

视网膜血管瘤样增生和湿性年龄相关性黄斑病变的鉴别

杨 艳,徐新荣

基金项目:江苏省中医药领军人才培养工程资助项目(No. LJ200911)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院眼科

作者简介:杨艳,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:徐新荣,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. xinrong_xu@aliyun.com

收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-08-11

Identification of retinal angiomatous proliferation and wet age-related macular degeneration

Yan Yang, Xin-Rong Xu

Foundation item: Research Program for TCM Leading Talents of Jiangsu Province(No. LJ200911)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xin-Rong Xu. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. xinrong_xu@aliyun.com

Received:2015-05-08 Accepted:2015-08-11

Abstract

• Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a special type of wet age-related macular degeneration (AMD) and is classified into stages I ~ III by clinical manifestations, the form of neovascularization at the end stage. Differed with several types of neovascular AMD, the neovascularizations in RAP are believed to originate from the inner retinal capillary network. At present, it is controversial that RAP and wet AMD are different subtypes of the same disease or two independent diseases. Clinical differential diagnosis of the two diseases are important because of their different nature history, prognosis and treatments. In recent years, the identification of RAP and wet AMD has made significant progress with new technology application, such as the indocyanine green angiography (ICGA) and optical coherence tomography (OCT). In this paper, the clinical manifestations, natural history, treatments and prognosis of the two diseases were reviewed.

• **KEYWORDS:** retinal angiomatous proliferation; age-related macular degeneration; retina

Citation: Yang Y, Xu XR. Identification of retinal angiomatous proliferation and wet age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(9):1560-1562

摘要

视网膜血管瘤样增生(retinal angiomatous proliferation, RAP)是湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的一种特殊类型,临床一般分三期,晚期有新生血管形成,但与起源于脉络膜的新生血管不同,多数学者认为RAP的新生血管起源于视网膜深层毛细血管网。目前对RAP和湿性AMD两者到底是同一种疾病的不同亚型还是独立的两种疾病还存在争议,由于两者的病程、预后及治疗存在差异,因此临床鉴别诊断十分重要。近年来,随着吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)技术和新一代光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)技术的应用,对RAP和湿性AMD的鉴别取得了显著进步。本文就两者的临床表现、自然病程、治疗方法及预后等方面做一综述。

关键词: 视网膜血管瘤样增生;年龄相关性黄斑变性;视网膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.18

引用: 杨艳,徐新荣. 视网膜血管瘤样增生和湿性年龄相关性黄斑病变的鉴别. 国际眼科杂志 2015;15(9):1560-1562

0 引言

视网膜血管瘤样增生(retinal angiomatous proliferation, RAP)是湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的一种特殊表现形式,以多发性小灶状视网膜内出血、视网膜色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)、视网膜-脉络膜血管吻合(retinal choroidal anastomosis, RCA)为特征的渗出性黄斑病变^[1]。眼底表现与湿性AMD有很多相似之处,如出血、渗出、浆液性或出血性PED等。同时, RAP与湿性AMD一样伴有脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成,两者所不同的是, CNV起源于脉络膜毛细血管层,而RAP起源于黄斑旁视网膜内层毛细血管层。正因为如此,对两者到底是同一种疾病的不同亚型还是独立的两种疾病目前还存在争议。临床上对两者的鉴别诊断较困难。为此,本文就两者的临床表现、自然病程、治疗及预后等方面做一综述。

1 临床表现

1.1 RAP的分期 2001年Yannuzzi等^[2]提出了目前眼科界广泛认同的RAP三阶段分期: I期为视网膜内的新生血管(intraretinal neovascularization, IRN),表现为黄斑中心凹周围神经视网膜层内新生血管生成; II期为突破视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的新生血管,新生血管穿过RPE层而进入视网膜下间隙,形成视网膜下新生血管(subretinal neovascularization, SRN); III期为RPE下新生血管进入脉络膜血管层,形成视网膜和脉络膜间新生血管吻合(retinal choroidal anastomoses, RCA)。

1.2 眼底镜检查 RAP I期可见视网膜内层和中层存在结节状血管瘤样组织,并有视网膜深层或浅层出血。RAP病变多位于黄斑中心凹附近,极少出现于视盘周围。增生

的毛细血管周围可见多种类型的视网膜出血及视网膜内水肿,出血呈多样性,出血量相对较少;湿性 AMD 主要发生在黄斑区,以中心凹下最常见^[3]。此外,玻璃膜疣是湿性 AMD 的常见表现,也是早期 AMD 的标志。RAP II 期新生血管进入神经视网膜层并形成局限性神经上皮脱离,视力下降明显。检眼镜下表现为局限于视网膜脱离范围内的视网膜前出血、内出血、下出血,并可合并浆液性或出血性 RPE 脱离,而且 PED 在 RAP 比湿性 AMD 更常见,可能因新生血管在视网膜内和视网膜下吻合,有时可见视网膜血管的曲张,这在湿性 AMD 中不多见。Donati 等^[4]比较了初诊为湿性 AMD 的患者中 RAP 与非 RAP 患者的临床表现。其中眼底出血,RAP 患者出现率为 88.2%,非 RAP 患者为 59.6%,出血表浅多灶,常在 RAP 边缘;硬性渗出在 RAP 患者出现率为 82.4%,而在非 RAP 患者中的出现率为 26.6%;PED 在 RAP 患者中更常见,出现率为 88.2%,而非 RAP 患者只占有 26.6%。这表明眼底出血、硬性渗出和 PED 在 RAP 比湿性 AMD 更常见。RAP III 期可见边界清晰的黄白色纤维膜,可见视网膜下出血及视网膜静脉明显扩张;湿性 AMD 晚期可出现盘状瘢痕,为 RAP 区别于湿性 AMD 的要点之一;ICGA 证实有 RCA 形成,并可以清楚地显示血管形态,此为与湿性 AMD 鉴别关键点。

1.3 眼底血管造影

1.3.1 吲哚菁绿脉络膜血管造影 吲哚菁绿(indocyanine green angiography, ICGA)能清晰显示脉络膜血管,且不会因为染料早期渗漏影响诊断,是诊断 RAP 的金标准,更为 RAP 分期提供了切实依据,也是鉴别 RAP 和湿性 AMD 最有效的方法。RAP 和湿性 AMD 在 ICGA 中都可表现为早期局灶高荧光、中晚期荧光渗漏、出血性或浆液性 RPE 或神经上皮脱离^[5]。RAP 在 IRN 期显示与新生血管相对应局灶高荧光,在 ICGA 的中晚期成像最好,在 SRN 期渗漏处出现逐渐增强的高荧光,即“热点”,RCA 期可以清楚地显示血管形态,而 PED 则表现为高荧光背景。ICGA 能清楚反映血管成分(IRN, SRN, CNV)。Donati 等发现“热点”在 RAP 患者中有 70.6%,而非 RAP 的 AMD 患者中只有 22.1%。RAP 的“热点”多位于黄斑区中心凹旁,但合并 PED 时多位于中心凹,伴随热点同时存在多发性、小灶状、视网膜脱离边界内出血^[6]。与之相比,湿性 AMD 的 ICGA 热点常位于中心凹旁,不伴出血或伴大量出血。ICGA 能显示湿性 AMD 新生血管的确切位置,显示典型 CNV 的高荧光和出血、渗漏灶,勾划出色素上皮或神经上皮脱离导致的腔隙状态,还能使很多隐匿型 CNV 的确切部位得到显示。

1.3.2 眼底荧光血管造影 眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)显示 RAP 与湿性 AMD 有类似渗漏。RAP 早期可有与血管瘤样病灶相连的局灶高荧光,晚期因为存在 IRN, SRN 和浆液性 PED,荧光素很容易早期即渗漏到视网膜内、视网膜下腔、RPE 下,形成边界清晰或不清晰的强荧光区,很难与典型或隐匿型 CNV 区别。因此,FFA 对于二者的鉴别价值不大。

1.3.3 OCT 检查 OCT 检查是诊断 RAP 的重要工具,表现为视网膜内的局灶性高反射,通常在 RPE 附近,RAP 周围常无或很低的反射(由于视网膜水肿)^[7]。合并 PED 的 RAP 显示在 PED 上面的 RPE 光带反射性强,谱域 OCT 可以发现小的视网膜层间的新生血管以及小的 PED、黄斑水肿、局限性视网膜神经上皮层脱离,这对 RAP 的诊断有重要价值^[8,9]。在湿性 AMD 患者常见 RPE 或脉络膜毛细血管层下局限性大小不等增强反射带、RPE 脱离和(或)神经上皮脱离、视网膜弥漫性或囊样水肿、视网膜下积液、出

血等一系列表现。和 RAP 有所不同的是,病变早期 OCT 检查时,RAP 表现为 RPE 层、脉络膜毛细血管层前对应于视网膜和视网膜下新生血管的部位反射增强,而湿性 AMD 中 CNV 则表现为 RPE 层、脉络膜毛细血管层结构出现边界清晰或模糊的反射增强^[10]。

2 自然病程

Viola 等^[11]观察 14 例 16 眼 RAP 患者 20mo 的自然病程,6mo 后平均视力从最初的 0.48 下降到 0.23,未诊降至 0.19。6mo 内有 13 眼(81%)视力恶化 2 行以上,31% 的患者视力丧失严重,仅 3 眼(19%)视力稳定。未诊时 11 眼(69%)视力下降到 0.1 或更差,其中 5 例(36%)达到法定盲,10 眼(62%)出现视网膜下纤维化,9 眼(56%)显示视网膜脉络膜的吻合;张承芬等^[12]观察 29 例 35 眼湿性 AMD 患者的自然病程,时间 5~16(平均 8)a。初诊时视力 0.1 以下者 10 眼(28.5%),观察期末为 23 眼(65.7%);初诊时黄斑机化膜 7 眼,未诊时 35 眼。这提示 RAP 是一种有别于湿性 AMD 的独特的黄斑变性,具有高度血管新生潜力,拥有独特的临床过程和视力的预后,且发展明显快于湿性 AMD。

3 治疗

3.1 激光光凝 激光直接光凝病变血管,适用于黄斑中心凹外的 I 期 RAP 病灶。Johnson 等^[13]对 I 和 II 期的患者光凝治疗,认为光凝可以减少 RAP 的渗漏,稳定视力;2005 年 Bottoni 等^[14]对 I 期 RAP 患者直接激光光凝后 73% 的 RAP 消失,II 期患者 17% 的 RAP 消失,提示直接光凝对 I 期 RAP 疗效显著,对 II 和 III 期患者疗效欠佳。然而,由于 RAP 病灶大多位于中心凹旁,直接光凝可能会导致永久性中心暗点的出现。同时,RCA 并不适合直接光凝,特别是伴有 PED 的患眼,直接激光闭合 RAP 非常困难,因为 RCA 处新生血管的血流量较大。直接光凝也可用于湿性 AMD 的治疗,在 FFA 和 ICGA 图像的指导下,对 CNV 病灶进行光凝以封闭 CNV,形成局灶性瘢痕,从而使渗漏停止,但闭塞率不高^[15],疗效不持久。

3.2 光动力疗法 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)具有选择性强、对正常组织损伤小、可多次重复等特点。在 2005 年 Bottoni 等^[16]报道一组病例中,11 眼 I 期 RAP 患者获得 45% 的消除率,9 眼 II 期患者获得 11% 的 RAP 消除率,对 1 眼 III 期 RAP 无效。应用 PDT 治疗 RAP 尚有争议。对伴随小范围 PED 的患者,PDT 治疗对视力有益,而对于较大病灶有诱发 RPE 撕裂的风险,宜联合其他方法,如曲安奈德、雷珠单抗球内注射,以提高疗效并尽可能减少并发症^[17]。PDT 也是治疗湿性 AMD 的典型 CNV 的有效方法,对中心凹下的 CNV 有一定的优越性。但 PDT 只对已经形成的 CNV 有效,不能阻止 CNV 的再生和发展,需要多次重复治疗^[18],治疗还可能导致 VEGF 和炎症因子释放增加,还可能有玻璃体积血、视网膜色素上皮撕裂等不良反应的发生^[19]。

3.3 玻璃体腔注药治疗

3.3.1 抗 VEGF 治疗 Hemeida 等^[20]一项为期 2a 的随访研究证实,抗 VEGF 治疗可以提高 RAP 患者视力,改善眼底病变形态,2a 内 62.5% 的患者视力稳定提高,但 75% 患者需要反复注射。抗 VEGF 治疗在中晚期患者可出现视功能下降,在伴有较明显 PED 的患者,治疗效果差。VEGF 表达增加是 CNV 形成的标志,多个 III 期临床试验的结果均显示,抗 VEGF 的药物能抑制湿性 AMD 的 CNV 形成并提高患者的视力,并已逐步取代 PDT 而成为湿性 AMD 的首选治疗方式。目前,临床上应用的相关药物主要包括哌加他尼钠、雷珠单抗、康柏西普等。

3.3.2 皮质类固醇激素 临床应用较多的是曲安奈德(triamcinolone acetonide,TA)。研究显示TA可下调炎症因子表达,降低毛细血管内皮通透性、降低VEGF和细胞基质金属蛋白酶活性等,玻璃体腔注射能减轻组织水肿、稳定RAP病情,但很少单独使用。TA同样可联合应用于治疗湿性AMD。

3.4 手术治疗 经过FFA和ICGA确定病灶,切断RAP供养动脉和引流静脉,可促进病灶渗出和出血的吸收,对于RAPⅡ期手术切断滋养动脉和引流静脉优于新生血管的切除,Ⅲ期患者术后可稳定病情,阻止进一步发展^[21]。湿性AMD的手术治疗方法主要有黄斑下CNV取出术、RPE细胞移植术和黄斑部视网膜转位术,但手术对视网膜感光层、RPE和脉络膜毛细血管均有损害^[22],且术后可能出现中心暗点、视网膜水肿、RPE细胞移植排斥反应等并发症。

3.5 联合治疗

3.5.1 皮质类固醇激素联合光动力疗法 2005年Bottoni等^[16]给3例Ⅱ期RAP先行玻璃体腔内注射TA(4mg),5~10d后行PDT,治疗后RAP闭合,与RAP连接的血管消失,认为TA联合PDT是Ⅱ期RAP有效的方法。在湿性AMD,TA联合PDT治疗可以减少治疗次数^[23]。

3.5.2 抗VEGF药物与PDT联合疗法 Viola等^[24]认为,PDT前注射抗VEGF药物治疗RAP,既可以迅速稳定和改善视力,消退水肿渗出,促进病灶吸收,减轻PDT后可能引起的视网膜水肿。同时,RPE撕裂等严重的并发症较少。抗VEGF药物联合PDT治疗湿性AMD仅可以减少注药次数^[25]。

3.5.3 手术联合PDT疗法 Nakata等^[26]先手术切除RAP的滋养动脉和引流静脉、术后6wk内接受PDT治疗,一个疗程后CNV减少,视网膜复位。但6~9mo后新生供养血管再灌注,CNV范围扩大。

4 小结

综上所述,RAP是AMD的一种特殊类型,其血管性病变可分为IRN期、SRN期和RCA期,分别对应视网膜小片出血改变、视网膜出血及渗出改变、RCA改变,这一系列变化均不同于其他类型的湿性AMD;RAP的自然病程发展比湿性快,预后也较湿性AMD差;治疗上,不同分期的RAP宜采取不同的治疗方案,早期病例应用局部激光光凝或PDT有一定疗效,联合曲安奈德玻璃体腔注射可以减轻激光治疗前的黄斑水肿,减轻激光术后的炎症反应,PDT联合抗VEGF治疗疗效确切,但仍需要长期观察,而RAP合并血液性PED并形成RCA者疗效差;湿性AMD的治疗目前以抗VEGF治疗为首选,疗效明显,联合治疗可以减少给药次数及并发症。

参考文献

- 1 Lafaut BA, Aisenbrey S, Broecke CV, et al. Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1269-1274
- 2 Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21(5):416-434
- 3 Liu Y, Wen F, Huang S, et al. Subtype lesions of neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(10):1441-1445
- 4 Donati MC, Carifi G, Virgili G, et al. Retinal angiomatous proliferation association with clinical and angiographic features. *Ophthalmologica* 2006;220(1):31-36
- 5 Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107(4):742-754

- 6 Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002;22(5):557-568
- 7 Polito A, Napolitano MC, Bandello F, et al. The role of optical coherence tomography (OCT) in the diagnosis and management of retinal angiomatous proliferation (RAP) in patients with age-related macular degeneration. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(6):420-424
- 8 Talks J, Koshy Z, Chatzinikolas K. Use of optical coherence tomography, fluorescein angiography and indocyanine green angiography in a screening clinic for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007;91(5):600-601
- 9 Krebs I, Glittenberg C, Hagen S, et al. Retinal angiomatous proliferation: morphological changes assessed by Stratus and Cirrus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(3):285-289
- 10 Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-1444
- 11 Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, et al. Retinal angiomatous proliferation natural history and progression of visual loss. *Retina* 2009;29(6):732-739
- 12 张承芬,李志清,杜虹,等.韩宝铃年龄相关性黄斑变性合并脉络膜新生血管患者的自然病程和视力预后. *中华眼科杂志* 2003;39(7):415-418
- 13 Johnson TM, Glaser BM. Focal laser ablation of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2006;26(7):765-772
- 14 Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, et al. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1644-1650
- 15 Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF. Feeder vessel photocoagulation for subfoveal CNV. *Ophthalmology* 1998;105(12):2164-2165
- 16 Bottoni F, Romano M, Massacesi A, et al. Remodeling of the vascular channels in retinal angiomatous proliferations treated with intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(11):1528-1533
- 17 Boscia F, Furino C, Sborgia L, et al. Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):1077-1079
- 18 Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45(3):195-214
- 19 黎晓新.老年性黄斑变性治疗方法试验比较的启示. *中华眼底杂志* 2011;27(3):205-206
- 20 Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2010;94(6):701-705
- 21 Sakaguchi H, Ohji M, Gomi F, et al. New micro vertical scissors for the surgical ablation of retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):377-380
- 22 Degenring RF, Cordes A, Schrage NF. Autologous translocation of the retinal pigment epithelium and choroid in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011;89(7):654-659
- 23 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(1):14-22
- 24 Viola F, Mapelli C, Villani E, et al. Sequential combined treatment with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Eye* 2010;24(8):1344-1351
- 25 胡洁,宋新,刘清云,等.光动力疗法、抗血管内皮生长因子药物玻璃体腔注射及二者联合治疗晚期渗出型老年性黄斑变性疗效观察. *中华眼底病杂志* 2011;27(6):525-528
- 26 Nakata M, Yuzawa M, Kawamura A, et al. Combining ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):968-970