

Eales 病研究进展

陈小虎, 张建军

Progress in Eales disease

Xiao-Hu Chen, Jun-Jun Zhang

Department of Ophthalmology Huaxi Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Jun-Jun Zhang, Department of Ophthalmology Huaxi Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. zhangjunjun@medmail.com.cn

Received: 2004-07-30

Abstract

Eales disease is an idiopathic retinal periphlebitis which occurs in young healthy male adults. Lately studies indicated that it may be connected with systemic diseases (in particular tuberculosis), immunology, oxidative stress, etc. The management of Eales disease depends on the stage of the disease, including medical therapy, photocoagulation and vitreoretinal surgery. The results of vitreoretinal surgery have been found to be satisfactory in cases of vitreous hemorrhage with or without retinal detachment.

KEYWORDS Eales disease; etiopathogenesis; treatment

Chen XH, Zhang JJ. Progress in Eales disease. *Int J Ophthalmol*, 2004;4(5):873-876

摘要

Eales 病是一种主要累及青年男性周边视网膜血管的特发性炎症。近年来研究表明其发生可能与结核等全身疾病、免疫机制、氧化反应等有关。针对不同的病程,采用药物、激光、或玻璃体视网膜

作者单位:(610041)中国成都四川大学华西医院眼科中心
通讯作者:张建军. zhangjunjun@medmail.com.cn
收稿日期:2004-07-30

手术等治疗措施可获得较满意的视功能恢复。

关键词: Eales 病;发病机制;治疗

陈小虎,张建军.Eales 病研究进展.国际眼科杂志,2004;4(5):873-876

0 引言

Eales 病 (Eales disease) 于 1880 和 1882 年由 Eales 报道,他共描述了 7 例发生在青年男性患者的反复视网膜出血, Elliot 首先认为这是一种视网膜静脉的炎症,将其称之为视网膜静脉周围炎,又名 Eales 病。后来的研究者发现这种炎症可同时累及视网膜动脉及静脉。由于此病病因目前尚未明确,可将其归为一种具有特殊临床表现和自然病程的临床综合症,表现为周边视网膜的血管炎(炎症期)、静脉硬化和视网膜缺血(缺血期),最后视网膜新生血管形成及反复玻璃体出血伴视网膜脱离(增殖期)^[1]。Eales 病好发于健康青年,主要为男性(高达 97.6%)^[2]。发病年龄大多在 20~30 岁,40 岁以上及女性发病者较少见。

1 发病机制

1.1 结核 Eales 病的发病机制至今不明,许多学者提出 Eales 病与结核有关。Biswas 等^[3]用 PCR 方法检测 12 例 Eales 病患者的玻璃体标本,其中 5 例检出结核杆菌 DNA。Madhavan 等^[4]采用巢式 PCR 检测 23 例 Eales 病患眼切除的视网膜表面膜,其中 11 例查出结核分枝杆菌的遗传基因组。他采用同样的方法检查 24 例 Eales 病患者和 45 例非 Eales 病患者的玻璃体标本, Eales 病组 5 例检出结核杆菌 DNA,非 Eales 病组仅检出 2 例^[5]。尽管如此,但玻璃体标本的培养却没有发现结核分枝杆菌的生长,推测可能是大部分患眼并未携带活的致病微生物,但隐藏着失活的结核杆菌或 DNA。

过去一些学者认为 Eales 病与对结核杆菌蛋白过敏有关,但 Biswas 等^[6]研究发现 Eales 病患者与对照组在结核杆菌蛋白过敏方面无统计学意义的差异,从而推断 Eales 病与结核杆菌蛋白超敏反应可能无关。

1.2 其他有关的全身疾病 多种神经系统病变如多发性硬化、急性或亚急性脊髓病、多灶白质异常、脑中风、核内眼肌麻痹与 Eales 病的联系都有个别报道。最近 Biswas 等^[7]报道了 3 例存在神经系统损害的 Eales 病患者,其中 2 例在眼部症状之前出现癫痫发作,另 1 例在确诊为 Eales 病后发生癫痫,2 例有偏头痛,1 例有动眼神经不全麻痹。

其它全身或感染性疾病亦与 Eales 病有关,包括败血症、血液系统异常如棘红细胞增多症及红细胞形态不正常。Eller 等^[8]报道了 1 例伴 Leiden V 因子突变的 Eales 病患者,他们认为 Leiden V 因子突变可以解释 Eales 病患者周边视网膜血管血栓形成和毛细血管床的闭塞,也能解释一些 Eales 病患者伴有脑中风。

1.3 免疫学研究 Das 等^[9]提出 Eales 病的发病机制是对视网膜自身抗原的免疫反应。此外,近来的研究表明 HLA1、2 型与 Eales 病有关^[9]。通过对 Eales 病的玻璃体、视网膜表面膜及视网膜下膜的光镜与免疫组化观察,发现视网膜表面膜和视网膜下膜里有淋巴细胞尤其是 T 细胞的浸润,细胞介导的免疫机制可能在疾病增生期的视网膜表面膜形成中发挥作用。

1.4 生化研究 体内和体外实验证实,眼内新生血管形成与一些生长因子如 PDGF、IGF、VEGF、TGF 以及尿激酶和金属蛋白酶等相关。Perentes 等^[10]对 1 例 Eales 病患者因新生血管性青光眼而摘除的眼球进行免疫组化研究,发现新生血管膜有很强的 VEGF 表达。氧化反应与多种疾病的发病有关已被证实。可以设想伴有炎症和新生血管形成的 Eales 病,由于其氧化损害超过了抗氧化剂的保护作用,以致自由基和过氧化物的产物堆积,诱导合成细胞因子和生长因子,促进新生血管形成。血小板中硫巴比妥酸反应物(TBARS)的增加就是氧化剂过量的指标之一^[11],而红细胞中 VitC、VitE 的不足则标志抗氧化保护机制受损。Rajesh 等^[12]的研究表明:Eales 病患者较正常人 DNA 的氧化产物 8-羟脱氧鸟嘌呤(8-OHdG)增高,尤其在急性炎症期,与超氧

化物歧化酶活性下降和谷胱甘肽降低相一致。Sulochana 等^[13]报道 Eales 病的玻璃体中过氧化物水平比对照组增高,其超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶的活性降低,同时伴有谷胱甘肽的耗竭。这些发现支持氧化反应在 Eales 病发病中产生重要的影响。最近,Swamy-Mruthinti 等^[14]报道从 Eales 病患眼的视网膜新生血管膜检测到糖基化终末产物羧基甲基赖氨酸(CML)的抗原反应性。CML 是糖氧化的标志,能促进新生血管形成。Rajesh 等^[15]亦在视网膜表面膜的炎症细胞和内皮细胞中检测到很强的诱导氧化氮合酶(iNOS)蛋白和 3-氮酪氨酸(3NTYR)的抗原反应性。这些证据都表明氧化反应参与 Eales 病的发病。

2 临床特征

Eales 病具有独特的临床表现和自然病程。病初患者可以无症状,或者诉眼前黑影,视力模糊,当大量玻璃体出血视力可降至手动或光感。常为双眼发病,但 2 眼发病时间不一,病变程度不等。Eales 病的临床表现以它的病理改变为基础:视网膜血管周围炎、周边视网膜毛细血管无灌注、视网膜或视盘新生血管形成,后者常引起反复的玻璃体出血,纤维条索增殖,最终导致牵拉性视网膜脱离。Eales 病发生后极部视网膜静脉炎较罕见,需除外其它类型的视网膜血管炎。黄斑病变包括黄斑水肿、黄斑渗出、黄斑前膜、黄斑裂孔等亦较少见^[16]。在 Eales 病患者硬化的视网膜血管旁可见一些小的脉络膜萎缩斑,但不会发生活动性的脉络膜炎。如存在这些表现,需要排除如肉状瘤病、肺结核、梅毒等类似疾病^[17]。随着玻璃体切除手术的开展,可更直接观察 Eales 病患者玻璃体视网膜病变。Badrinath 等^[18]在术中对 18 例 Eales 病患者观察,发现所有患眼都有不完全的玻璃体后脱离,15 例存在多处的玻璃体视网膜粘连,10 例存在纤维血管增殖,8 例有纤维增殖,3 例可见从视盘延伸至周边视网膜的牵引条索。眼底荧光血管造影(FFA)常有助于 Eales 病与其它视网膜血管炎的鉴别,观察新生血管的部位和范围可指导激光光凝,复查 FFA 可判断光凝是否适量以及是否需再次光凝。FFA 亦有助于发现黄斑区细微的病变如黄斑水肿和黄斑前膜等^[19]。

3 治疗

Eales 病治疗措施包括观察、药物治疗、激光及玻璃体视网膜手术。对于病变的不同阶段可分别采

用不同的手段,也可同时联合几种治疗措施。El-Asrar 等^[20]回顾性分析了 30 例 Eales 病患者 46 眼的治疗方案,发现通过联合药物、激光、或玻璃体视网膜手术等措施治疗后取得了满意的视力和解剖结果。

3.1 观察 对于 Eales 病静止期的视网膜血管炎,可观察 0.5~1a。有玻璃体新鲜出血的病例,在 B 超或间接眼底镜检查排除了视网膜脱离存在的前提下,可观察 4~6wk。

3.2 药物治疗 糖皮质激素目前仍是治疗 Eales 病急性血管炎症期的唯一可靠的药物,它对特发性视网膜血管炎的疗效已经得到证实^[21]。其剂量根据病情而定(病变的范围),大多数病例 1mg/(kg·d)强的松是必要的,在 6~8wk 内逐渐减至 10mg/d,有些病例需要维持量 10~20mg/d,1~2mo。对伴有黄斑水肿的病例,可联合球周注射糖皮质激素。Biswas 等^[22]采用皮质激素全身给药(强的松 1mg/kg)与眼周局部给药(曲安奈德 40g/L 后部 Tenon 囊下注射)治疗炎症期 Eales 病患者,在病变累及 3 个象限且伴有黄斑囊样水肿者,两者合用效果明显,病变累及 2 个象限者可单独全身用药,而仅累及 1 个象限者,可采用局部给药。环孢霉素或其他免疫抑制剂一般仅用于激素效果差或不能耐受激素副作用的 Eales 病患者。Greenwood 等^[23]报道皮质激素联合硫唑嘌呤对多种原因导致的视网膜血管炎有效。一些研究者认为 Eales 病与结核有关,因此临床上可经验性给予抗结核治疗,常用利福平 450mg/d 联合异烟肼 300mg/d,疗程 9mo。最近,由于发现氧化反应参与 Eales 病的发病,补充抗氧化剂如 VitC、VitE 等可能对 Eales 病患者有益^[12,15]。

3.3 激光光凝 视网膜光凝在 Eales 病新生血管期是唯一可靠的治疗措施,尤其对伴有周边视网膜大片毛细血管无灌注区的患者。绿色波长的激光在临床上最常使用。对无症状的早期 Eales 病患眼毛细血管无灌注区作预防性光凝可控制并发症的发生和发展^[24]。对视网膜上的新生血管可进行直接光凝并作适当的重叠,而对于凸起的新生血管,可光凝其下的滋养血管。扇形播散光凝适用于大片无灌注区,发现视盘新生血管者可作全视网膜光凝。急性炎症期不宜行光凝,这样会导致一些血管生成因子的释放,加重新生血管的形成^[1]。

3.4 玻璃体切除术 反复发生的玻璃体积血是视力

丧失的主要原因,所以玻璃体切除术对这些 Eales 病的治疗是必要的。玻璃体切除术的目的在于清除混浊的玻璃体、切除视网膜新生血管膜,术中还可行眼内激光光凝。玻璃体积血的早期阶段暂不考虑玻璃体切除手术,可建议患者半卧位休息,使血下沉减少对中央视力的遮挡。玻璃体积血的吸收通常需要 6~8wk,应常规作 B 超检查以除外视网膜脱离,如果 3mo 内玻璃体积血还未吸收且中心视力有遮挡可行玻璃体切除手术。Kumer 等^[25]观察到 3~6mo 内行玻璃体切除术的视力恢复效果优于 6mo 后手术的效果。如果伴有牵拉性视网膜脱离、黄斑前膜或大量的玻璃体出血,应考虑尽早作玻切手术。Ishaq 等^[26]报道了 55 例无症状的伴玻璃体出血 Eales 病患者先行激光光凝术并观察 6mo 后,一组(11 例)行玻璃体切除术,另一组(44 例)未再进行任何治疗。随访 3a 后,结果显示玻璃体切除术组有 7 例视力恢复,而对照组仅有 10 例病情改善。由此可见,早期行玻璃体切除术多能取得满意的效果,并可避免出现难以处理的并发症。对于单眼拟行玻璃体切除术治疗的 Eales 病患者,应常规对另侧无症状眼行三面镜检查以达到早发现早治疗目的。Eales 病患者玻璃体切除术的手术并发症明显少于增殖性糖尿病视网膜病变,如术前 B 超发现有玻璃体后脱离,则手术操作容易,并发症更少。术后常见的并发症有反复的玻璃体出血、虹膜红变、新生血管性青光眼等^[17]。

3.5 前部视网膜冷凝术 前部视网膜冷凝术已成功应用于增殖性糖尿病视网膜病变引起的玻璃体出血的治疗。最初前部视网膜冷凝术是作为 Eales 病患者伴有瞳孔不能散大、白内障及残留的玻璃体出血引起屈光介质混浊时的治疗措施。现在则通常作为 Eales 病光凝治疗的辅助手段。Atmaca 等^[27]所进行的一项长期随访研究表明,Eales 病患者长期的随访、充分的激光光凝、及时的玻璃体切除手术清除玻璃体积血及增殖膜,可稳定视网膜病变并维持视功能。

总之,Eales 病有其独特的临床特征,免疫学、分子生物学及生物化学研究揭示 Eales 病发病为多因素共同参与。在急性期给予皮质激素治疗,对毛细血管无灌注区进行激光光凝以及对玻璃体积血伴有视网膜脱离进行玻璃体手术可取得满意的疗效。

参考文献

1 Das T, Biswas J, Kumar A, Nagpal PN, Namperumalsamy P, Patnaik B,

- Tewari HK. Eales disease. *Indian J Ophthalmol*, 1994;42(1):3-18
- 2 Atmaca LS, Idli A, Gunduz K. Visualisation of retinal vasculitis in Eales disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 1993;1:41-48
- 3 Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of mycobacterium tuberculosis complex DNA from vitreous sample of Eales disease. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:994-997
- 4 Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in epiretinal membrane in Eales disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:822-825
- 5 Madhavan HN, Therese KL, Doraiswamy K. Further investigations on the association of Mycobacterium tuberculosis with Eales' disease. *Indian J Ophthalmol*, 2002;50(1):35-39
- 6 Biswas J, Narain S, Roy S, Madhavan HN. Evaluation of lymphocyte proliferation assay to purified protein derivative, enzyme linked immunosorbent assay, and tuberculin hypersensitivity in Eales disease. *Indian J Ophthalmol*, 1997;45:93-97
- 7 Biswas J, Raghavendran R, Pinakin G, Arjundas D. Presumed Eales disease with neurologic involvement report of three cases. *Retina*, 2001;21:141-145
- 8 Eller AW, Bontempo FA, Faruki H, Hassett AC. Peripheral retinal neovascularization (Eales disease) associated with the factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:146-149
- 9 Biswas J, Narain S, Roy S, Madhavan HN. HLA Association in Eales Disease [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;36:363
- 10 Perentes Y, Chan CC, Bovey E, Uffer S, Herbort CP. Massive vascular endothelium growth factor (VEGF) expression in Eales' disease. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2002;219(4):311-314
- 11 Srivastava P, Saxena S, Khanna VK, Kumar D, Nath R, Seth PK. Raised platelet thiobarbituric acid-reacting substances in proliferative Eales' disease. *Indian J Ophthalmol*, 2000;48(4):307-309
- 12 Rajesh M, Ramesh A, Ravi PE, Balakrishnamurthy P, Coral K, Punitham R, Sulochana KN, Biswas J, Ramakrishnan S. Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine and its relationship with antioxidant parameters in patients with Eales' disease: implications for antioxidant therapy. *Curr Eye Res*, 2003;27(2):103-110
- 13 Sulochana KN, Biswas J, Ramakrishnan S. Eales disease: increased oxidation and peroxidation products of membrane constituents chiefly lipids and decreased antioxidant enzymes and reduced glutathione in vitreous. *Curr Eye Res*, 1999;19:254-259
- 14 Swamy-Mruthinti S, Miriam KC, Kumar SK, Biswas J, Ramakrishnan S, Nagaraj RH, Sulochana KN. Immunolocalization and quantification of advanced glycation end products in retinal neovascular membranes and serum: a possible role in ocular neovascularization. *Curr Eye Res*, 2002;25(3):139-145
- 15 Rajesh M, Sulochana KN, Punitham R, Biswas J, Lakshmi S, Ramakrishnan S. Involvement of oxidative and nitrosative stress in promoting retinal vasculitis in patients with Eales' disease. *Clin Biochem*, 2003;36(5):377-385
- 16 Biswas J, Mondkar SV, Ahuja VK. Macular involvement in Eales disease. SNEC Symposium on Macular Diseases, Singapore, 1997
- 17 Shanmugam MP, Badrinath SS, Gopal L, Sharma T. Long term visual results of vitrectomy for Eales disease complications. *Int Ophthalmol*, 1998;22:61-64
- 18 Badrinath SS, Gopal L, Sharma T, Parikh S, Shanmugam MP, Bhende P, Biswas J. Vitreoschisis in Eales disease: pathogenic role and significance in surgery. *Retina*, 1999;19:51-54
- 19 Agarwal R, Biswas J. Macular involvement in Eales disease [abstract]. Amer Acad Ophthalmol New Orleans, 1998:118
- 20 El-Asrar AM, Al-Kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculo-protein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol*, 2002;86(11):1248-1251
- 21 Howe LJ, Stanford MR, Edelsten C, Graham EM. The efficacy of systemic corticosteroids in sight-threatening retinal vasculitis. *Eye*, 1994;8:443-447
- 22 Biswas J, Shah SS. Evaluation of the efficacy of using periocular and or systemic steroid in the inflammatory stage of Eales disease. *Indian Ophthalmology Today*, 1995:266-267
- 23 Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye*, 1998;12:783-788
- 24 Ishaq M, Niazi MK. Usefulness of laser photocoagulation in managing asymptomatic eyes of Eales disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2002;14(4):22-25
- 25 Kumar A, Tiwari HK, Singh RP, Verma L, Prasad N. Comparative evaluation of early vs. deferred vitrectomy in Eales disease. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000;78:77-78
- 26 Ishaq M, Niazi MK. Usefulness of pars plana vitrectomy in managing asymptomatic eyes of Eales' disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2003;15(1):50-53
- 27 Atmaca LS, Batioglu F, Atmaca Sonmez P. A long-term follow-up of Eales' disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 2002;10(3):213-221