

星状非遗传性特发性黄斑劈裂研究现状

周紫霞, 张斌

引用: 周紫霞, 张斌. 星状非遗传性特发性黄斑劈裂研究现状. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 467-470

作者单位: (518036) 中国广东省深圳市, 北京大学深圳医院眼科
作者简介: 周紫霞, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张斌, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. veny02@163.com

收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2021-01-28

摘要

星状非遗传性特发性黄斑劈裂(SNIFR)是一类新型的黄斑劈裂,其眼底改变同X-性连锁视网膜劈裂类似,但目前尚未发现相关基因改变,女性好发,常单眼发病。该类黄斑劈裂主要位于外丛状层,可合并内层视网膜劈裂或周边视网膜劈裂,诊断需排除其他眼底疾病导致的黄斑劈裂。通过多模式眼底影像分析SNIFR特征性改变,增加对该疾病的认识。SNIFR目前发病机制尚不清楚,无明确治疗方案,碳酸酐酶抑制剂或玻璃体手术可能提高患者视力,减轻视网膜劈裂程度。

关键词: 星状; 非遗传性; 特发性; 黄斑劈裂

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.18

Research progress of stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis

Zi-Xia Zhou, Bin Zhang

Department of Ophthalmology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bin Zhang. Department of Ophthalmology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China. veny02@163.com

Received: 2020-03-12 Accepted: 2021-01-28

Abstract

• Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis (SNIFR) is a new category of foveomacular retinoschisis, defined by spokelike appearance on fundus which is similar to X-linked congenital retinoschisis, and without a genetic predisposition. SNIFR is most commonly unilateral and female predominance. The retinoschisis in SNIFR occurs primarily in outer plexus split (OPL), and coexists with inner retinal or peripheral retinoschisis in some cases. The characteristics of SNIFR on multimodal fundus imaging are summarized in the review. The pathogenesis of SNIFR is not yet elucidated. At present,

there is not practicable systematic treatment for this disease. Topical dorzolamide therapy or vitrectomy may improve the vision and foveomacular retinoschisis.

• KEYWORDS: stellate; nonhereditary; idiopathic; foveomacular retinoschisis

Citation: Zhou ZX, Zhang B. Research progress of stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(3): 467-470

0 引言

星状非遗传性特发性黄斑劈裂(stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis, SNIFR)是由Ober等^[1]在2014年首次提出一类新型黄斑劈裂性疾病,其眼底表现与X-性连锁遗传性视网膜劈裂类似,表现为以黄斑中心凹为中心轮辐状外观,但目前未发现相关基因异常。SNIFR属于较罕见病例,自Ober命名该类疾病后,至今仅有数篇个案报导,通过对该疾病相关文献学习做一综述,以便对该疾病有更深入的认识。

1 SNIFR 临床特征

SNIFR眼底表现为星状,即以黄斑中心凹为中心轮辐状外观,未发现相关基因异常,且发病原因不明的一类黄斑劈裂性疾病。诊断该疾病首先需排除X-性连锁遗传性视网膜劈裂以及其他遗传性视网膜黄斑劈裂,同时需排除其他疾病如高度近视、玻璃体黄斑牵拉综合征等导致的继发性视网膜劈裂。SNIFR好发于女性,单眼多见,无家族遗传性,黄斑劈裂主要累及外丛状层,可合并内层视网膜劈裂,也可伴有周边视网膜劈裂。在Ober文献中,17例患者均无视网膜劈裂相关家族史,其中16例为女性(94.1%),10例患者单眼发病(58.8%),8例患者进行RS1基因检查均为阴性,且与目前已知可导致视网膜劈裂基因对比均未发现异常^[1]。

SNIFR病变早期,不影响视网膜功能,往往视力正常,随着病变逐渐加重,可导致患者视力下降,眼底检查可见类似黄斑水肿眼底改变,需进一步完善眼底各项检查,特别是眼底血管造影检查,明确诊断。

2 SNIFR 多模式影像学特征

2.1 眼底照相 黄斑区外丛状层的纤维斜行放射状排列,几乎与外界膜平行,因而SNIFR导致外丛状层劈裂腔在眼底表现为星状外观(图1A)^[1]。红外光波长较长,穿透视网膜组织较深,红外光下眼底成像为外丛状层劈裂的轮辐状外观更明显(图2B)^[1]。无赤光眼底也能呈现该类眼底表现(图2C)^[1]。

2.2 自发荧光 SNIFR患者的黄斑区自发荧光表现为轻度低荧光(图2D)^[1]或正常。自发荧光主要来自于脂褐质,是色素上皮细胞吞噬视锥视杆细胞外节膜盘内的视黄醛后的代谢产物,外丛状层为视锥视杆细胞轴突,外丛状

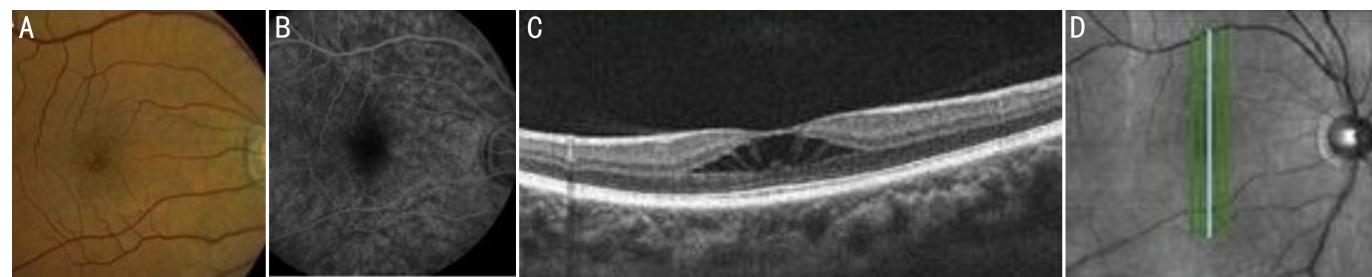


图1 同一 SNIFR 患者多模式眼底影像 A:眼底照相可见黄斑区以黄斑中心凹为中心的放射状条纹;B:FFA 造影晚期无荧光渗漏;C: OCT 显示外丛状层劈裂;D:为图 C 扫描切面。

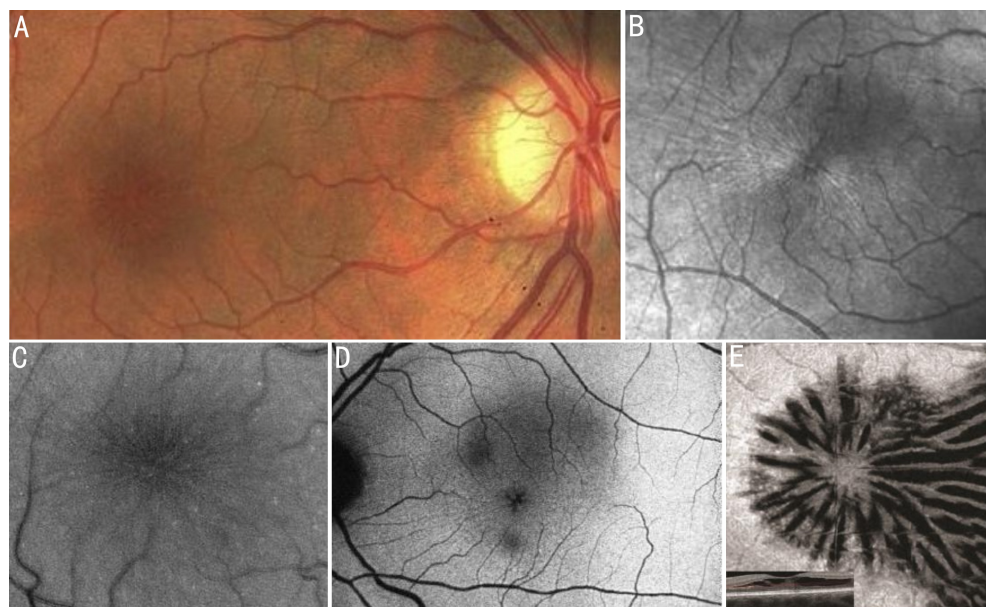


图2 SNIFR 患者多模式眼底影像 A、B:同一 SNIFR 患者眼底照相和红外线眼底成像,红外线眼底成像为轮辐状外观较眼底照相更明显;C:无赤光眼底照相,也可显示眼底轮辐状外观;D:自发荧光,可见黄斑区低荧光;E:为外丛状层面 En-face 图像,可清晰显示低反射劈裂腔,并呈放射状排列。

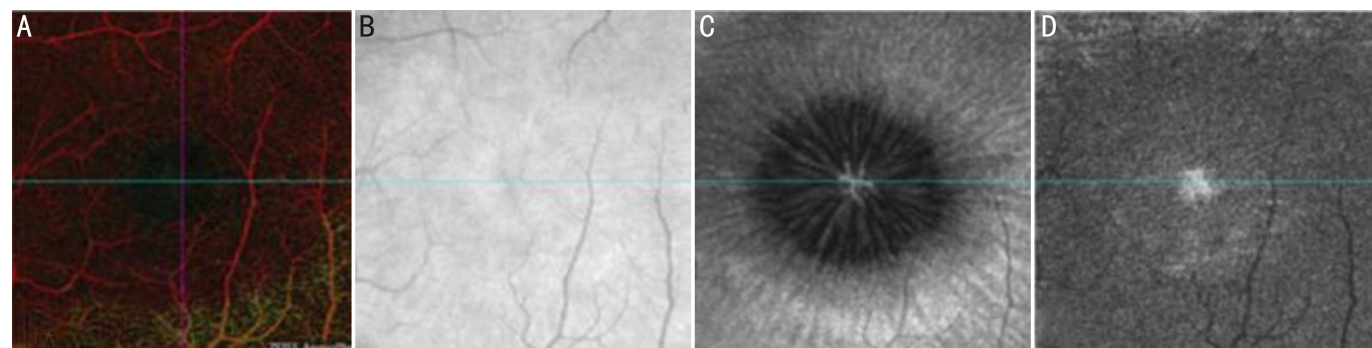


图3 同一 SNIFR 患者多模式眼底影像 A:黄斑内层 OCTA 成像;B:红外线眼底成像;C:外丛状层 En-face 图像;D:视网膜外层 OCTA 成像,血流正常。

层功能异常对视锥视杆细胞外节及色素上皮代谢影响小,因此自发荧光可为轻度低荧光或正常。

2.3 FFA 因 SNIFR 是外丛状层病变,不影响视网膜血管内屏障功能及色素上皮层的外屏障功能,且无新生血管形成,FFA 造影的早期和晚期均无荧光渗漏(图 1B)^[1]。

2.4 OCT SNIFR 劈裂层累及外丛状层(图 1C)^[1],可合并内层视网膜劈裂,外丛状层的劈裂可延伸至视乳头,但无视盘小凹改变。在劈裂层 En-face OCT 图像上可清晰显示柳叶状低反射视网膜劈裂腔呈放射状排列(图 2E、3C)^[2-3]。

2.5 OCTA SNIFR 劈裂层位于视网膜外层,且不影响视网膜及脉络膜血管功能,因此在 OCTA 上视网膜各层血流

信号正常(图 3A、D)^[3]。因 SNIFR 的劈裂层位于外丛状层,为无血管层,劈裂层的 OCTA 图像上血流信号极少(图 4A)^[4]。

2.6 ERG SNIFR 不影响光感受器及双极细胞、Müller 细胞,故 ERG 的波幅及潜伏期正常^[5],在多焦 ERG 可表现暗适应 a 波和 b 波振幅的轻微降低^[6]。

3 SNIFR 诊断与鉴别诊断

SNIFR 的起病隐匿,早期眼底检查黄斑区无明显改变,对视力无影响,且无家族遗传性,早期发现及诊断较困难,需行 OCT 检查才能发现黄斑区结构异常,因此患者往往出现视力下降才就诊。通过患者病史、症状以及常规眼底检查,临床上常常误诊为黄斑水肿,需行 FFA 检查进行

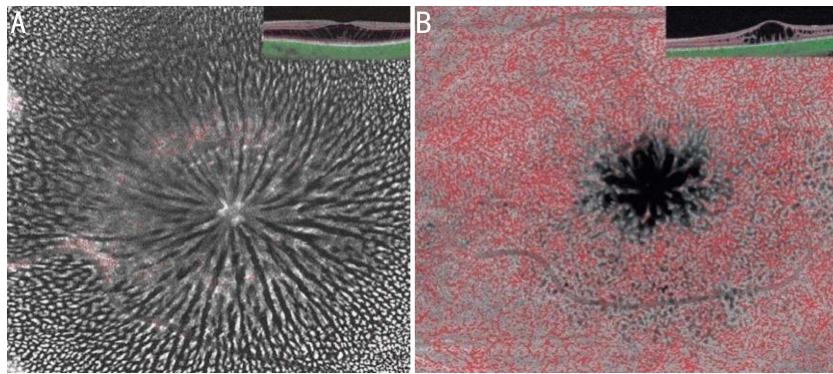


图4 SNIFR与X-性连锁遗传性视网膜劈裂的劈裂层OCTA图像 A:SNIFR的劈裂层OCTA图像,劈裂层位于外丛状层,为无血管层,血流信号极少;B:X-性连锁遗传性视网膜劈裂的劈裂层OCTA图像,劈裂层位于内核层,有中层及深层视网膜毛细血管层,血流信号丰富。

鉴别。另外,在诊断该疾病时,还需要排除其他眼底疾病所致的黄斑劈裂。

3.1 X-性连锁遗传性视网膜劈裂 黄斑区呈星状外观是X-性连锁遗传性视网膜劈裂(X-linked congenital retinoschisis, XLRS)典型眼底改变,故SNIFR的诊断需首先排除X-性连锁遗传性视网膜劈裂。该病为X-性连锁隐性遗传性疾病,是由于X染色体Xp22.1-3基因突变,导致其编码的视网膜劈裂蛋白RS1异常,内层视网膜之间黏附功能下降,继而出现内层视网膜劈裂。本病好发青少年男性,且双眼发病,其中有一半的患者合并周边视网膜劈裂,通过RS1基因检测可确诊。该类黄斑劈裂主要累及内核层,因而ERG上表现为b波下降,而且内核层有中层及深层视网膜毛细血管层,故劈裂层OCTA图像上血流信号丰富(图4B)^[4],这个影像学表现可将两者鉴别。

3.2 黄斑囊样水肿 黄斑视网膜囊样水肿是因视网膜血管内屏障的破坏或色素上皮外屏障,导致血管内的液体漏出血管壁在视网膜层间的集聚,常继发于糖尿病视网膜病变、静脉阻塞、湿性年龄相关性黄斑变性等疾病,因而在FFA上可见荧光渗漏导致高荧光。而SNIFR无视网膜内外屏障的破坏,在FFA检查上无荧光渗漏,因此通过FFA检查可鉴别。但SNIFR可与糖尿病视网膜病变、湿性年龄相关性黄斑变性、黄斑毛细血管扩张症II型等疾病在同一眼发病,Casalino等^[7]报道了2例SNIFR合并湿性年龄相关性黄斑变性女性患者,经玻璃体腔抗VEGF治疗后,由新生血管渗漏导致视网膜下液及视网膜内液完全吸收,而视网膜劈裂无明显变化。Amram等^[8]报道1例SNIFR合并糖尿病视网膜病变患者,通过FFA及OCT检查排除糖尿病视网膜病变导致黄斑水肿及增殖膜牵拉导致视网膜劈裂后确诊。Falb等^[9]通过多模式眼底影像确诊1例SNIFR合并毛细血管扩张症II型病例。故在临床诊断与治疗时,需鉴别SNIFR与上述疾病所致的黄斑囊样水肿,避免误诊及过度治疗。

3.3 继发性视网膜劈裂 继发性视网膜劈裂通过病史、眼部专科查体以及眼底照相、OCT、FFA等检查可排除视盘小凹、高度近视、黄斑前膜、玻璃体黄斑牵引综合征、增殖性视网膜病变,烟酸和紫杉烷类药物导致继发性黄斑劈裂。

3.4 玻璃体-毯层-视网膜退行变性和增强蓝锥细胞综合征 玻璃体-毯层-视网膜退行变性(Goldman-Favre综合

征)和增强蓝锥细胞综合征(Enhanced S-cone综合征)均为NR2E3基因异常导致的少见常染色体隐性遗传病,NR2E3基因编码感光细胞特异的核受体,抑制视锥细胞特异基因在视杆细胞内表达。这两种疾病多为双眼发病,广泛的黄斑区及后极网膜视网膜劈裂,常合并视网膜色素变性、并发性白内障,表现为严重视力下降伴有夜盲。Goldman-Favre综合征f-ERG表现为视杆细胞损害先于视锥细胞受损^[10],Enhanced S-cone综合征ERG表现为对短波光刺激的敏感性大大增强^[11]。玻璃体-毯层-视网膜退行变性和增强蓝锥细胞综合征导致眼部病变重,以及视觉电生理检查可鉴别。

4 SNIFR治疗

4.1 药物治疗 鉴于2%多佐胺滴眼液对X-性连锁视网膜劈裂治疗有效^[12],可使患者视网膜劈裂程度减轻,视力提高,Ajlan等^[13]使用2%多佐胺滴眼液(每天3次)治疗1例27岁SNIFR的男性患者,患者单眼发病,通过6mo的治疗,患者视力从20/40提高至20/30,停药3mo后,患者视力再次降至20/40,继续使用2%多佐胺滴眼液治疗,1a后,患者视力提高至20/20,并且复查OCT,患者内丛状层及外丛状层劈裂均明显好转。多佐胺对多种视网膜劈裂治疗有效,可能由于碳酸酐酶抑制剂增加了视网膜色素上皮的液体转运功能,目前具体作用机制尚不明确。

4.2 手术治疗 有文献报道玻璃体手术对X-性连锁视网膜劈裂、视盘小凹、高度近视等疾病导致的黄斑劈裂治疗有效,有学者通过玻璃体切除,术中撕除黄斑区内界膜及填充气体治疗SNIFR^[14],发现大部分患者黄斑劈裂好转,视力提高,但有出现黄斑裂孔风险。Haruta等^[15]对6例SNIFR患者进行玻璃体手术治疗,平均黄斑厚度从术前 $679.5 \pm 293.5 \mu\text{m}$ 降至术后 $273.0 \pm 68.9 \mu\text{m}$,平均视力从术前20/52提高至术后20/31,其中1例患者视网膜劈裂消失,另外5例患者视网膜劈裂程度明显好转,其中1例出现黄斑板层裂孔。

综合上述,结合文献报道,SNIFR诊断要点:(1)眼底黄斑区呈星状外观,在红外线眼底成像上更明显;(2)OCT显示黄斑区外丛状层劈裂,可合并内层视网膜劈裂,OCTA劈裂层血流信号极少;(3)FFA检查黄斑区无荧光渗漏;(4)单眼发病多见,少数为双眼发病,女性发病多见,少数为男性;(5)无家族史,或基因异常;(6)需排除其他疾病导致黄斑劈裂;1)根据遗传学特征或RS基因检测排除X-

性连锁视网膜劈裂;2)根据眼部其他表现及遗传学特征排除 NR2E3 基因等其他基因异常导致黄斑劈裂;3)排除其他疾病如视盘小凹、高度近视、青光眼、黄斑前膜、玻璃体黄斑牵引综合征、增殖性视网膜病变、烟酸和紫杉烷类药物性导致继发性黄斑劈裂。目前 SNIFR 无明确治疗方案,碳酸酐酶抑制剂或玻璃体手术可能提高患者视力,减轻视网膜劈裂程度。

参考文献

- 1 Ober MD, Freund KB, Shah M, *et al.* Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. *Ophthalmology* 2014;121(7):1406-1413
- 2 Weiss SJ, Adam MK, Hsu J. En Face Optical Coherence Tomography of Stellate Nonhereditary Idiopathic Foveomacular Retinoschisis. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):e174280
- 3 Javaheri M, Sadda SR. Atypical peripapillary inner retinoschisis in stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. *Retin Cases Brief Rep* 2018;12 Suppl 1:S92-S97
- 4 Fragiotta S, Leong BCS, Kaden TR, *et al.* A proposed mechanism influencing structural patterns in X-linked retinoschisis and stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. *Eye (Lond)* 2019;33(5):724-728
- 5 Sun Z, Gao H, Wang M, *et al.* Rapid progression of foveomacular retinoschisis in young myopics. *Retina* 2019;39(7):1278-1288
- 6 Montano M, Alfaro DV III, MD, Quiroz-Reyes MA, *et al.* Stellate unilateral nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis: a multimodal imaging analysis and case rePOR. *Retin Cases Brief Rep* 2020

[Epub ahead of print]

- 7 Casalino G, Upendran M, Bandello F, *et al.* Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis concomitant to exudative maculopathies. *Eye (Lond)* 2016;30(5):754-757
- 8 Amram AL, Kellogg C, Elkeeb A. Nonhereditary Idiopathic Foveal Retinoschisis Associated with New-Onset Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2020;14(3):232-234
- 9 Fallb T, Malle EM, Haas A, *et al.* Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis in a patient with macular telangiectasia type 2. *Retin Cases Brief Rep* 2018 [Epub ahead of print]
- 10 王凯,黎晓新,姜燕荣. Goldmann-Favre 综合征二例. *中华眼科杂志* 2008;44(9):847-850
- 11 左成果,邢怡桥,陈长征. 蓝锥细胞增强症. *中华眼底病杂志* 2007;23(3):228-230
- 12 Coussa RG, Kapusta MA. Treatment of cystic cavities in X-linked juvenile retinoschisis: The first sequential cross-over treatment regimen with dorzolamide. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;8:1-3
- 13 Ajlan RS, Hammamji KS. Nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis: response to topical dorzolamide therapy. *Retin Cases Brief Rep* 2019;13(4):364-366
- 14 Moraes BRM, Ferreira BF, Nogueira TM, *et al.* Vitrectomy for stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis associated with outer retinal layer defect. *Retin Cases Brief Rep* 2020 [Epub ahead of print]
- 15 Haruta M, Yamakawa R. Vitrectomy for macular retinoschisis without a detectable optic disk pit. *Retina* 2017;37(5):915-920