

眼底自发荧光联合频域 OCT 对 Stargardt 病病理改变的临床观察

傅 征, 龚颂建

基金项目:2009年福建省卫生厅青年科研项目(No. 2009-02-92)

作者单位:(361000)中国福建省厦门市,厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介:傅征,本科,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:龚颂建,本科,副主任医师,研究方向:眼底病. loyalgg@163.com

收稿日期:2013-09-30 修回日期:2013-12-16

Clinical observation of pathological changes of Stargardt disease by fundus autofluorescence with spectral domain optical coherence tomography

Zheng Fu, Song-Jian Gong

Foundation item: Youth Scientific Research Project of Health Bureau of Fujian, in 2009 (No. 2009-02-92)

Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Correspondence to: Song - Jian Gong. Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China. loyalgg@163.com

Received:2013-09-30 Accepted:2013-12-16

Abstract

• **AIM:** To analyze clinical features of Stargardt disease by fundus autofluorescence (FAF) and observe microstructural changes of the retina by frequency-domain optical coherence tomography (Spectralis OCT) to explore the clinical value of combined FAF and OCT in diagnosis of Stargardt's disease.

• **METHODS:** Non-interventional observation study. Confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg, Germany Company) was applied on 9 patients (18 eyes) with Stargardt disease for blue autofluorescence (BL-FAF, excitation 488nm, filter > 500nm), Spectralis OCT examination, fundus photography, mfERG examination and fundus fluorescein angiography (FFA) examination. Seven cases also received indocyanine green angiography (ICGA) inspection. The study analyzed distribution characteristics of Stargardt's disease under FAF examination and microstructural changes of the retina under Spectralis OCT.

• **RESULTS:** The BL-FAF of the oval macular lesions presented low fluorescence and visible edge demonstrated varying thickness and strong fluorescence. OCT showed retinal pigment epithelial lesions (RPE),

photoreceptors (PR) atrophy and neurosensory meager. Under FFA examination, scattered point-like fluorescence could be seen in the early stage, and macular atrophy tumor size appears consistent with the bull's-eye fluorescence could be seen in the late stage. The disease demonstrated choriocapillaris atrophy in the late stage under ICGA examination. New vessels could be seen in rare cases.

• **CONCLUSION:** FAF with Spectralis OCT and mf-ERG is an effective non-invasive examination methods for diagnosis of Stargardt disease. Changes of its clinical characteristics might suggest degeneration of both RPE and PR and various pathological and physiological changes of lipofuscin.

• **KEYWORDS:** Stargardt disease; fluorescein; spontaneity; optical coherence tomography; multifocal electroretinograms; fundus fluorescein angiography

Citation: Fu Z, Gong SJ. Clinical observation of pathological changes of Stargardt disease by fundus autofluorescence with spectral domain optical coherence tomography. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(1):118-121

摘要

目的:分析 Stargardt 病中眼底自发荧光 (FAF) 的临床特征,应用频域光学相干断层扫描 (Spectralis OCT) 观察相应的视网膜微结构改变,进一步探讨两者联合应用在 Stargardt 病诊断中的价值。

方法:非干预性、观察性研究。应用激光共焦扫描检眼镜 (德国 Heidelberg 公司) 对 Stargardt 病患者 9 例 18 眼进行蓝光自发荧光 (BL-FAF, 激发光 488nm, 滤光片 >500nm)、Spectralis OCT 检查、眼底照相、mfERG 检查及荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查,其中 7 例同时接受了吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检查;分析 Stargardt 病 FAF 分布特征及 Spectralis OCT 所示视网膜微结构的对应改变。

结果:黄斑部椭圆形病变区域呈现 BL-FAF 均为低荧光,活动期病例可见边缘厚薄不一的强荧光。OCT 显示病变区视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 和光感受器 (photoreceptors, PR) 萎缩,神经上皮层菲薄。FFA 早期可出现散在的点状透见荧光,晚期黄斑部出现与萎缩灶大小相符的牛眼状透见荧光;病变晚期 ICGA 表现为脉络膜毛细血管萎缩,个别病例可见新生血管。

结论:眼底自发荧光联合 Spectralis OCT 及 mf-ERG 是诊断 Stargardt 病十分有用的非侵入性检查手段,其特征性改变提示病变存在 RPE 及 PR 的共同退化,同时也揭示脂褐素这种荧光性物质不同的病理生理变化。

关键词: Stargardt 病; 荧光素; 自发性; 光学相干断层扫描; 多焦视网膜电图; 荧光素血管造影

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.36

引用: 傅征, 龚颂建. 眼底自发荧光联合频域 OCT 对 Stargardt 病病理改变的临床观察. 国际眼科杂志 2014;14(1):118-121

0 引言

Stargardt 病是一类累及眼底后极部, 以早发细胞变性、终至细胞死亡为特征的遗传性眼底病。因由 Stargardt 在 1909 年首先报道而命名^[1], 其群体患病率为 1/10 000^[2]。双眼呈对称性, 首发症状为中心视力下降且不能矫正, 多在 7~12 岁出现, 呈快速同步进展, 最终视力多在 0.1 或以下。本病初期, 眼底可以完全属于正常范围, 以后出现进行性的萎缩病灶改变, 表现为椭圆形, 视网膜呈青灰色或金箔样反光。随着病程的发展, 黄斑区大量色素聚集呈不规则的团块状, 典型者呈现牛眼状外观, 严重患者的眼底黄斑区有时尚可出现脉络膜血管。

目前国内外报道分别应用眼底自发荧光和 OCT 观察 Stargardt 病。本研究联合应用眼底自发荧光和 OCT 观察黄斑区视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 和光感受器 (photoreceptors, PR) 的微结构改变, 对应 mf-ERG 的结果, 深入研究 Stargardt 病的病理改变。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2010-01/2013-05 在我院诊断为 Stargardt 病的病例 9 例 18 眼。男 5 例, 女 4 例, 年龄 17~48 (平均 29.5) 岁。病程 5~23 (平均 10) a。

1.2 方法 非干预性、观察性研究。应用激光共焦扫描检眼镜 (德国 Heidelberg 公司) 对全部患眼进行蓝光自发荧光 (blue light fundus autofluorescence, BL-FAF, 激光发光 488nm, 滤光片, 500nm) 检查、Spectralis OCT (德国 Heidelberg 公司) 成像及荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA, 继发光 488nm, 滤光片, 500nm) 检查, 其中 4 例 8 眼同时接受了吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检查; 应用罗兰电生理仪 (德国 Roland 公司) 对 4 例 8 眼患者进行 mf-ERG 检查; 记录 9 例 18 眼患者的眼底照相情况。

2 结果

患者的临床资料, 见表 1。

2.1 正常眼底黄斑区自发荧光表现 黄斑中心凹部 AF 呈现相对的低荧光, 视盘和血管呈现边界清晰的低自发荧光, 见图 1。

2.2 Stargardt 病的 BL-FAF 荧光特征 Stargardt 病的 BL-FAF 呈现低荧光。随着病程发展逐渐加重。中心病灶的边界可见宽窄不同的环形高荧光带。部分病例在低荧光的中心病灶中可见相对的高荧光, 见图 2~9。

2.3 Stargardt 病的 Spectralis OCT 特征 为不同程度的黄斑区神经上皮层变薄, IS/OS 光带靠近中心凹处逐渐减弱, 直至中断消失, 外核层 (ONL) 逐渐变薄, 中心凹感光细胞外节萎缩, 厚度显著变薄, RPE 层不同程度萎缩, 厚薄不均, 反射明显减弱, 见图 10, 11。

3 讨论

3.1 眼底自发荧光 眼底自发荧光是眼底组织中含有的荧光性物质在一定波长激发光地作用下所产生的一种现

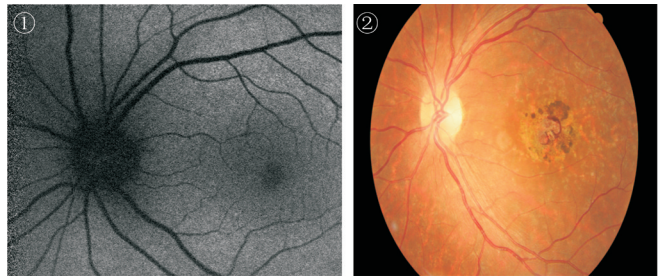


图 1 正常眼底黄斑区自发荧光表现。

图 2 病例 6 Stargardt 病的眼底彩照显示黄斑部牛眼状 RPE 变性区, 可见陈旧性出血灶。

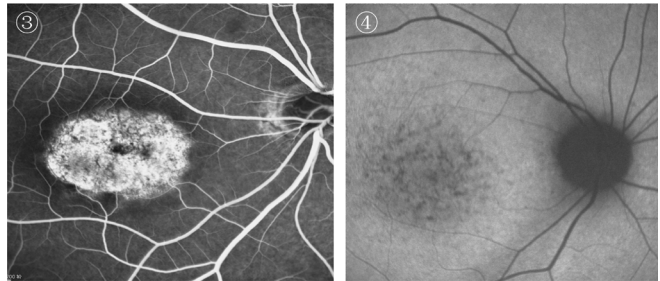


图 3 病例 7 Stargardt 病造影期黄斑区窗样透见荧光 (萎缩灶)。

图 4 病例 1 中 BL-FAF 显示早期黄斑区已经出现点状的低荧光。

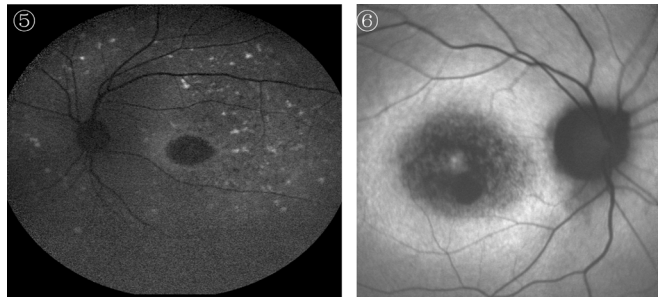


图 5 病例 2 中 BL-FAF 提示病变发展期。

图 6 病例 4 中 BL-FAF 提示病变发展期, 可见高荧光斑 (新生血管)。

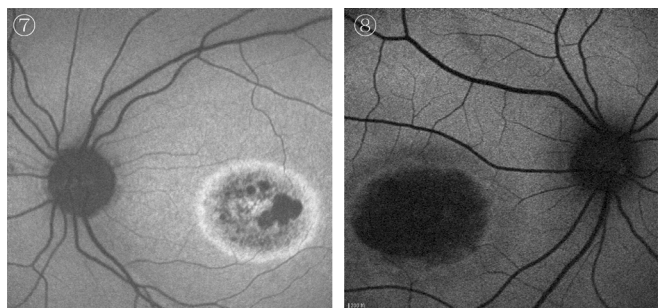


图 7 病例 6 中 BL-FAF 提示病变发展期。

图 8 病例 8 中 BL-FAF 提示病变发展晚期。

象。随着现代检测手段的发展, 激光共焦扫描检眼镜 (confocal scanning laser ophthalmoscope, cSLO) 与 Spectralis OCT 联合应用, 实现了用于诊断眼底疾病的与脂褐质相关的 BL-FAF 与 Spectralis OCT 同步扫描。Spital 等^[3]提出脂褐素是眼底的主要荧光物质, 它是 RPE 细胞代谢产物堆积的结果, 是 RPE 细胞吞噬光感受器外节盘膜后形成的。N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺 (A2E) 是 RPE 内脂褐素的重要组成部分^[4], 其自发荧光性前体由未被 RPE 吞噬的 PR 外节产生, 包括 A2PE-H2, A2PE 和 A2-视紫红

表1 患者的临床资料

病例	性别/年龄(岁)/眼别	视力	眼底表现	CNV	FFA	ICGA	mf-ERG 表现
1	女/29/双眼	20/100 20/200	黄斑区色素紊乱呈颗粒状,中心凹反光消失,网膜上可见散在黄色斑点	(-)	黄斑区对称性点状色素脱失与荧光着染(图4)	对应的病灶早期呈现强荧光,晚期呈弱荧光	振幅均下降
2	男/23/双眼	20/200 20/200	黄斑区色素紊乱呈颗粒状,中心凹反光消失,网膜上可见散在黄色斑点	(-)	黄斑区对称性点状色素脱失与荧光着染(图5)	未做	未做
3	男/32/双眼	20/400 20/333	黄斑部牛眼状或椭圆形的RPE变性区,呈金箔样反光	(-)	黄斑区对称性萎缩灶(窗样透见荧光),病灶周围的网膜夹杂斑驳样高荧光	晚期则为低荧光,脉络膜毛细血管层不同程度萎缩	未做
4	男/39/双眼	20/333 20/333	黄斑部牛眼状或椭圆形的RPE变性区,呈金箔样反光	可见脉络膜新生血管	黄斑区对称性萎缩灶(窗样透见荧光),其内见高荧光(图6),可见脉络膜血管	新生血管出现明显荧光素渗漏	未做
5	女/19/双眼	20/400 20/333	黄斑部牛眼状或椭圆形的RPE变性区,呈金箔样反光	(-)	黄斑区对称性萎缩灶(窗样透见荧光),病灶周围的网膜夹杂斑驳样高荧光	未做	振幅均下降
6	女/20/双眼	20/250 20/333	黄斑部牛眼状或椭圆形的RPE变性区,呈金箔样反光(见图2)	(-)	黄斑区对称性萎缩灶(窗样透见荧光),病灶周围的网膜夹杂斑驳样高荧光(图7)	未做	未做
7	男/27/双眼	20/250 20/333	黄斑部牛眼状或椭圆形的RPE变性区,呈金箔样反光	(-)	黄斑区对称性萎缩灶(窗样透见荧光)(图3)	未做	振幅均下降
8	女/35/双眼	20/400 20/400	黄斑部RPE萎缩,裸见脉络膜血管	(-)	黄斑区对称性窗外透见荧光,可透见脉络膜大血管(图8)	未做	未做
9	男/45/双眼	20/400 20/500	黄斑部RPE萎缩,裸见脉络膜血管	(-)	黄斑区对称性窗外透见荧光,可透见脉络膜大血管(图9)	未做	振幅均下降

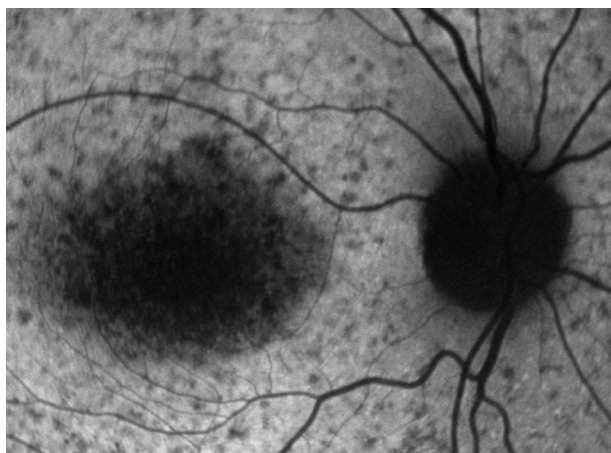


图9 病例9中BL-FAF提示病变发展晚期。



图10 病例3中可见IS/OS光带靠近中心凹处中断消失,外核层(ONL)逐渐变薄,RPE层反射紊乱。

质^[5,6]。脂褐素是反映视网膜感光细胞外节更新速度、RPE细胞代谢功能,Bruch膜老化进展的重要指标。不同的视网膜疾病,其RPE中的脂褐素会发生不同的改变,因此可以利用FAF来评价RPE细胞的代谢状况,作为临床

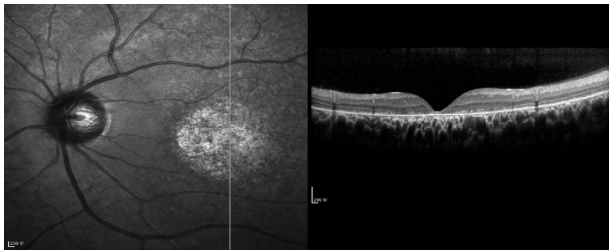


图 11 病例 9 中神经上皮层菲薄, ONL、IS/OS 层变薄, 中断, RPE 层不同程度萎缩, 反射明显减弱。

上 RPE 细胞代谢活力的一个指标, 用于研究视网膜疾病。如果视网膜感光细胞外节盘膜脱落的速度加快, RPE 细胞吞噬光感受器外节盘膜增多, 脂褐质在 RPE 细胞内堆积, 即表现为弥漫或局部增强的自发荧光。相反, 如果视网膜感光层萎缩, 导致感光细胞死亡, 或 RPE 层萎缩, 即表现为与病灶对应的低自发荧光。

3.2 Stargardt 病与眼底自发荧光 Eagle 等^[7]认为聚集在 RPE 细胞内段的脂褐素代谢紊乱在 Stargardt 病的发病中起着重要作用。1990 年, Lopez 等^[8]通过对 1 例 Stargardt 病患者的临床病理及超微结构研究, 发现赤道部以后的 RPE 细胞质内充满 PAS 阳性物质、酸性黏多糖阴性的脂褐素及黑脂褐素颗粒, 吞噬了脂褐质的 RPE 细胞, 与其上的感光细胞及下方的脉络膜毛细血管关系密切, Lopez 等认为该病中首先是 RPE 发生病变, 然后出现光感受器的萎缩, 最后才是脉络膜毛细血管的改变。同时还发现, 有的区域虽然有一层富含脂褐质而结构尚完整的 RPE 细胞, 感光细胞却全部消失, 因而认为感光细胞先于 RPE 细胞消失可能是由于 RPE 功能紊乱所致。

近年来, 分子遗传学的研究也显示 Stargardt 病的病理结构基于视网膜色素上皮层的常染色体的隐性或显性遗传。基因突变多位于光感受器特异性 ATP 结合转运子基因 (ABCA4 基因)^[9], 该基因突变导致其编码产物 Rim 蛋白 (RmP) 的缺陷; 视杆细胞外节膜盘上的 RmP 缺陷导致外节中 N-RPE 的积聚; 膜盘被 RPE 细胞吞噬后, N-RPE 的副产物 A2E 在 RPE 细胞中积聚并对其产生破坏; RPE 细胞的功能障碍或死亡导致光感受器细胞的萎缩^[15]。Zhang 等^[10]指显性遗传是 ELOVL4 基因段 5 个碱基对缺失。而原发于视网膜色素上皮层的遗传性疾病, 晚期出现变薄, 受损的感光细胞外节变短, 感光细胞数目减少, 核层由 5 层减到 1 层, 越向黄斑越重, 中央可无感光细胞, 代之以 Müller 细胞, 后极部神经节细胞也减少, 视网膜血管透明样变性, 病损区脉络膜毛细血管萎缩。

本研究结果表明, 在 Stargardt 病的初期, 即使眼底改变很少时, BL-FAF 显示黄斑区自发荧光增强或已经出现点状的低荧光。这和 OCT 显示 IS/OS 光带反射模糊或中断, RPE 层反射不均的结构改变相符。脂褐质一旦形成, RPE 细胞就无法通过分解或胞吐方式将其原料或颗粒运输至细胞外, 这些颗粒集聚在细胞质内, 出现较明显的自发荧光。脂褐质具有毒性, 能够通过各种分子机制干扰正常细胞功能。当脂褐质积累过多造成细胞功能障碍, 就出现原有的自发荧光减弱, 取而代之的是点状低荧光。随着病变的发展, 黄斑区出现进行性的萎缩性改变, BL-FAF 则显示相应面积的大片低荧光区域, 病灶的边界可见宽窄不同的环形高荧光带。病变活动期, 感光细胞外节萎缩, RPE 层功能障碍、萎缩。OCT 能明显看到细胞层次结构的改变。到了病变晚期出现除了中心病灶外的全视网膜面均可看到散在的点状低荧光和原有强自发荧光、高荧光

带消失。提示感光细胞的大量死亡, RPE 层萎缩, 符合 OCT 上显示神经上皮层菲薄, 层次不清的结构改变。值得注意的是, 病灶周围的环形高荧光带往往提示病变正处于发展阶段^[11,12], 而这些区域在眼底荧光血管造影和彩色眼底像上的表现远不如自发荧光明显。结合 mf-ERG 结果, P1 振幅降低, 反应振幅密度减弱, 更进一步说明了视网膜功能的损害。Kretschmann 等^[13]采用 61 个六边形刺激图形模式, 对一组 Stargardt 病患者进行 mERG 研究显示了 Stargardt 病主要以振幅降低为主, 我们的研究结果与之相符。P1 波代表双极细胞去极化过程, 反映了视杆细胞外节细胞膜上 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 和 K^+ 转运。因此低水平 P1 波也提示感光细胞及其营养细胞的 RPE 功能不良^[14]。

3.3 Stargardt 病变自发荧光检测意义 综上, 自发荧光提供了观察 Stargardt 病中 RPE 病理特征的又一新手段; 联合 Spectralis OCT 可更深入理解其功能与微结构的发展过程, 为确诊 Stargardt 病, 监测 Stargardt 病的发展、治疗提供新的无创性检查方法。

参考文献

- 1 Stargardt K. Ueber familiäre progressive degeneration in der makulalagegend des auges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1909;71:534-549
- 2 Newsome DA. Retinal dystrophies and degenerations. New York: Raven Press 1988;135
- 3 Spital G, Radermacher M, Muller C, et al. Autofluorescence characteristics of lipofuscin components in different forms of late senile macular degeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;213(1):23-31
- 4 Reinboth JJ, Gautschi K, Munz K, et al. Lipofuscin in the retina: quantitative assay for an unprecedented autofluorescent compound (pyridinium bis-retinoid, A2-E) of ocular age pigment. *Exp Eye Res* 1997;65(5):639-649
- 5 Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, et al. The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem* 2000;275(38):29354-29360
- 6 Fishkin N, Jang YP, Itagaki Y, et al. A2-rhodopsin: a new fluorophore isolated from photoreceptor outer segments. *Org Biomol Chem* 2003;1(7):1101-1105
- 7 Eagle RC, Lucier AC, Bernardine VB, et al. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus: a light and electron microscopic study. *Ophthalmology* 1980;87(12):1189-1200
- 8 Lopez PF, Maumence IH, Gruz Z, et al. Autosomal-dominant fundus flavimaculatus: clinicopathologic. *Ophthalmology* 1990;97(6):798-809
- 9 Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15(3):236-246
- 10 Zhang XM, Yang ZL, Karan G, et al. ELOVL4 Mrna distribution in the developing mouse retina and phylogenetic conservation of ELOVL4 genes. *Mol Vis* 2003;9:301-307
- 11 Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1988;2(Pt5):552-577
- 12 Weiter JJ, Delori FC, Wing GL. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(2):145-152
- 13 Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998;82(3):267-275
- 14 华瑞, 胡悦东, 柳力敏, 等. 两种波长自发荧光联合频域光学相干断层扫描对视网膜色素变性微结构与功能的再认识. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2011;13(3):178-182
- 15 Klevering BJ, Mauerer A, Wagner A, et al. Three families displaying the combination of Stargardt's disease with conerod dystrophy or retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2004;111(3):546-553