症状,多数眼科医生对它的认识很少,可能容易导致错误的诊断和治疗。本文着重介绍 CHRPE 的流行病学资料、临床特点、影像学特征及预后转归等,以便临床上正确地鉴别诊断和指导治疗随访。

关键词:先天性视网膜色素上皮肥大;鉴别诊断;预后转归

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.16

Research status of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium

Xiao-Fang Yin, Zu-Ke Ye, Shu-Ke Luo, Yan Lu

Foundation item: Medical Research Project of Foshan (No. 20190116)

Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yan Lu. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China. 837800105@qq.com

Received:2019-06-25 Accepted:2019-12-27

Abstract

• Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) is a rare fundus lesion. It usually does not cause serious clinical symptoms. However, incorrect diagnosis and treatment frequently occurred clinically because most ophthalmologists have little knowledge about it. Thus, we conducted the current study to investigate the clinical characteristics and prognosis of CHRPE, to provide evidence for differential diagnosis

clinically and further guideline for treatment and follow-up.

• **KEYWORDS:** congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; differential diagnosis; prognosis

Citation: Yin XF, Ye ZK, Luo SK, et al. Research status of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(2):267-270

0 引言

先天性视网膜色素上皮肥大(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)是一种临床上较为少见的眼底病变。Reese 等在 1956 年首先对这一病变进行了报道,并命名为“视网膜色素上皮良性黑瘤”,1975 年, Buettner 等根据其病理学特征更名为“先天性视网膜色素上皮肥大”。虽然国外有较多与 CHRPE 相关的文献资料介绍,但国内只有为数不多的几篇个案报道,许多临床医生对其认识不深,甚至可能完全不了解。这里结合国内外近年来的研究报道,对 CHRPE 的流行病学资料、临床特点、影像学检查及预后转归等方面作一详细综述。

1 临床特点

目前国内与国外对 CHRPE 的分类有所差异。国内张承芬教授^[1]将其分为以下 3 种(图 1)。

1.1 孤立型视网膜色素上皮肥大 国外将这一类型统称为典型的先天性视网膜色素上皮肥大,即 CHRPE。几乎 100%发生于单眼,眼底表现为孤立的、平坦的类圆形病灶,边界光滑或呈圆齿状,病灶呈浅棕色、灰色或黑色^[2]。病灶中常可见“腔隙”(lacunae),即窗样缺损的色素萎缩灶。这些腔隙大小、形态及在病灶中所占的比例不一。病灶边缘常可见一圈脱色素环,使得病灶具有特征性的晕轮或双重轮廓线,一般好发于颞上方及赤道部,罕见发生在黄斑区或视乳头周围^[4-5],患者通常无明显症状,不影响视力,可表现为相应部位的视野缺损。本文将主要对这一类型色素上皮肥大进行综述。

1.2 群集型视网膜色素上皮肥大 1868 年 Mauthner 首先发现这一特殊类型色素上皮肥大,并由 Hoeg 在 1911 年首次命名为先天性群集性视网膜色素上皮色素沉着(congenital grouped pigmentation of the RPE, CGP-RPE)。CGP-RPE 表现为小的、形态多样的褐黑色区域^[6],有界限清楚的轮廓,常在视网膜的单个象限内聚集成簇,靠近周边部的病灶范围较大,越接近视盘则病灶范围越小,外观类似于动物的足迹,常被描述为“熊迹样”外观。与 CHRPE 类似,CGP-RPE 患者通常也无视力症状,但电子显微镜研究显示 CGP-RPE 在超微组织结构上与孤立型有所不同,即病灶区域 RPE 细胞中大的色素颗粒数量虽

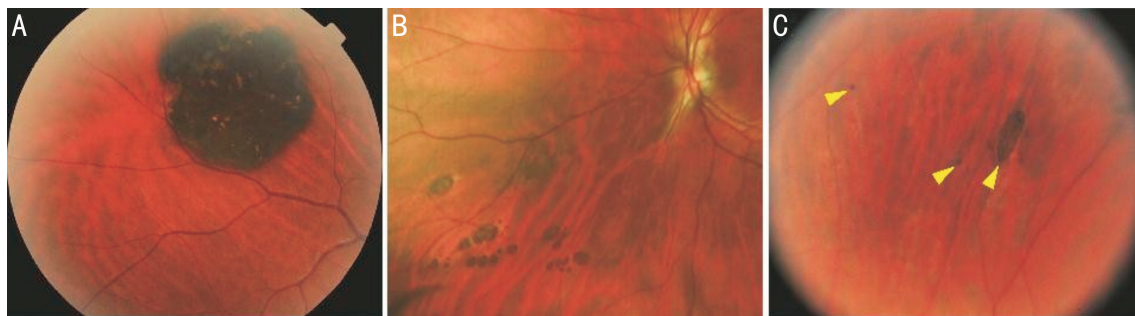


图1 先天性视网膜色素上皮肥大的分类 A:孤立型;B:群集型(引自参考文献[2]);C:不规则分布的色素斑块(箭头所示,合并FAP,引自参考文献[3])。

表1 CHRPE,CGP-RPE及POFLs三者的特征

参数	CHRPE	CGP-RPE	POFLs
形态	圆形、椭圆形或扇形	圆形、椭圆形或扇形(常混合存在)	常为豌豆状
位置	常位于颞侧中周部,病灶大小与其所在位置无关	常呈扇形,无好发于某一象限,病灶大小呈离心性增大	位于赤道处的较小,位于后极部的较大
病灶数量	单一	簇状密集,熊迹样外观	数个
单侧/双侧	单侧	单侧	常双侧
腔隙	常有	无	可能有
组织学	RPE细胞大小正常或增大1.5~2倍 ^[11] ,黑素颗粒呈球状,约为正常大小的2倍,Bruch膜正常	RPE细胞大小正常,黑素颗粒呈椭圆形,约为正常大小的1.6倍,Bruch膜正常	RPE畸形生长,黑素颗粒呈球状,增大,Bruch膜增厚
病灶区RPE	局部异常	弥漫性异常	弥漫性异常
眼底荧光素血管造影	病灶上覆盖的视网膜血管可有荧光异常	无相关的血管异常改变	病灶上覆盖的视网膜血管荧光异常,可有脂褐质荧光
眼部相关病变	罕见恶性腺瘤	无	邻近部位色素过度沉着,Gardner综合征发生眼眶骨瘤时可有眼球突出
全身相关病变	无	无	FAP、Gardner综合征、Turcot综合征
遗传性	无	偶呈显性遗传	显性遗传,与结肠息肉的发展有关

有增多,但大多数的色素颗粒仍然保持正常的椭圆形,RPE细胞的肥大或畸形生长并不明显^[7]。眼底荧光素钠血管造影(FFA)表现为与色素斑块大小、范围一致的荧光遮蔽区,无荧光渗漏,其间可有窗样透见荧光。

1.3 不规则分布的色素斑块 研究发现,这一类型色素上皮肥大与家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)有关^[8-9],也被称为与家族性腺瘤性息肉病相关的色素性眼底病变(pigmented ocular fundus lesions of familial adenomatous polyposis, POFLs),具有多样性、双侧性,并具有遗传性,表现为多个色素性斑块,大小、形态不一,不规则分布。在组织学和FFA检查的表现与典型的CHRPE有所不同。也有研究发现这些色素性病变与Gardner综合征及Turcot综合征有关^[10]。表1详细罗列和对比了CHRPE,CGP-RPE及POFLs三者各自的特征^[3]。

2 流行病学资料

目前CHRPE的病例报道,多是眼科医生在对眼病患者进行检查时意外发现的,因此有关正常人群中CHRPE的患病率等流行病学资料报道很少,验光人群中,CHRPE

的患病率约为1.20%,而其中近视人群似乎具有更高的发病率^[3,11]。男女间CHRPE的发病率没有明显统计学差异。目前还没有证据证明种族间CHRPE的患病率有差异。

3 影像学检查

3.1 光学相干断层扫描(OCT)检查 几乎所有CHRPE患者病灶表面的视网膜变薄、光感受器丢失,神经上皮层厚度约为正常神经上皮层的68%^[12],视网膜层次变得紊乱。有色素的CHRPE,其RPE增厚(比邻近正常区域的RPE平均厚52%^[11])或呈不规则状,对其下的脉络膜成像具有明显的遮蔽效应。对于这一类型,有研究发现异常肥大的RPE细胞不含脂褐质颗粒,无法吞噬、消化光感受器外节,从而导致光感受器逐渐退化、丢失,引起相应区域的视野缺损^[13]。而CHRPE病灶内的无色素区域(即CHRPE中的腔隙)在OCT下显示RPE层的缺失,其下脉络膜成像具有明显的透射效应^[11,14]。增强深度成像OCT显示,CHRPE病灶下脉络膜厚度平均为126.4 μm ,与病灶边缘50 μm 外区域的脉络膜厚度相比无统计学差异^[14]。

表2 CHRPE 与其他眼底色素性病变的鉴别要点

疾病	区别于 CHRPE 的特征
脉络膜黑色素瘤	病灶凸起,边缘不规则,可伴发视网膜脱离、继发性青光眼,偶尔不含黑色素
脉络膜色素痣	病灶有时凸起,边缘不规则,表面可有玻璃膜疣,深褐色或灰色,偶尔不含黑色素
视盘黑色素细胞瘤	病灶边缘呈羽毛状,近视乳头处由脉络膜构成,侵蚀视盘盘沿
先天性色素上皮错构瘤	病灶形状不规则,FFA 上其脱色素区域不呈高荧光
视网膜及色素上皮联合性错构瘤	病灶形状、边缘不规则,可能遮蔽视盘,血管迂曲呈螺旋状,视网膜前膜
获得性 RPE 增生	病灶形状、边缘不规则,有引起 RPE 增生的因素

3.2 FFA 检查 CHRPE 病灶在 FFA 检查表现为全程遮蔽荧光,其中腔隙处为透见荧光,有时腔隙较大时可透见其下的脉络膜血管。有的病灶外围为一脱色素环,造影时可表现为环形透见荧光晕。病灶表面视网膜血管一般正常^[15],也可出现一些视网膜血管改变,包括毛细血管稀疏、毛细血管无灌注、毛细血管扩张渗漏及脉络膜视网膜血管吻合等^[16-17]。

3.3 视野检查 CHRPE 患者视野损害通常与病灶所在的眼底位置有关,表现为周边视野的局部暗点、缺损。

4 诊断与鉴别诊断

Shields 等^[4]对 254 例最终证实为 CHRPE 的病例的最初诊断进行分析,发现有 48% 未给出明确诊断,26% 诊断为脉络膜色素痣,15% 诊断为脉络膜黑色素瘤,1% 诊断为脉络膜转移癌,1% 诊断为视网膜色素上皮增生,只有 9% 正确诊断为 CHRPE。CHRPE 与其他眼底色素性病变的鉴别要点见表 2^[4]。

5 预后与恶变

以前的观点认为 CHRPE 病灶可多年维持不变,预后良好。然而目前研究表明,32% 的病灶内腔隙可出现逐渐增大^[4],与腔隙扩大有关的因素主要包括病灶内腔隙的数量和腔隙的大小所占病灶的比例,即腔隙数量越多、所占比例越大,腔隙扩大的概率越大。同时,大部分患者(46.0%~82.8%)通过随访前后的照片对比,发现病灶缓慢、平坦扩大^[4,18],平均的扩大速率为每月 10 μ m。与病灶扩大最有关的因素是病灶内腔隙的所占比例大小。CHRPE 扩大的可能机制是,病灶内 RPE 随时间逐渐减少、缓慢消耗、细胞密度逐渐减小^[13],病灶内的萎缩部分进一步进展,从而向外推动病灶的色素沉着部分,使病灶缓慢扩大^[4]。

绝大多数的 CHRPE 病灶平坦,但是部分 CHRPE 病灶内可出现结节并逐渐长大。结节由特定的视网膜血管供应血液,在结节周围的视网膜内可出现黄色硬性渗出,甚至引起周围视网膜渗出性脱离^[19]。这些结节被认为是一种获得性腺瘤或视网膜色素上皮的反应性增殖。已有

文献对 1 例典型 CHRPE 病例中的逐渐增大的结节进行组织学检查,证实是一种 RPE 的低分化腺瘤^[20]。因此,CHRPE 是一种良性、缓慢进展性的病损,但也可发生恶变。在临床工作中,应定期随访 CHRPE 病灶大小变化,尤其注意病灶内是否出现赘生物的生长。

6 治疗

一般认为 CHRPE 是一种良性疾病,不进展或进展极为缓慢,无需特殊治疗。对平坦、无结节的病灶,应定期对患者进行随访,重点观察有无新的结节出现。对于已经有结节出现的患者,则应该更密切地进行随访,一旦结节肿物周围出现明显的硬性渗出或视网膜脱离,应给予相应的治疗措施,甚至病变严重时需行眼球摘除术、明确肿物性质。

7 总结

CHRPE 是一种临床较为少见的疾病,由于它一般不引起严重的临床症状,眼科医生对它的认识较少,很少遇见,可能眼底病医生偶尔才会碰到这样的患者,认识不足可能容易导致错误的诊断和治疗,而文献报道的对 CHRPE 的正确诊断率也只有 9% 左右^[4],准确和谨慎的鉴别诊断十分重要。CHRPE 具有典型的临床表现及影像学特征,结合患者症状体征、眼底照相、病灶 OCT 或 FFA 检查,一般可以明确诊断,并根据病灶特点,给予合理合适的指导和建议。在以后的临床工作和学习中,我们也应对 CHRPE 给予更多的关注和重视。

参考文献

- 张承芬. 眼底病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010:197-200
- Coleman P, Barnard NA. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: prevalence and ocular features in the optometric population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27(6):547-555
- Ryan SJ. Retina. 4th edition. America:Elsevier Inc 2006:668-672
- Shields CL, Mashayekhi A, Ho T, et al. Solitary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: clinical features and frequency of enlargement in 330 patients. *Ophthalmology* 2003;110(10):1968-1976
- Saxena H, Takkar B, Shrivastava V, et al. Subfoveal congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium. *BMJ Case Rep* 2018
- Comaratta M, Bakall B. Extensive Grouped Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium. *Ophthalmol Retina* 2018;2(3):224
- Regillo CD, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Histopathologic findings in congenital grouped pigmentation of the retina. *Ophthalmology* 1993;100(3):400-405
- Deibert B, Ferris L, Sanchez N, et al. The link between colon cancer and congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE). *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;15:100524
- Rehan S, Aye K. In patients with a positive family history of familial adenomatous polyposis (FAP) can the condition be diagnosed from the presence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) detected via an eye examination: A systematic review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019[Epub ahead of print]
- Laghmani M, Lezrek O. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in Gardner's syndrome. *Pan Afr Med J* 2014;19:164
- 刘小天, 吴善君, 张哲. 近视合并先天性视网膜色素上皮肥大短期随访一例. *眼科* 2017;26(4):222-223
- Shields CL, Materin MA, Walker C, et al. Photoreceptor loss overlying congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium by

optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113(4):661-665
 13 Lloyd WC 3rd, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Electron microscopic and morphometric observations. *Ophthalmology* 1990;97(8):1052-1060
 14 Fung AT, Pellegrini M, Shields CL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; enhanced-depth imaging optical coherence tomography in 18 cases. *Ophthalmology* 2014;121(1):251-256
 15 Shanmugam PM, Konana VK, Ramanjulu R, et al. Ocular coherence tomography angiography features of congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(4):563-566
 16 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

17 Chawla R, Temkar S, Sagar P, et al. An unusual case of congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium with overlying hemorrhages. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(9):672-673
 18 van der Torren K, Luyten GP. Progression of papillomacular congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with impaired visual function. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):256-257
 19 Mehta N, Gal-Or O, Barbazetto I, et al. Atypical Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium Complicated by Presumed Retinal Pigment Epithelial Adenoma and Exudative Maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2018 [Epub ahead of print]
 20 Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr, et al. Adenocarcinoma arising from congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 2001;119(4):597-602

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)