

急性黄斑区视神经视网膜病的临床特征及治疗和预后

孙祖华 汪村 王萌 孙心铨 林冰 刘晓玲

【摘要】 目的 初步探讨急性黄斑区视神经视网膜病(AMNR)的临床特征、治疗和预后。方法 回顾性病例研究。分析自2007年12月至2012年3月临床上诊断为AMNR的患者16例(25眼)。其中男12例,女4例,年龄24~72岁,平均年龄(51.1±12.7)岁。视力光感(LP)~1.2。观察其眼底彩照、OCT、FFA及ICGA的表现特征,分析其相关发病因素并探讨其发病机制及治疗预后。结果 16例患者中9例双眼发病,7例单眼发病。16例(25眼)眼底均表现为黄斑区视网膜深层灰黄色污秽样改变。FFA显示视盘不等程度的染色,部分病例黄斑区微小血管扩张渗漏,ICGA显示黄斑区低灌注性弱荧光。所有患者OCT均显示不同程度的黄斑区外层视网膜水肿、增厚,视细胞内节/外节-脉络膜毛细血管(IS/OS-CC)带的局灶性缺损,部分患者伴有局限神经上皮脱离。16例患者血清学检查均显示梅毒阳性,其中1例伴有HIV感染。10例患者(14眼)积极接受抗梅毒治疗,随访时间为2周~2年,除1例(2眼)随访时间只有2周视力无明显改善外,其余9例(12眼)视力均有明显好转,其中9眼视力恢复到1.0,眼底表现均明显改善。余6例(11眼)建议抗梅毒治疗后失访。结论 AMNR病因很多,梅毒感染是其中之一,主要的病理改变是外层视网膜及视细胞的IS/OS受到破坏。系统性的免疫学检查如梅毒螺旋体、HIV等相当重要。治疗主要是抗梅毒治疗,视力预后较好。

【关键词】 急性黄斑区视神经视网膜病; 梅毒; 体层摄影术,光学相干; 荧光素眼底血管造影; 吲哚青绿血管造影

Clinical characteristics of acute macular neuroretinopathy Sun Zuhua*, Wang Cun, Wang Meng, Sun Xinquan, Lin Bing, Liu Xiaoling. * Medical Retinal Division, Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China
Corresponding author: Liu Xiaoling, Email: lxl@mail.eye.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of acute macular neuroretinopathy (AMNR) and the therapy to treat it. **Methods** This was a retrospective study. The clinical data of 16 patients (25 eyes) diagnosed with acute macular neuroretinopathy from December 2007 to March 2012 were analyzed. The patients (12 males and 4 females) ranged in age from 24 to 72 years with an average age of 51.1±12.7 years. Visual acuity ranged from light perception (LP) to 1.2. Color fundus photography, optical coherence tomography (OCT), fundus fluorescein angiography (FFA) and indocyanine green angiography (ICGA) were performed on these patients. The etiology and the pathogenesis as well as the therapy and visual prognosis of AMNR were evaluated. **Results** Among the 16 patients, 9 patients were bilateral and 7 were unilateral. All 16 patients (25 eyes) showed grey-yellow lesions in the macular area. FFA revealed that the optic disc was stained in the late stages. Some patients showed the dilatation of micro-retinal veins with dye leakage in the late phases of FFA. ICGA revealed poor perfusion in the macula and the posterior area of the retina. The OCTs of all patients showed the inner segment/outer segment-choriocapillary (IS/OS-CC) band was partially absent with a thickened outer plexiform layer overlying these areas in different degrees. Some patients showed local neurosensory epithelium detachment in OCT images. The resilient packet ring (RPR)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.04.010

基金项目:温州市科技局科研基金项目(Y20110092)

作者单位:325027 温州医科大学附属眼视光医院眼底内科(孙祖华、汪村、王萌、林冰、刘晓玲);100029 北京中日友好医院眼科(孙心铨)

通信作者:刘晓玲,Email:lxl@mail.eye.ac.cn

and treponema pallidum hemagglutination assay (TPHA) tests were positive in all 16 patients. HIV was simultaneously positive in one patient. Ten patients (14 eyes) agreed to anti-syphilis therapy. The follow-up ranged from 2 weeks to 2 years. The grey-yellow lesions disappeared in 9 patients (12 eyes) and visual acuity improved to 1.0 in 9 eyes. Only one patient (2 eyes) did not have an improvement in visual acuity due to a short follow-up of 2 weeks. Six other patients (11 eyes) were lost and failed to return for unknown reasons. **Conclusion** Syphilis infection is one of the many causes of AMNR. The main pathological abnormality is located at the outer retina and IS-OS junction. Immunologic examinations such as spirochaeta pallida and HIV are very important in the fundus clinic. Treatment with penicillin resulted in a rapid cure and always had a good prognosis.

[Key words] Acute macular neuroretinopathy; Syphilis; Tomography, optical coherence; Fundus fluorescein angiography; Indocyanine green angiography

急性黄斑区视神经视网膜病 (acute macular neuroretinopathy, AMNR) 是一种临床上比较少见的, 眼底表现为楔形的、尖端指向中心凹或镶嵌状或鳞状的病灶为特征, 常引起单眼或者双眼的暗点, 但视力预后相对较好的一种疾病^[1-2]。其病因很多, 可能跟梅毒感染等因素有关。文献报道 83% 患者为年轻女性, 且近 50% 的患者伴有病毒感染^[1]。OCT 显示 AMNR 的主要病变在外层视网膜^[3]。本组的 16 例 AMNR 患者, 均是由梅毒感染引起的, 临床眼底表现几乎完全一样, 在诊断和治疗上有一些经验和教训, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性病例研究。自 2007 年 12 月至 2012 年 3 月临床上诊断为 AMNR 患者 16 例 (25 眼), 其中男 12 例, 女 4 例; 年龄 24~72 岁, 平均 (51.1±12.7) 岁。视力光感~1.2。双眼发病者 9 例, 单眼发病者 7 例。都是因程度不等的突然视力下降就诊, 既往身体健康。所有患者均行眼底彩色照相及 FFA 和 OCT 检查, 部分患者行 ICGA、视野及多焦 ERG (mfERG) 检查。所有患者均行梅毒血清学检查, 包括快速血浆反应素环状卡片试验 (resilient packet ring, RPR)、梅毒螺旋体血球凝集实验 (treponema pallidum haemagglutination, TPHA) 以及 HIV 抗体测定等相关免疫学检查。

1.2 方法

1.2.1 眼底彩色照相检查 ①部分采用 CK-45NM 免散瞳眼底照相机 (日本公司 Canon), 拍摄包括视盘和黄斑在内的后极部 50° 视网膜。②部分患者采用 Topcon 50DX (日本 Topcon 公司) 眼底照相机, 拍摄包括视盘和黄斑在内的后极部 50° 视网膜。

1.2.2 FFA 和 ICGA 检查 采用共焦激光扫描眼底血管造影仪 (HRA2, 德国 Heidelberg 公司), 在造影

前患者签署知情同意书, 应用复方托吡卡胺滴眼液散瞳至瞳孔 ≥ 6 mm, 20% 的荧光素钠 3 ml 和 1.25% 吲哚青绿 2 ml 混合液从手背静脉注入, 并同步计时, 行 FFA 和 ICGA 同步造影检查, FFA 早期观察视盘、视网膜血管及黄斑区情况, 晚期观察有无异常渗漏。ICGA 早期观察脉络膜灌注情况, 晚期观察有无异常染料渗漏。晚期 FFA 至少检查到 10 min, ICGA 检查到 30 min。

1.2.3 OCT 检查 ①部分患者采用时域 Stratus OCT (Zeiss 3 代, 德国 Zeiss 公司)。②部分患者采用三维频域 OCT 仪 (日本 Topcon 公司), 以黄斑中心凹为中心将黄斑区视网膜分为 9 个区域进行 2D 和 3D 方位断层扫描, 扫描范围 6 mm×6 mm。③部分患者采用 Spectralis 频域 OCT 仪 (德国 Heidelberg 公司), 采用单线扫描及体积扫描 2 种模式。单线扫描为经中心凹的水平和垂直扫描。体积扫描范围为以黄斑中心凹为中心的 6 mm×6 mm, 轴向分辨率 5 μ m, 水平分辨率 6 μ m。

1.2.4 mfERG 检查 采用德国罗兰公司 RETISCAN 3.20 多焦视网膜电图系统, 在前置放大器内设定 2 条通频带 (10~100 Hz 和 10~300 Hz)。同时记录双眼 61 个刺激单元的 mfERG 波形。

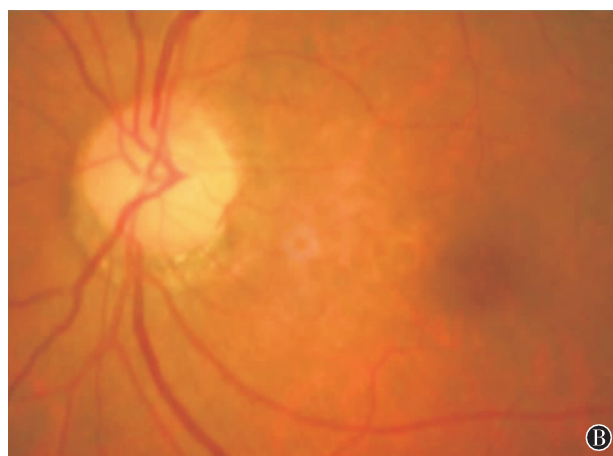
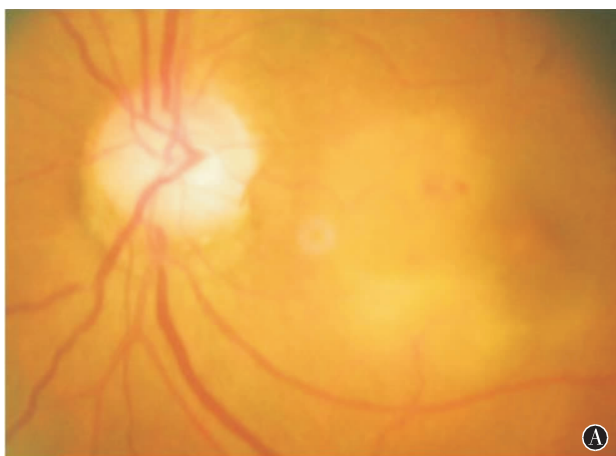
1.2.5 视野检查 采用全自动 OCTOPUS 900 视野计 (瑞士 HAAG-STREIT 公司), 记录 30° 范围内视野的平均光敏感度及平均缺损值。

2 结果

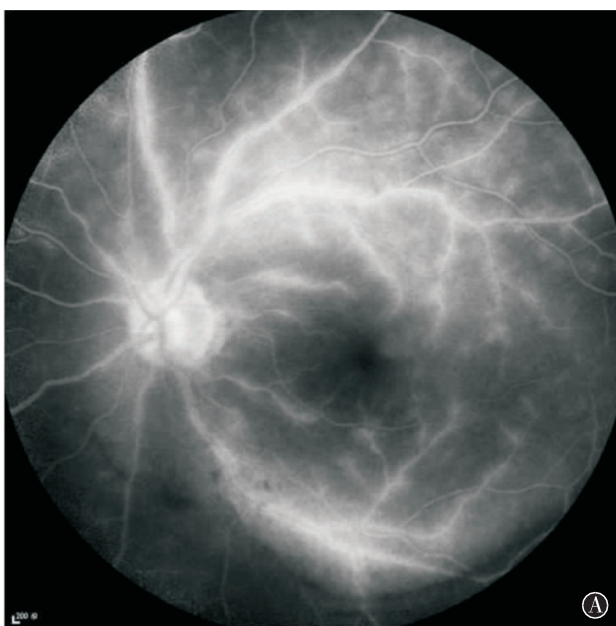
16 例 (25 眼) 临床眼底表现几乎完全一样, 均为黄斑区视网膜深层灰黄色污秽样改变 (见图 1A), 其中 1 例 (2 眼) 伴有点状出血。16 例患者初诊均不是急性黄斑区视神经视网膜病, 7 例为脉络膜视网膜炎, 4 例为葡萄膜炎, 2 例为中心性浆液性脉络膜视网膜炎, 1 例为急性区域性隐匿性外层视网膜炎 (acute zonal occult outer retinopathy, AZOOR),

1例为视盘血管炎,1例为年龄相关性黄斑变性。FFA显示:所有患眼不同程度的黄斑区小血管扩张、渗漏,颞上、下血管弓处静脉主干及分支扩张、渗漏(见图2A),晚期视盘染色(部分患者边界模糊)。ICGA显示不同程度的黄斑区低灌注性弱荧光,中周部散在大小不一斑片状弱荧光(见图2B)。OCT均显示不同程度的黄斑区外层视网膜轻度水肿、增厚,感光细胞内节/外节-脉络膜毛细血管带(inner segment/outer segment-choriocapillary, IS/OS-CC)的局灶性缺失(见图3,图4,图5B、5C),其中6眼伴有黄斑区神经上皮脱离(见图3A)。2例(4眼)患者行mfERG及视野检查,mfERG检查显示双眼后极部各波形振幅均明显降低,以黄斑区为著(见图6A);视野检查示

双眼视野的敏感度弥漫性降低(见图7)。所有患者行梅毒血清学检查,包括快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)、快速血清反应素定量测定以及HIV等相关免疫学(人免疫缺陷病毒抗体测定)检查,结果显示16例梅毒螺旋体抗体测定均为阳性,其中1例同时伴有HIV阳性。10例(14眼)积极接受抗梅毒治疗,随访时间为2周~2年,除1例(2眼)随访时间只有2周视力无明显改善外,其余9例(12眼)视力均有明显好转,其中9眼视力恢复到1.0,眼底表现均明显改善。其中3例在未确诊之前,行全身激素治疗,1周后眼底表现有所改善,视力有所提高,确诊为梅毒性AMNR后,给予积极的抗梅毒治疗的同时继续全身激素治疗,之后的随访视力逐渐恢复至



A,初诊时黄斑区约2 DD大小的灰黄色改变伴有点状出血;B,抗梅毒及全身激素治疗,2年后黄斑区灰黄色病灶消退,可见轻度脱色素改变
图1 66岁男性患者左眼彩色眼底照相



A,FFA晚期相,显示视网膜静脉主干及分支迂曲扩张、渗漏,视盘荧光稍强,但边界清楚;B,ICGA晚期相,显示后极部及中周部散在斑点状弱荧光

图2 54岁男性患者左眼FFA和ICGA照片

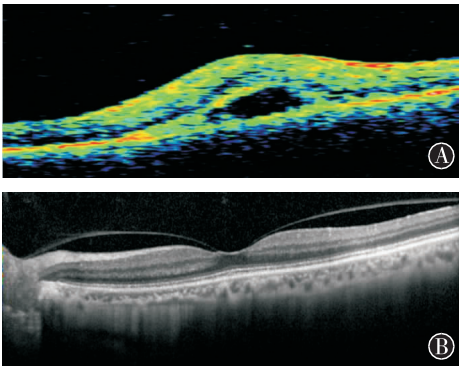


图 3 图 1 患者 OCT 图
A, 初诊时频域 OCT 显示黄斑区外层视网膜水肿、增厚,伴有神经上皮脱离;B,2 年后频域 OCT 显示神经上皮脱离已消退,黄斑区及周围的 IS/OS 连续性恢复,但鼻侧的反射带较颞侧的弱

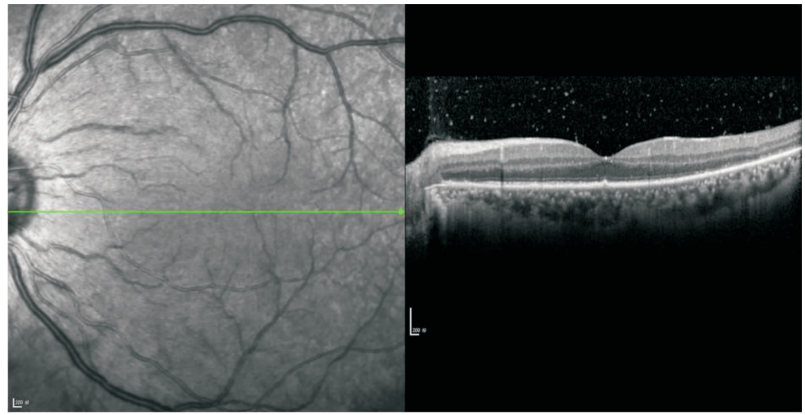


图 4 图 2 患者频域 OCT 显示黄斑区及周围的外层视网膜轻度水肿、增厚,IS/OS 带缺失

图 3 图 1 患者 OCT 图

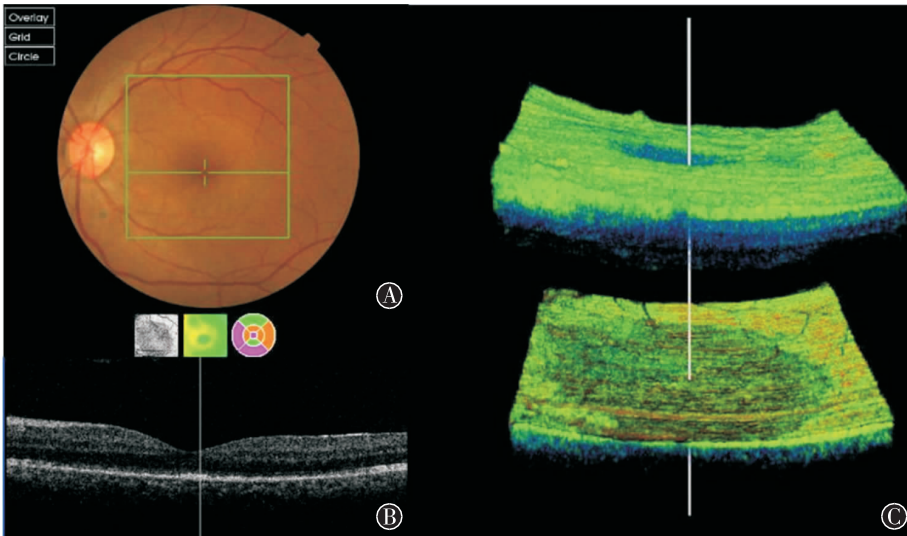


图 5 图 2 患者眼底彩照,二维 OCT 相和三维 OCT 平面立体图像
A,左眼彩色眼底照相:显示黄斑区淡灰色视网膜深层水肿样病变,中心凹反光消失,无出血及渗出(已使用了大剂量的激素治疗 1 周后的表现);B,二维伪彩色和灰度图 OCT 相,显示与 A 图大小一致区域内视细胞的 IS/OS-CC 带大部分消失,色素上皮变窄(色素上皮内侧高反射带消失),但其外侧高反射带规则完整;C,三维 OCT 的平面立体图像,相当于 IS/OS-CC 层面把视网膜分离,下层留下了视细胞外节层和色素上皮层。下方图像显示中央大面积区域的无视细胞外节区(呈现棕黑色,包括中心凹区),此区域与 A 图淡灰色病灶区域基本一致

图 5 图 2 患者眼底彩照,二维 OCT 相和三维 OCT 平面立体图像

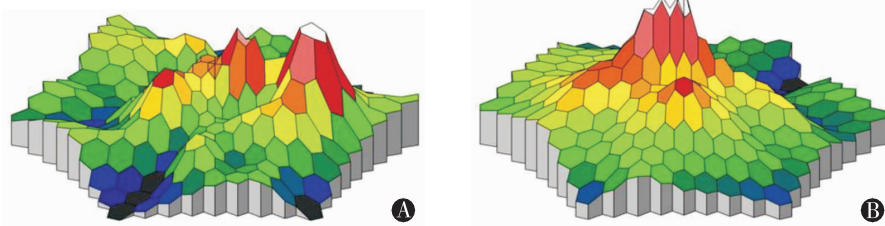


图 6 图 1 患者 mERG 三维伪彩图
A,初诊时黄斑中心凹高峰消失,呈不规则低平和凹陷;B,2 年后中心凹高峰出现,各波形反应基本规则

图 6 图 1 患者 mERG 三维伪彩图

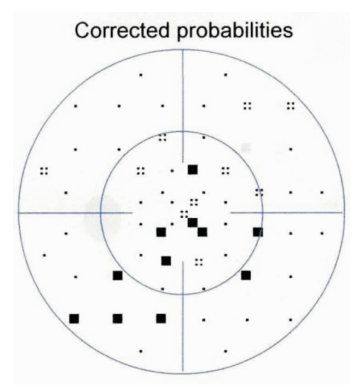


图 7 图 2 患者视野矫正概率图,显示中心及下方散在暗点

基本正常。余 6 例(11 眼)患者建议抗梅毒(皮肤性病科)治疗后失访。

3 讨论

3.1 AMNR 的病变表现和实质

3.1.1 AMNR 的属性 根据 Gass^[4-5]的分类,AMNR 应属于急性区域性外层视网膜病变 (acute zonal outer retinopathy, AZOR)的 I A2d:即临床所见的黄斑区视网膜深层淡灰黄色水肿样病变,血管造影显示外层视网膜和内层脉络膜病变即黄斑区的脉络膜

视网膜病,而伴发或并发的隐匿着的病变是视细胞的受损,这种病变眼底镜和 FFA 也不显示改变;但视野检查可显示相应区域的视野缺损^[6],mfERG 显示与视野缺损区一致的波形异常,三维 OCT 显示相应区域的视细胞 IS/OS-CC 缺损。概括起来 AMNR 是属于 AZOR,可见的眼底病变是 AMNR 的视网膜外层和脉络膜的内层表现,隐匿着的部分是视细胞的病损。前者可用 FFA 和 ICGA 显示出来,后者必须用视野检查、mfERG 和三维 OCT 检查方可得到证实。这种隐匿着的视细胞病变发生机理和病因也不是十分清楚,可能是与某种感染(细菌、真菌、病毒、寄生虫、螺旋体和原虫等)或外伤等有关而诱发机体的一种变态反应的结果。发病机理可能属于非新生物性自家免疫性视网膜病变(nonneoplastic autoimmune retinopathy, npAIR),与癌相关性视网膜病变(cancer-associated retinopathy, CAR)和黑色素瘤相关性视网膜病变(Melanoma-associated retinopathy, MAR)一样均属于自家免疫性视网膜病变(autoimmune retinopathy, AIR)^[7-8]。患者体内可能存在多种视网膜自家抗体的活性,全视网膜视细胞可能会发生变性,但不发生色素沉着。只能通过视野、ERG、mfERG 和三维 OCT 检查发现视细胞的病变。本组患者随访眼底均未见明显色素沉着。临床上常见的疾病如一过性白点综合征、多灶性脉络膜炎、点状内层脉络膜炎、急性隐匿性外层视网膜病变、匍行性脉络膜炎等等,常常伴发这种隐匿的视细胞的损害,只是由于其隐匿性而忽略了相应的检查,或者满足于所见的眼底病变而根本不去做其他检查,因而未被发现。

3.1.2 AMNR 的眼底镜所见和影像学表现特征
眼底镜:绝大部分病例视盘正常,只有极少数病例视盘色稍偏红似充血状。主要表现黄斑区视网膜深层的淡灰或灰黄色的无光泽的似水肿样的改变,病变区不均匀,边缘区更明显些,黄斑中心凹光反射散在或消失(严重病例视力严重减退),一般不伴有视网膜出血或渗出,除非同时伴发视网膜血管炎,可发生视网膜出血和(或)玻璃体出血。

FFA:早期黄斑区点状或小片状强荧光,视网膜静脉主干及分支轻度扩张;晚期表现大片或斑驳状染色,常伴有大小不等、程度不等的视网膜毛细血管的渗漏和视盘染色。表明黄斑区视网膜内、外屏障即色素上皮和视网膜毛细血管屏障功能均有损害。常是双眼不等程度同时或稍有先后发病。

ICGA:黄斑区呈现强(脉络膜毛细血管渗漏)、弱(脉络膜毛细血管无灌注)荧光的斑驳状,弱荧光区

较强荧光区更明显,整个病变范围较眼底彩照显示的范围要大,说明脉络膜毛细血管存在炎症和闭塞。

所以根据眼底镜检查、FFA 和 ICGA 所见,诊断后极部急性脉络膜视网膜病和视神经视网膜病是不成问题的。

OCT:高分辨率的频域 OCT 显示黄斑区外层视网膜不同程度的水肿、增厚,伴有 IS/OS 带的缺失。三维 OCT 中 IS/OS-CC 面的三维立体平面图像也显示视细胞外节的消失。这种改变在 FFA 和 ICGA 中不能显示,这正是 AMNR 所隐匿的病变的实质所在。

3.2 梅毒性脉络膜视网膜炎的特点和发病机制

梅毒是属细胞外致病的慢性传染病,是苍白螺旋体通过性交,经皮肤、黏膜侵入机体,特点是病程长、有潜伏性。1990 年 Gass 等^[9]命名急性梅毒性后极部鳞状脉络膜视网膜炎(acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis),至今仍有较多的文献应用此命名^[10-11]。其实这种命名中一定包含有 AMNR 的实质。梅毒的致病机制有细胞免疫,也有体液免疫。Ⅲ型免疫复合物性变态反应,属非特异性炎症反应,发生局灶性闭塞性动脉内膜炎和血管周围炎,主要表现为淋巴细胞、单核细胞和浆细胞浸润。眼底病变大部分是这非特异性Ⅲ型免疫复合物性闭塞性动脉内膜炎及血管周围炎引起。一旦脉络膜毛细血管炎性闭塞严重,黄斑区常伴发局限性浆液性视网膜脱离,和(或)视网膜毛细血管前小动脉闭塞及程度不等的棉絮斑。从三维及频域 OCT 中发现了隐匿的视细胞 IS/OS 的损伤,与 Grover 等^[6]的报道相一致,也证实了 Gass 等^[4-5]的观点正确性。

目前国内梅毒病例有所增加,值得临床眼科医生注意和警惕,本组 16 例中 2 例是入院常规检查中发现,余 14 例均是在行进一步的检查(如造影、OCT)过程中逐渐认识进而行免疫学检查确诊。本组病例中患者以男性居多,这与 Bos 和 Deutman^[1]报道 83%AMNR 患者为女性有所不同。本组 16 例梅毒性 AMNR 中 9 例是双眼发病,但有轻重和先后差别。机体感染梅毒苍白螺旋体后会产生 2 种抗体,一种是非特异性抗体—抗心脂质(anticardiolipin)抗体,可见于多种疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、银屑病等。另一种是特异性抗体即螺旋体制动抗体,可以长期存在,单纯 RPR 阳性不一定是梅毒感染,TPHA 阳性者表明有梅毒螺旋体感染。临床只有 RPR 和 TPHA 两者均为阳性,才表明有传染性。这是眼科医生在诊断梅毒性眼病时应特别注意的问题。注意梅毒性眼病的同时还一定要警惕艾滋病与

梅毒同时存在,及时做相应的检查,做到早诊断、早治疗。

3.3 经验、视力预后及教训

3.3.1 经验 激素治疗对 AMNR 很有效,且不可缺少。用药后黄斑视网膜深层水肿在 1~2 周内消退,这一点充分说明视网膜脉络膜的反应与免疫复合物性血管炎和血管周围炎有关,因为激素可有效抑制免疫性血管炎症反应。由此也可更进一步说明在有效的驱梅治疗下,在适当时间适量应用激素更有利于病变的消退和视力的恢复。

3.3.2 视力预后 本病大部分视力预后较好。本组中 10 例患者(14 眼)积极接受抗梅毒治疗,随访时间为 2 周至 2 年,除 1 例(2 眼)随访 2 周视力无明显改善外(之后失访),其余 9 例(12 眼)视力均有明显好转,其中 9 只眼视力恢复到 1.0,眼底表现均明显改善最终恢复到正常。有 1 例患者发病初期视力在 0.1 以下,在长达 1 年后复诊时恢复到 1.0,可能与本例病情较重,年龄较高,视细胞的恢复慢而不完善有关。从视细胞的代谢更新角度来分析:人类视细胞终身是单细胞,不可能再生。但只要视细胞内节不受损伤,外节是可以代谢更新的。外节膜盘从外节基底形成到外节末端脱落一般为 9~13 d(周边部外节短,时间短,黄斑部外节长时间长)^[12]。但是实际病例可能影响因素较多,不能以这种方式计算,来了解视力的恢复过程。其中 1 例患者随访 2 年,尽管视力维持在 1.0,但实际上 OCT 显示视细胞外节恢复极不满意,尤其是在黄斑下方区域,这也说明 AMNR 的视细胞损伤可能同时发生在内外节,因内节损伤后视细胞就不可能存活。这从 mfERG 得到了更明确的支持。

3.3.3 教训 梅毒检查在眼病检查中的必要性:过去梅毒病例近乎不存在,近 10 年此类病例逐渐增加,临床医生对此类病例认识不足,经常是先用激素治疗,遇到有病情反复后再做梅毒的检查而得出正确诊断。因此,建议临床医生遇到一些特殊病例尤其

像 AMNR、视网膜血管炎、葡萄膜炎以及不明原因的脉络膜视网膜病变等,都应进行相应的检查,排除梅毒、HIV 或其他特殊感染性疾病。先确诊后行驱梅等病因治疗,再行适当的激素配合治疗,更有利于病情的恢复。

参考文献:

- [1] Bos PJ, Deutman AF. Acute macular neuroretinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1975, 80:573-584.
- [2] Turbeville SD, Cowan LD, Gass JD. Acute macular neuroretinopathy: a review of the literature[J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48:1-11.
- [3] Makino S, Tampo H. Acute macular neuroretinopathy in a 15-year-old boy: optical coherence tomography and visual acuity findings[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2014, 8, 5:11-15.
- [4] Gass JD, Agarwal A, Scott IU. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134:329-339.
- [5] Gass JD. The acute zonal outer retinopathies[J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130:655-657.
- [6] Grover S, Brar VS, Murthy RK, et al. Infrared imaging and spectral-domain optical coherence tomography findings correlate with microperimetry in acute macular neuroretinopathy: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5:536.
- [7] Heckenlively JR, Ferreyra HA. Autoimmune retinopathy: a review and summary[J]. *Semin Immunopathol*, 2008, 30:127-134.
- [8] Mantel I, Ramchand KV, Holder GE, et al. Macular and retinal dysfunction of unknown origin in adults with normal fundi: Evidence for an autoimmune pathophysiology[J]. *Exp Mol Pathol*, 2008, 84:90-101.
- [9] Gass JD, Branunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis[J]. *Ophthalmology*, 1990, 97:1288-1297.
- [10] Yoo C, Kim SK, Huh K, et al. Atypical acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2009, 23:108-111.
- [11] Joseph A, Rogers S, Browning A, et al. Syphilitic acute posterior placoid chorioretinitis in nonimmuno-compromised patients[J]. *Eye*, 2007, 21:1114-1119.
- [12] 孙心铨, 吴乐正. 关于外层视网膜的研究近况[M]//申尊茂, 李子良. 眼科进展. 哈尔滨:黑龙江科技出版社出版, 1986:7-32.

(收稿日期:2013-11-29)

(本文编辑:季魏红,毛文明)