

急性区域性隐匿性外层视网膜病变的研究进展

殷路 综述 马翔 审校

【摘要】 急性区域性隐匿性外层视网膜病变(AZOOR)是一种少见的、视网膜外层功能障碍性疾病。AZOOR好发于年轻女性,多表现为急性起病,早期眼底通常未见特异性改变,多出现1个或多个区域视野缺损和闪光感,多数患者随后出现视网膜色素上皮的萎缩及色素沉着,且经常出现视网膜电图(ERG)异常和视野的缺损,光学相干断层扫描(OCT)可显示内段(IS)/外段(OS)区域性异常改变与视野缺损区位置相对应,同时视野缺损的形态及位置与多焦视网膜电图(mfERG)所示视网膜振幅密度降低区域相吻合。部分患者视功能可以发生永久性损害。眼底检查、mfERG、眼底血管造影(FA)、吲哚青绿血管造影(ICGA)、眼底自发荧光(AF)以及频域OCT等多种影像方法综合分析和研究对于AZOOR的确诊有重要意义。以往对AZOOR认识不足,经常被误诊或漏诊。为了提高眼科医师对AZOOR的认识,就AZOOR的定义、病因、流行病学特征、临床表现、分类、诊断、鉴别诊断、治疗及预后方面的研究进展进行综述。

【关键词】 急性区域性隐匿性外层视网膜病变; 视网膜疾病; 闪光感; 暗点

Current research of acute zonal occult outer retinopathy Yin Lu, Ma Xiang. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Yin Lu, Email: yinlu06@163.com

【Abstract】 Acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR) is a relatively rare ocular disease that is characterized by the rapid loss of one or more zones of outer retinal function. AZOOR usually occurs in young women. AZOOR patients typically present with the sudden onset of photopsia and acute scotomas related to loss of sectors of outer retinal function. Early in the course of AZOOR, funduscopic appearance was often normal; however, most patients developed zones of retinal pigment epithelial atrophy or pigment clumping over time. Changes in electroretinogram (ERG) and persistent visual field defects were usually observed. Optical coherence tomography (OCT) showed that inner segment (IS)/outer segment (OS) regional abnormal changes corresponding to the visual field defect location area, at the same time the morphology and position of the visual field defect and multifocal electroretinogram (mfERG) shown in retinal amplitude density decreased regions coincide. The visual function of some patients can permanently damage. Fundus examination, mfERG and fluorescein angiography (FA), indocyanine green angiography (ICGA), autofluorescence (AF) and frequency domain OCT imaging techniques has an important significance for the diagnosis of AZOOR. Ever since the lack of understanding, AZOOR is often missed or misdiagnosed. In order to improve the understanding of the disease, this paper reviewed the definition, etiology, the epidemiological characteristics, clinical manifestation, classification, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of AZOOR.

【Key words】 Acute zonal occult outer retinopathy; Retinal diseases; Photopsia; Scotomas

急性区域性隐匿性外层视网膜病变(acute zonal occult outer retinopathy, AZOOR)由 Gass 于 1992 年在荷兰眼科学会首次报道^[1]。Gass 等^[2]于 2002 年对 51 例 AZOOR 症候群患者进行 3 年以上的随访中,发现该病好发于年轻女性,早期眼底通常未见特异性改变,多数患者随后出现视网膜色素上皮的萎缩以及色素沉着,且经常出现视网膜电图(electroretinogram,

ERG)异常和视野缺损。就 AZOOR 症候群的定义、病因、流行病学特征、临床表现、临床分类、诊断和鉴别诊断以及治疗等进行综述。

1 AZOOR 的定义

AZOOR 是一组由于急性视网膜外层功能障碍而出现 1 个或多个区域视野缺损的症候群,其发病机制尚不完全清楚,多表现为急性起病、累及单眼或双眼、局部光感受器特异性受累,有单个或多个视野缺损,可伴闪光感、眼底无异常或轻微异常、

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.07.022

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院眼科

通信作者:殷路,Email:yinlu06@163.com

电生理检查异常^[1-2]。

2 AZOOR 的病因

AZOOR 的病因和发病机制尚不明确,目前学术界存在 2 种假说。Jampol 等^[3]提出“自身免疫/炎症性遗传假说”,认为 AZOOR 症候群中的每种疾病都是一个独立的临床整体。该假说前提是特定的 MHC 和非 MHC 基因使个体有患自身免疫性疾病的倾向,且任何疾病的表现都来自于这些基因与其他基因及环境因素之间的相互作用,所以易感个体可罹患多种自身免疫疾病,而这些自身免疫疾病也可以共同作用于同一器官,例如眼。因此,AZOOR 患者可罹患白点综合征及其他各种系统性自身免疫疾病。Gass^[4]提出“视网膜感光细胞的原发性感染假说”,认为病毒等微生物感染了视盘和锯齿缘附近的感光细胞,这些区域神经上皮层的缺失使感光细胞暴露,容易遭到致病微生物的侵袭。AZOOR 好发于近视人群的原因是近视患者眼球增大且视神经斜行插入巩膜使得眼球更易受病毒侵袭,被感染的感光细胞引起免疫变态反应进而引发 AZOOR。该理论可以解释为何相对性传入性瞳孔阻滞以及视野缺损的区域主要发生在生理盲点和周边部。Gass^[4]认为这一机制是包括一过性多发性白点综合征、点状内层脉络膜病变、多灶性脉络膜炎及急性黄斑神经视网膜病变在内的整个 AZOOR 症候群的发病基础。Gass 等^[2]在 51 例患者中发现 1 例发病前刚接受了乙肝疫苗的注射,1 例发病前 2 d 接受了结核菌素试验,1 例发病前有蚊虫叮咬病史。有学者在 6 例 AZOOR 患者体内发现念珠菌抗体,为该假说提供了佐证^[5]。也有学者对 AZOOR 症候群患者进行抗病毒治疗获得了良好疗效^[6],不过目前还缺乏统计学支持。

国外已有长期随访的研究证实,脉络膜萎缩可使 AZOOR 患眼视功能严重受损^[7]。研究发现 AZOOR 患眼视功能可随着脉络膜血液流速的增加而恢复,推测脉络膜血液循环的损害可能与该疾病的发病机制有关^[8]。

3 AZOOR 的流行病学特点

AZOOR 的发病人群中白人占 89%,亚洲人占 7%,西班牙人占 5%,在亚洲集中在日本^[9]。AZOOR 好发于年轻女性^[10],女性约占 3/4,男性约占 1/4,平均发病年龄 36 岁^[2,9]。AZOOR 患者中近视者多见^[10]。28% 的 AZOOR 患者伴有自身免疫性疾病,6% 的 AZOOR 患者存在多发性自身免疫疾病家族史,尚未发现 AZOOR 家族史表现^[2]。

AZOOR 多单眼发病,可累及双眼,可复发。单眼发病者约占 61%,双眼发病者约占 39%,而随访发现 76% 患者出现双眼发病,且男性更易双眼发病^[2]。AZOOR 复发患者约占 1/3,并可多次复发,有报道 16 例患者共复发 32 次^[2]。

4 AZOOR 的临床特点

AZOOR 的临床表现主要为突发的视野暗点、缺损、视物发白、视物模糊和闪光感,绝大部分患者发病初期的主诉是与闪光感相关联的突发的视野暗点^[9,11],约 20% 患者存在病毒感染

样前驱症状^[2]。AZOOR 患者的视力损害通常比较小,中心视力一般很少受到影响。超过 45% 的 AZOOR 患者发病初期的视力为 20/20,仅 5% 的患者视力低于 20/200,大多数 AZOOR 患者预后的视力都在 20/20^[9]。约 21% 的 AZOOR 患者会出现相对性传入性瞳孔障碍,76% 的患者眼底检查无特异性改变,12% 的患者随访期间可出现视网膜色素变性样色素沉着或脱色素改变,11% 的患者眼底检查发现白色环形改变^[9]。

视野缺损是 AZOOR 患者的特征性体征之一^[9],急性出现 1 个或多个区域的视野缺损,常累及颞侧视野,包括生理盲点,一般不影响中央视野,少部分患者累及全视野^[2]。所有 AZOOR 患者都表现 1 个或多个区域的视野缺损,75% 的患者生理盲点的视野缺损或生理盲点扩大,7% 的患者周边视野盲点的扩大,7% 的患者环状盲点扩大^[9]。AZOOR 患者在 6 个月随访期内,视野稳定者占 72%,继续发展者占 4%,改善者占 12%^[2]。ERG 可较敏感地反映出 AZOOR 患者视网膜的功能改变,且 ERG 的异常程度与视野损伤范围有关^[2]。闪光视网膜电图(flash electroretinogram, F-ERG)敏感性仍不如多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)^[2],mfERG 能更敏感地显示局部或区域性视网膜功能的异常,并清晰显示出病变的位置、范围和程度。AZOOR 患眼在光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果显示内段(inner segment, IS)/外段(outer segment, OS)区域性异常改变与视野缺损区位置相对应,同时视野缺损的形态及位置与 mfERG 所示视网膜振幅密度降低区域相吻合,形成了“OCT 区域性异常”、“视野缺损”及“视网膜振幅密度降低”三者相互对应关系,这是 AZOOR 典型的临床特征^[12]。根据明适应和暗适应检查可将 AZOOR 患者分成两类^[13]:A 类为视锥细胞和视杆细胞均严重受损,明适应与暗适应结果相似,外核层萎缩,OCT 显示 IS/OS 层中断;B 类为仅反映出视锥细胞的部分特异性损害,明适应视野暗点明显比暗适应多,OCT 显示 IS/OS 层连续。AZOOR 主要累及光感受器细胞层,OCT 表现为 IS/OS 光带中断、缺失和毛糙^[10]。OCT 检查结果显示 IS/OS 高反射条带异常,表示视网膜光感受器损伤^[14]。AZOOR 视功能的损害与视网膜感光细胞层结构异常有关,感光细胞的损伤和 OCT 表现出的 IS/OS 高反射条带的中断可能是 AZOOR 的原发病变^[15]。频域 OCT 研究发现 AZOOR 视网膜损害多位于外层,其中视锥细胞外节尖端层损害最为显著;患者均有不同程度的外界膜层至视网膜色素上皮层变薄,可能是患者视力下降的主要原因^[16]。在 OCT 随访观察中,AZOOR 的恢复过程表现为随着时间的延长 IS/OS 层局限性缺损开始减少并变得毛糙、IS/OS 层变薄和毛糙、再由毛糙进而痊愈的动态过程^[17]。

眼底自发荧光(autofluorescence, AF)和吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查对 AZOOR 的诊断有积极意义^[18]。AZOOR 患者行 ICGA 检查时最常见的异常表现是病灶区域低荧光的改变,可能与脉络膜毛细血管萎缩或炎症所致脉络膜血管壁增厚有关^[14]。在 AF 检查中,AZOOR 患者表现为分布于视盘周围、周边或后极部视网膜的异常荧光,多为低的自发荧光或粗颗粒状高低混合荧光,低荧光区域提示视

网膜色素上皮细胞的减少或功能的破坏,而高荧光区域通常提示脂褐素的异常堆积。

5 AZOOR 的临床分型

目前国际上对于 AZOOR 的分类尚无统一标准。Gass^[1]认为 AZOOR 可能是某类疾病谱中一部分,该类疾病还包括一过性多发性白点综合征、急性特发性生理盲点扩大综合征、急性黄斑神经视网膜病变、假-拟眼组织细胞质菌病、点状内层脉络膜病变、多灶性脉络膜炎和全葡萄膜炎等。Gass 将 AZOOR 分为 I 型和 II 型, I 型眼底无局部病灶, II 型眼底有局部病灶。AZOOR II 型分为 A、B、C、D4 种, A 为多发性一过性白点综合征, B 为假-拟眼组织细胞质菌病, C 为急性黄斑神经视网膜病变, D 为色素上皮地图样萎缩。

Gass 等^[2]又根据 AZOOR 患者急性发病时眼底和眼底血管造影 (fluorescence angiography, FA) 表现分为 2 类, I 类为光感受器的原发损害, II 类为同时有光感受器和 BPB 的损害。AZOOR I 类患者根据是否存在相对应的眼底表现分为 I-A 和 I-B, I-A 患者眼底外观正常; I-B 患者有视野缺损相对应的眼底变白,但 FA 正常。AZOOR I 类患者在发病后数月或数年部分患者可出现 RPE 的继发改变, II 类患者明显出现与视野缺损对应的 1 个或多个区域性改变,如明显的视网膜色素上皮改变和黄白色的环状改变。

6 AZOOR 的诊断和鉴别诊断

AZOOR 的诊断主要依据一系列症状和临床检查,首先应详细询问病史,具有闪光感、眼前暗点、视野缺损、视力下降等是该症候群常见的临床症状;其次,适合的视网膜形态学与功能学检查方法对 AZOOR 诊断尤为关键^[8]。AZOOR 患者通常会出现 mfERG 振幅降低和 OCT 上视网膜外层损害,是此病诊断的重要依据^[9,14]。早期眼底改变轻微或无改变,后期可有色素沉着或脱色素改变,伴有视野缺损,存在视网膜外层功能障碍。频域 OCT 具有高分辨率、安全和可重复的优点,可对 AZOOR 进行形态学观察,故 OCT 可作为 AZOOR 诊断的金标准之一^[17]。因此,应该采用包括眼底检查、ICGA、AF 以及频域 OCT 等多影像方法综合分析才能确诊 AZOOR^[11]。

AZOOR I 型需与青光眼、视神经炎、葡萄膜炎及颅内疾病等鉴别^[19]。AZOOR I 型与开角型青光眼的主要区别在于前者眼压正常,视盘生理凹陷无扩大;FA 检查显示色素上皮脱失,ERG 结果异常等。AZOOR I 型与葡萄膜炎的区别在于葡萄膜炎无闪光感,无典型视野改变,FA 结果有助于鉴别。AZOOR 还需要通过 CT、MRI 或者脑电图的特征与颅内疾病鉴别。AZOOR I 型好发于女性,眼底及 FA 较少有异常表现,近半数患者存在相对性传入性瞳孔障碍,视觉诱发电位异常及视觉症状表现为急性视功能损伤等,这些临床特征均与球后视神经炎表现相同,因此极易误诊。

AZOOR II 型需要与鸟枪弹样视网膜病变、拟眼组织细胞质菌病、急性后极部多灶性鳞状色素上皮病变、白点状视网膜变性、Bechet 病等相鉴别^[19],根据典型的视野、ERG 和 FA、眼

底特征、性别、病史及随访过程中的眼底改变等可帮助与其他眼底斑点疾病区别。

7 AZOOR 的治疗及预后

由于缺乏多中心、大样本研究,目前 AZOOR 尚无明确的治疗方法,多主张采用系统的糖皮质激素治疗^[9]。中国学者对 30 例 32 眼 AZOOR 患者随访 3 个月后发现,球后注射曲安奈德治疗组的疗效明显优于非糖皮质激素治疗组,差异有统计学意义^[17]。日本学者给 1 例视力严重下降的 AZOOR 患者应用糖皮质激素冲击疗法后患者视功能明显改善,但该疗法目前尚无统计学支持^[12]。国外报道利用环磷酰胺联合血浆置换疗法及甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和霉酚酸酯等联合糖皮质激素治疗 AZOOR 均取得了一定疗效^[20-22]。也有报道通过口服伐昔洛韦抗病毒治疗使 AZOOR 患者视力和视野得到显著改善,但目前尚无统计学支持^[6]。

部分 AZOOR 患者治疗后可完全恢复,部分患者残留区域性光感受器的功能障碍,视细胞严重受损不能恢复,甚至可能继发脉络膜新生血管致视力不佳^[17],但大部分患者预后较好。39% 的 AZOOR 患者预后视力达到 20/20,29% 视力为 20/25 ~ 20/40,仅 10% 的患者视力低于 4/200,部分患者由于周边视野损害出现法定盲,男性视力预后通常好于女性^[2]。

8 小结

AZOOR 病因尚不明确,表现为 1 个或多个区域的急性视网膜外层功能障碍,并出现与之相对应闪光感的一组疾病。患者中央视力通常不受影响,几乎均出现 ERG 和视野的损害,这些异常通常不会持续超过 6 个月^[9],早期眼底检查通常无特异性改变,但多数患者随后出现视网膜色素上皮萎缩及色素沉着。AZOOR 有一定的自限性^[14],但部分患者仍发生永久性视功能损害,严重影响生活质量。目前对该疾病尚缺乏多中心、大样本和长期的研究资料,缺乏完全有效的治疗手段,但是相信经过不懈努力,在不久的将来对 AZOOR 的研究必将有进一步的突破。

参考文献

- [1] Gass JD. Acute zonal occult outer retinopathy. Donders lecture: The Netherlands Ophthalmology Society, Maastricht, Holland, June 19, 1992 [J]. J Clin Neuro Ophthalmol, 1993, 13(2): 79-97.
- [2] Gass JD, Agarwal A, Scott IU. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study [J]. Am J Ophthalmol, 2002, 134(4): 329-339.
- [3] Jampol LM, Becker KG. White spot syndromes of the retina: a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease [J]. Am J Ophthalmol, 2003, 135(3): 376-379.
- [4] Gass JD. Are acute zonal occult outer retinopathy and the white spot syndromes (AZOOR complex) specific autoimmune diseases? [J]. Am J Ophthalmol, 2003, 135(3): 380-381.
- [5] Pisa D, Ramos M, Garcia P, et al. Fungal infection in patients with serpiginous choroiditis or acute zonal occult outer retinopathy [J]. J Clin

- Microbiol, 2008, 46(1) : 130-135. doi:10.1128/JCM.02605-06.
- [6] Mahajan VB, Stone EM. Patients with an acute zonal occult outer retinopathy-like illness rapidly improve with valacyclovir treatment[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(4) : 511-518. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.024.
- [7] Hoang QV, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi LA. Long-term follow-up of acute zonal occult outer retinopathy[J]. Retina, 2013, 33(7) : 1325-1327. doi:10.1097/IAE.0b013e318286cc57.
- [8] Saito M, Saito W, Hashimoto Y, et al. Correlation between decreased choroidal blood flow velocity and the pathogenesis of acute zonal occult outer retinopathy[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2014, 42(2) : 139-150. doi:10.1111/ceo.12143.
- [9] Monson DM, Smith JR. Acute zonal occult outer retinopathy[J]. Surv Ophthalmol, 2011, 56(1) : 23-35. doi:10.1016/j.survophthal.2010.07.004.
- [10] 陈倩, 常青, 王文吉, 等. 18 例急性区域性隐匿性外层视网膜病变的临床分析[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28(4) : 363-367. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.012.
- [11] Mrejen S, Khan S, Gallego-Pinazo R, et al. Acute zonal occult outer retinopathy: A classification based on multimodal imaging[J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(9) : 1089-1098. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1683.
- [12] Kitakawa T, Hayashi, Takashina H, et al. Improvement of central visual function following steroid pulse therapy in acute zonal occult outer retinopathy[J]. Doc Ophthalmol, 2012, 124(3) : 249-254. doi:10.1007/s10633-012-9318-1.
- [13] Kuniyoshi K, Sakuramoto H, Nakao Y, et al. Two types of acute zonal occult outer retinopathy differentiated by dark-and light-adapted perimetry[J]. Jpn J Ophthalmol, 2014, 58(2) : 177-187. doi:10.1007/s10384-013-0297-x.
- [14] 陈菲, 姜利斌, 闫伟玉, 等. 误诊为视神经疾病的急性区域性隐匿性外层视网膜病变患者的临床分析[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(6) : 495-499. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.04.012.
- [15] Wakazono T, Ooto S, Hangai M, et al. Photoreceptor outer segment abnormalities and retinal sensitivity in acute zonal occult outer retinopathy[J]. Retina, 2013, 33(3) : 642-648. doi:10.1097/IAE.0b013e3182671104.
- [16] 刘广峰, 顾铮, 范颖, 等. 急性区域性隐匿性外层视网膜病变频域光学相干断层扫描图像的特征分析[J]. 眼科新进展, 2014, 34(2) : 147-150.
- [17] 熊勇群, 杨继红, 谢莉莎, 等. 急性区域性隐匿性外层视网膜病变特征及疗效分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(6) : 738-741. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2014.06.018.
- [18] Fujiwara T, Imamura Y, Giovanazzo VJ, et al. Fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in acute zonal oeuuh outer retinopathy[J]. Retina, 2010, 30(8) : 1206-1216. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e097f0.
- [19] 宋宗明, 盛艳娟, 陈青山, 等. 急性区域性隐匿性外层视网膜病变的诊断和鉴别诊断[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(8) : 717-723. doi:10.3760/j.issn.0412-4081.2006.08.010.
- [20] Tang J, Stevens RA, Okada AA, et al. Association of antiretinal antibodies in acute annular outer retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(1) : 130-132. doi:10.1001/archophthalmol.2007.5.
- [21] Spaide RF, Koizumi H, Freund KB. Photoreceptor outer segment abnormalities as a cause of blind spot enlargement in acute zonal occult outer retinopathy-complex diseases[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146(1) : 111-120. doi:10.1016/j.ajo.2008.02.027.
- [22] Fine HF, Spaide RF, Ryan EH. Acute zonal occult outer retinopathy in patients with multiple evanescent white dot syndrome[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(1) : 66-70. doi:10.1001/archophthalmol.2008.530.

(收稿日期:2015-03-02)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

消息

第一届全国干眼学术会议征文通知

“第一届全国干眼学术会议(The 1st Chinese Dry Eye Congress)”定于2015年11月28-29日在厦门召开。大会由亚洲干眼协会中国分会主办,厦门大学医学院眼科研究所 厦门大学附属厦门眼科中心和北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所承办。本届大会主题为“关注干眼,规范诊疗”,大会名誉主席谢立信院士、大会主席刘祖国教授和孙旭光教授诚邀国内外知名干眼专家进行重要发言,欢迎关注干眼诊治的眼科同道参加。参会者授予国家级继续教育项目一类学分3分。

大会语言为中文和英文,会议主要内容包括干眼相关的临床及基础研究。会议设置专题讲座、病例讨论,热点争论等板块,就干眼相关的临床治疗和基础研究问题进行热烈讨论。组委会诚挚邀请您踊跃投稿并参加会议,现将相关事宜通知如下:

征文要求:提供800字左右的摘要,包括研究的目的、方法、结果和结论。请注明文题、作者单位、邮编、姓名等信息。论文要求未在国内公开发行的刊物上发表,文责自负,概不退稿。

投稿方式:请登录大会网站 www.ganyannet.com 在线投稿

投稿截止日期:2015年10月1日

联系人:黄彩虹 梁凌毅

联系邮箱:ganyannet@hotmail.com

联系电话:0592-6019161

(亚洲干眼协会中国分会)