

# 卵黄样黄斑营养不良的多模式影像特征观察

朱晓红, 赵玥, 姚进

引用: 朱晓红, 赵玥, 姚进. 卵黄样黄斑营养不良的多模式影像特征观察. 国际眼科杂志, 2024, 24(7): 1147-1151.

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 南京医科大学眼科医院  
作者简介: 朱晓红, 女, 毕业于南京医科大学, 视光师, 研究方向: 眼视光、眼底病。

通讯作者: 姚进, 女, 毕业于南京医科大学, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. dryaojin@126.com

收稿日期: 2023-09-08 修回日期: 2024-05-22

## 摘要

**目的:** 观察卵黄样黄斑营养不良 (BVMD, 别称 Best 病) 的多模式影像特征。

**方法:** 收集 2016-06/2022-10 于南京医科大学眼科医院确诊为 Best 病 I-IV 期的患者 30 例 60 眼的临床资料进行回顾性分析, 均双眼发病。所有患者均行最佳矫正视力 (BCVA)、裂隙灯显微镜、间接眼底镜、眼压、眼底彩色照相、频域光学相干断层扫描 (SD-OCT)、眼底自发荧光 (FAF)、荧光素眼底血管造影 (FFA)、眼电图 (EOG) 及光学相干断层扫描血管成像 (OCTA)。

**结果:** 共纳入患者 30 例 60 眼, 其中 I 期 8 眼, II 期 24 眼, III 期 22 眼, IV 期 6 眼, 眼底彩色照相、FAF、FFA、SD-OCT 的影像特征与既往文献报道基本一致, EOG 显示 Arden 比均  $< 1.55$ , OCTA 能够发现早期病灶, 观察到卵黄样物质、光感受器外节、液体的位置分布及有无 CNV 形成。

**结论:** 多模式影像有助于 Best 病的诊断, 减少临床上漏诊、误诊, 其中 OCTA 较其他检查有明显优势, 快捷无创是其最大优势。

**关键词:** 卵黄样黄斑营养不良; 视网膜色素上皮层; 光感受器外节; 脉络膜新生血管; 光学相干断层扫描血管成像; 影像特征

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.26

## Multimodal imaging characteristics of Best vitelliform macular dystrophy

Zhu Xiaohong, Zhao Yue, Yao Jin

Nanjing Medical University Affiliated Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Yao Jin. Nanjing Medical University Affiliated Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. dryaojin@126.com

Received: 2023-09-08 Accepted: 2024-05-22

## Abstract

• **AIM:** To observe the multimodal imaging characteristics of Best vitelliform macular dystrophy (BVMD).

• **METHODS:** The clinical data of 30 patients (60 eyes) diagnosed as BVMD at stage I to IV in Nanjing Medical University Affiliated Eye Hospital from June 2016 to October 2022 were collected for a retrospective analysis, and all patients are binocular involved. All patients underwent best corrected visual acuity (BCVA), slit lamp microscopy, indirect ophthalmoscopy, intraocular pressure, fundus photography, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), fundus autofluorescence (FAF), fundus fluorescein angiography (FFA), electro-oculogram (EOG) and optical coherence tomography angiography (OCTA).

• **RESULTS:** A total of 30 patients (60 eyes) were included, with 8 eyes at stage I, 24 eyes at stage II, 22 eyes at stage III and 6 eyes at stage IV. The imaging characteristics of fundus photography, FAF, FFA and SD-OCT were basically consistent with previous literature reports. EOG showed Arden ratio  $< 1.55$ . OCTA could detect early lesions, observe the location of vitelliform substance, external segment of photoreceptor, fluid and choroidal neovascularization (CNV).

• **CONCLUSION:** Multimodal imaging assisted in diagnosing BVMD, reducing missed diagnosis and misdiagnosis, among which OCTA had significant advantages over other examinations, and fast and non-invasive were its biggest advantages.

• **KEYWORDS:** Best vitelliform macular dystrophy; retinal pigment epithelium; external segment of photoreceptor; choroidal neovascularization; optical coherence tomography angiography; imaging features

**Citation:** Zhu XH, Zhao Y, Yao J. Multimodal imaging characteristics of Best vitelliform macular dystrophy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(7): 1147-1151.

## 0 引言

卵黄样黄斑营养不良 (Best vitelliform macular dystrophy, BVMD) 别称 Best 病, 于 1905 年由 Friedrich Best 首次描述<sup>[1]</sup>。病变主要发生在黄斑区, 典型表现为卵黄样病变, 早期时部分黄斑正常或轻微视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 改变, 随着病情进展至后期萎缩性黄斑阶段<sup>[2]</sup>, 纤维瘢痕改变和脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成时视力下降明显。目前基因检测和影像检查是诊断 Best 病最精确的方法<sup>[3]</sup>, 但基因检测耗时长且无法分期, 既往文章主要分析了 Best 病荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的影像特征, 现本文搜集了 Best 病 30 例 60 眼的多模式影像报告, 进行了归纳总结, 报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性病例分析,2016-06/2022-10 在南京医科大学眼科医院临床确诊为 Best 病的患者 30 例 60 眼纳入研究。本研究已通过南京医科大学眼科医院伦理委员会批准,符合《赫尔辛基宣言》,所有患者均签署知情同意书。

**1.1.1 诊断标准** 诊断标准<sup>[2,4-5]</sup>符合以下所有条件:(1) 眼电图(electro-oculogram,EOG)异常,Arden 比低于 1.55;(2)至少有一眼眼底呈典型的卵黄样或卵黄破碎样病变;(3)基因检测结果为 Best1 基因突变以常染色体显性方式遗传。由 3 名医师对影像检查结果进行独立阅片,并参照文献[2]对本组患眼进行分期,意见不一致时讨论并查阅资料后确定。0 期为黄斑区表现正常,而 EOG 异常;I 期为卵黄病变前期,黄斑区 RPE 轻微改变;II 期为卵黄病变期,表现为黄斑区典型的卵黄样病灶,后期可蜕变为“煎鸡蛋”样外观;III 期为卵黄破碎期,黄斑区呈“假性前房积脓”样外观,可见明显的液平面;IV 期为萎缩期,可有 RPE 萎缩、纤维瘢痕和脉络膜新生血管形成。

**1.1.2 排除标准** (1)因其他原因引起的黄斑病变,如成人卵黄样黄斑营养不良、湿性年龄相关性黄斑变性等;(2)因屈光介质混浊严重、固视不佳等无法行 OCTA 检查;(3)OCTA 图像质量<6;(4)近 3 mo 接受过内眼手术、眼部激光治疗。

**1.2 方法** 所有患者均行最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、裂隙灯显微镜、眼压、间接眼底镜、眼底彩色照相、频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography,SD-OCT)、眼底自发荧光(fundus autofluorescence,FAF)、FFA、EOG 及光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)检查,眼底彩色照相检查采用 TRC 50DX 照相机进行;频域光学相干断层扫描(SD-OCT)检查采用海德堡 SD-OCT 仪进行;EOG 检查采用罗兰电生理进行;FAF、FFA 检查采用海德堡 Spectralis HRA 共焦激光扫描眼底血管造影仪进行;光学相干断层扫描血管成像(OCTA)检查采用血流 OCT 系统进行。

## 2 结果

本次采集的 60 眼中,I 期 8 眼,II 期 24 眼,III 期 22 眼,IV 期 6 眼。同一患者双眼可表现为不同分期,患者基本资料见表 1。

眼底彩色照相检查发现,I 期,黄斑区见轻微斑点状色素紊乱(图 1A);II 期,黄斑区见圆形、均一、界限清楚、约 1 PD 大小的黄色囊样病灶,后期可退变为煎鸡蛋样外观(图 2A);III 期,黄斑区见黄色物质沉积于病灶下方,形成液平面,呈假性积脓样外观(图 3A);IV 期,黄斑区见少许黄色物质聚集,周围色素紊乱(图 4A)。

FAF 检查发现,I 期,黄斑区拱环周围呈弱荧光

(图 1B);II 期,黄斑区呈类圆形强荧光(图 2B);III 期,黄斑区上半部分呈低荧光,其内夹杂颗粒样高荧光,下半部分呈高荧光,分界线清晰(图 3B);IV 期,黄斑区环形不均匀高荧光,上方低荧光,其内夹杂少许颗粒样强高荧光(图 4B)。

FFA 检查发现,I 期,黄斑区未见明显异常荧光(图 1C);II 期,黄斑区呈类圆形遮蔽荧光夹杂高荧光,晚期未见荧光渗漏(图 2C);III 期,黄斑区透见荧光环绕,中心呈遮蔽荧光区(图 3C);IV 期,黄斑区见类圆形透见荧光及遮蔽荧光相混杂,晚期见不规则荧光着染并隐匿性荧光渗漏(图 4C)。

SD-OCT 检查发现,I 期,黄斑区中心凹下 RPE 层周围局部略增厚(图 1D);II 期,黄斑区神经上皮层下团状高反射聚集并遮挡下方反射(图 2D);III 期,黄斑区上半部分见低反射暗腔,下半部分见团絮状高反射聚集并遮挡下方反射(图 3D);IV 期,黄斑区神经上皮层下小团状高反射,周围伴局限性神经上皮层浆液性脱离及局部 RPE 萎缩(图 4D)。

OCTA 检查发现,I 期,En-face OCT 外层视网膜可见片状低反射,对应 B-scan 见黄斑区中心凹下 RPE 层周围局部略增厚,血流图未见明显异常(图 1E、F);II 期,En-face OCT 外层视网膜可见类圆形高反射病灶,遮挡脉络膜毛细血管层反射,对应 B-scan 见黄斑区神经上皮层下团状高反射聚集并遮挡下方反射,其内未见明显血流信号(图 2E、F);III 期,En-face OCT 外层视网膜见类圆形病灶,上半部分为低反射,其内可见点状高反射物质,下半部分为高反射,遮挡脉络膜毛细血管层反射,对应 B-scan 见黄斑区上半部分为低反射暗腔,下半部分见团絮状高反射聚集并遮挡下方反射,其内未见明显血流信号(图 3E、F);IV 期,En-face OCT 外层视网膜见不规则高反射病灶,其内可见少许点状高反射物质,于脉络膜毛细血管层见团状脉络膜新生血管 CNV 形成,对应 B-scan 可见异常血流信号,病灶周围神经上皮层下小团状高反射、局限性神经上皮层浆液性脱离及局部 RPE 萎缩(图 4E、F)。

EOG 检查,I-IV 期所有患者结果显示 Arden 比均<1.55(图 1-4G)。

## 3 讨论

Best 病多是由 Best1 基因错义突变引起的常染色体显性遗传视网膜营养不良病变<sup>[6]</sup>。Best1 基因突变引起 bestrophin-1 氯离子转运功能障碍和钙离子信号传导过程异常<sup>[7]</sup>,液体转运障碍从而积聚在视网膜神经上皮层与感光细胞间,导致 RPE 无法正常吞噬和降解光感受器外节,光感受器外节沉积在神经上皮层下,自发荧光物质脂褐质堆积在 RPE 上<sup>[8-9]</sup>。最终 RPE 将光感受器外节吞噬,但由于 RPE 内脂褐质超负荷,导致感光细胞受损和 RPE 萎缩,引起中心视力的丧失。现本文应用多模式影像能够更好地观察 Best 病外层视网膜及脉络膜组织的结构改变,准确判断疾病分期。

表 1 患者基本资料

分期	眼数	性别(男/女,眼)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	眼压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	基因检测结果
I 期	8	6/2	46.93±6.52	17.39±0.53	常染色体显性遗传
II 期	24	16/8	47.81±5.91	18.22±0.64	常染色体显性遗传
III 期	22	13/9	47.64±7.12	17.88±0.67	常染色体显性遗传
IV 期	6	5/1	47.88±6.37	18.08±0.65	常染色体显性遗传

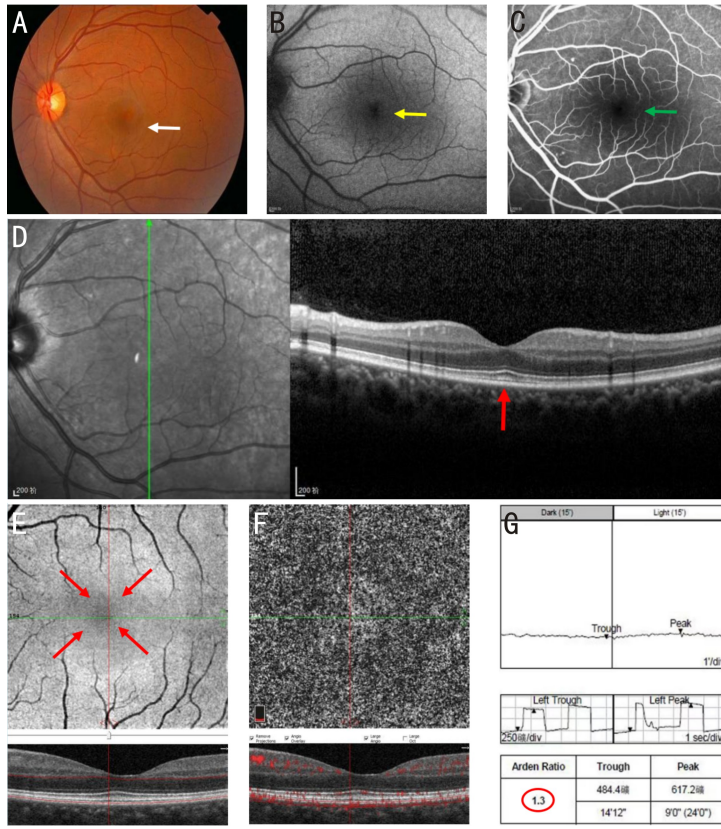


图1 I期患者左眼彩色眼底、FAF、FFA、SD-OCT、OCTA、EOG像 A:彩色眼底照相见黄斑区轻微斑点状色素紊乱(白箭); B:FAF示黄斑区拱环周围呈弱荧光(黄箭);C:FFA示黄斑区未见明显异常荧光(绿箭);D:SD-OCT示黄斑区中心凹下RPE层周围局部略增厚(红箭);E、F:OCTA的En-face OCT外层视网膜可见片状低反射(红箭),对应B-scan见黄斑区中心凹下RPE层周围局部略增厚,血流图未见明显异常;G:EOG示Arden比为1.3。

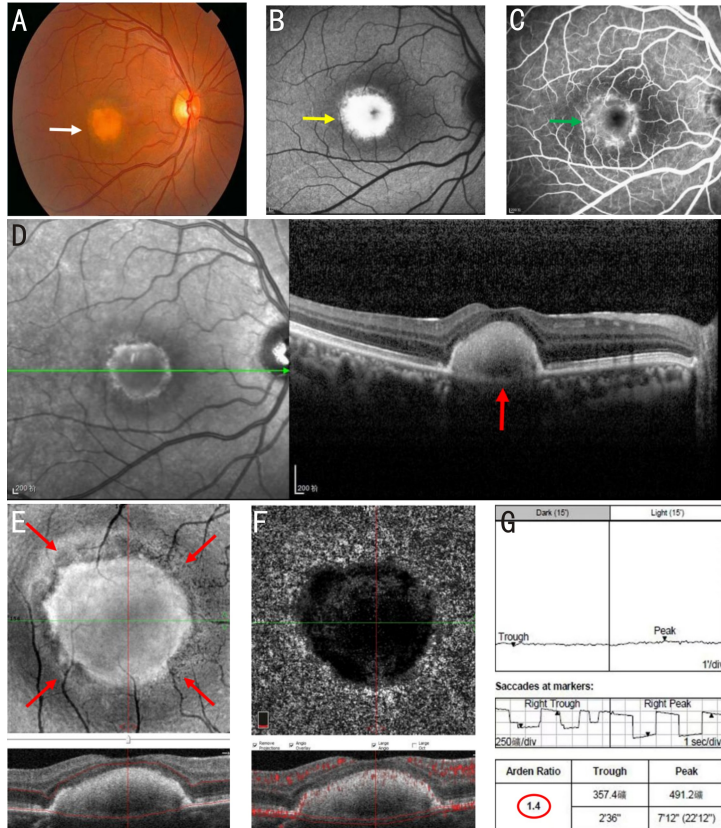
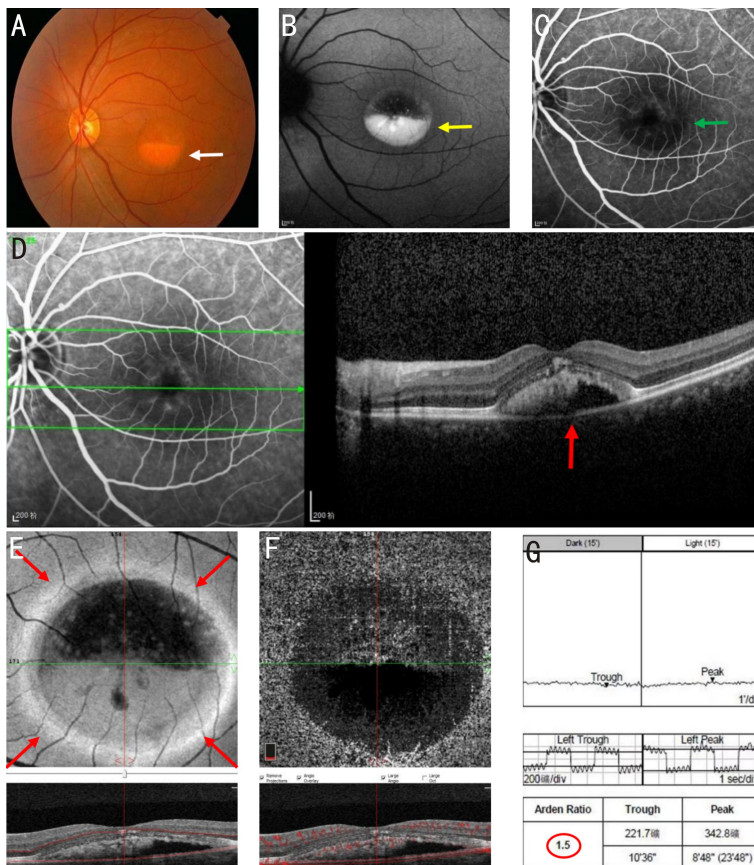


图2 II期患者右眼彩色眼底、FAF、FFA、SD-OCT、OCTA、EOG像 A:彩色眼底照相见黄斑区约1PD大小的类圆形黄色囊样病灶,界限清楚(白箭);B:FAF示黄斑区呈类圆形强荧光灶(黄箭);C:FFA示黄斑区呈类圆形遮蔽荧光夹杂高荧光,晚期未见荧光渗漏(绿箭);D:SD-OCT示黄斑区神经上皮层下团状高反射聚集并遮挡下方反射(红箭);E、F:OCTA的En-face OCT外层视网膜可见类圆形高反射病灶(红箭),遮挡脉络膜毛细血管层反射,对应B-scan见黄斑区神经上皮层下团状高反射聚集并遮挡下方反射,其内未见明显血流信号;G:EOG示Arden比为1.4。



**图3** III期患者左眼彩色眼底、FAF、FFA、SD-OCT、OCTA、EOG像 A:彩色眼底照相见黄斑区黄色物质沉积于病灶下方,形成液平面,呈假性积脓样外观(白箭);B:FAF示黄斑区上半部分呈低荧光,其内夹杂颗粒样高荧光,下半部分呈高荧光,分界线清晰(黄箭);C:FFA示黄斑区见透见荧光环绕,中心呈遮蔽荧光区(绿箭);D:SD-OCT示黄斑区上半部分见低反射暗腔,下半部分见团絮状高反射聚集并遮挡下方反射(红箭);E、F:OCTA的En-face OCT外层视网膜见类圆形病灶(红箭),上半部分为低反射,其内可见点状高反射物质,下半部分为高反射,遮挡脉络膜毛细血管层反射,对应B-scan图像见黄斑区上半部分为低反射暗腔,下半部分见团絮状高反射聚集并遮挡下方反射,其内未见明显血流信号;G:EOG示Arden比为1.5。

由于0期在所有眼底影像学检查中未见明显阳性特征,仅EOG中Arden比降低<sup>[10]</sup>,故此期未纳入本次研究。观察本研究所有病例我们发现,I期时,光感受器-色素上皮复合体开始出现损伤,FFA因黄斑区遮蔽荧光而未见明显异常表现,OCT阳性表现不明显,而OCTA的En-face OCT外层视网膜可见片状低反射,与FAF表现一致,部分病例对应B-scan发现中心凹下椭圆体带-RPE稍有增厚,因此在此期OCTA相较于其他检查有更高的检出率。

随着光感受器外节及脂褐质沉积,形成一囊样间隙,进入II期,临床上通常认为卵黄样物质是脂褐质在RPE上的沉积。此时,FAF因RPE上脂褐质密度增高呈高荧光<sup>[11]</sup>,FFA因脂褐质遮蔽脉络膜背景荧光呈低荧光,OCT仅可见卵黄样物质为神经上皮高反射<sup>[10]</sup>,而OCTA的En-face OCT外层视网膜显示卵黄样物质呈高反射,其内未见异常血流信号,联合B-scan能够清晰显示卵黄样物质的位置及形态。

当卵黄样物质破裂、沉积于病灶下方时,呈“假性前房积脓样”外观,即进入III期。FAF因液体在黄斑上方呈低荧光,其内夹杂颗粒样高荧光,脂褐质沉积于下方呈高荧光,FFA因液体及脂褐质遮蔽脉络膜背景荧光仍呈低荧光,OCT示卵黄样物质为神经上皮高反射,其上覆盖的透明液体呈低反射,而OCTA的En-face OCT外层视网膜显示液体呈低反射,卵黄样物质和光感受器外节均呈高反射,且光感受器外节呈点状高反射与FAF中表现一致<sup>[12]</sup>,

其内未见异常血流信号,联合B-scan能够直接观察到卵黄样物质、光感受器外节及液体的形态及位置分布。

最终RPE吞噬光感受器外节,但沉积的脂褐质使光感受器和RPE细胞受损,导致RPE萎缩、纤维瘢痕和CNV形成,进入IV期。FFA因瘢痕和CNV均呈高荧光且此期表现多样而无法与其他病变鉴别,FAF形态大致与III期类似,瘢痕和CNV在OCT上也均呈高反射,OCTA的En-face OCT外层视网膜见卵黄样物质、光感受器外节、CNV、瘢痕均呈高反射,但结合血流图及B-scan能够直接进行区分,且发现此期光感受器外节较III期明显变少,证实光感受器外节能够流入神经上皮<sup>[13]</sup>,慢慢下沉,最终仍然被RPE吞噬。

本组所有患眼EOG显示Arden比均 $< 1.55$ ,与Deutman等研究结果相一致<sup>[5]</sup>,但无法对该疾病进行诊断分期。FAF、FFA、OCT特征与既往文献报道基本一致<sup>[10-12,14]</sup>,I期仅在FAF中有阳性表现,II、III期病变典型,单一检查就能诊断分期,但易造成临床上漏诊、误诊。OCTA作为近年逐渐兴起的一种眼科非侵入式影像学检查方法<sup>[15]</sup>,可分层优势更清晰地显示病灶的形态细节,En-face OCT、B-scan及血流图可以提供更详细、更多层次的病变信息,能够及早发现I期病灶,清晰显示II-IV期卵黄样物质、光感受器外节及CNV的位置及形态,在鉴别卵黄样物质与CNV上有独特优势<sup>[16]</sup>,为Best病的研究提供了新的手段及指标。总之,在科技迅猛发展的背景

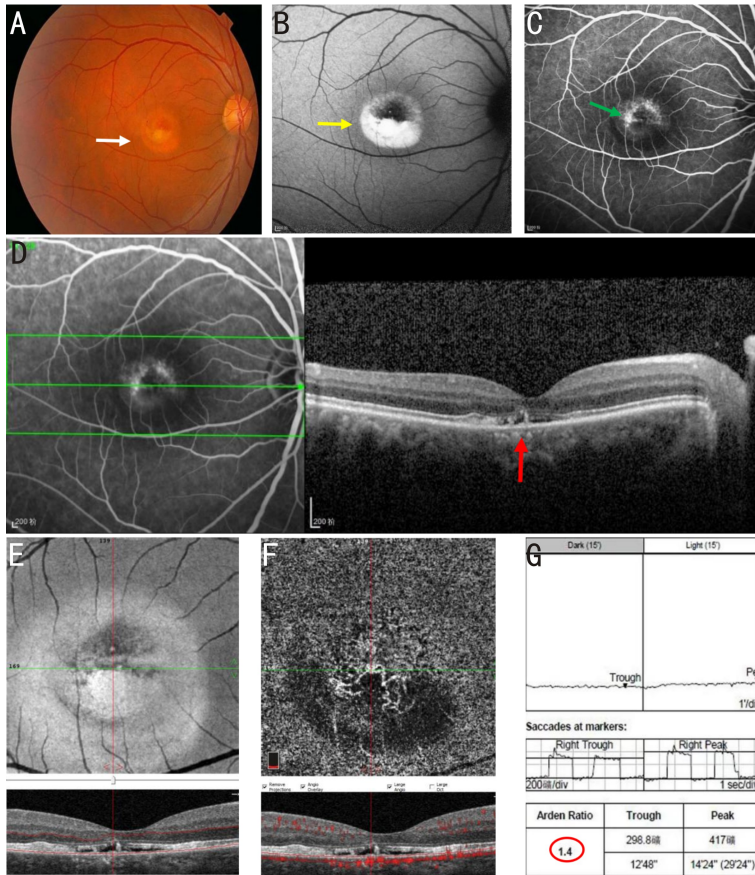


图4 IV期患者右眼彩色眼底、FAF、FFA、SD-OCT、OCTA、EOG像 A:彩色眼底照相见黄斑区少许黄色物质聚集,周围色素紊乱(白箭);B:FAF示黄斑区环形不均匀高荧光,上方低荧光,其内夹杂少许颗粒样强高荧光(黄箭);C:FFA示黄斑区类圆形透见荧光及遮蔽荧光相混杂,晚期见不规则荧光着染并隐匿性荧光渗漏(绿箭);D:SD-OCT示黄斑区神经上皮下小团状高反射,周围局限性神经上皮层浆液性脱离及局部RPE萎缩(红箭);E、F:OCTA的En-face OCT外层视网膜见不规则高反射病灶,其内可见少许点状高反射物质,于脉络膜毛细血管层见团状脉络膜新生血管CNV形成,对应B-scan可见血流信号位于RPE下,病灶周围神经上皮下小团状高反射、局限性神经上皮层浆液性脱离及局部RPE萎缩;G:EOG示Arden比为1.4。

下,多模式影像检查对于诊断 Best 病 I-IV期起到了重要的作用,其中 OCTA 较其他检查有明显优势,但基因检测在本疾病中仍然有着不可替代的作用,可定位异常基因及明确遗传方式和预后风险。

本研究详细地阐述了 Best 病的多模式影像特征,但也存在以下不足,样本量较小,随访率低,因此还有待今后更多样本的积累和定期随访,以便进一步评估多模式影像在 Best 病的诊断和随访中的确切作用。

参考文献

[1] Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet*, 1998, 19 (3): 241-247.  
 [2] Mohler CW, Fine SL. Long-term evaluation of patients with best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology*, 1981, 88(7): 688-692.  
 [3] Crincoli E, Zhao ZL, Querques G, et al. Deep learning to distinguish Best vitelliform macular dystrophy (BVMD) from adult-onset vitelliform macular degeneration (AVMD). *Sci Rep*, 2022, 12 (1):12745.  
 [4] 欧阳艳玲, 张勇进, 徐格致, 等. 不同病变时期 Best 卵黄样黄斑营养不良的光相断层扫描图像特征. *中华眼底病杂志*, 2012, 28 (4): 342-345.  
 [5] 刘婧妹, 张勇进. Best 卵黄样黄斑营养不良临床特点及 BEST1 基因突变研究进展. *国际眼科杂志*, 2015, 15(4): 621-624.  
 [6] 弓利雪, 顾虹, 刘守彬, 等. 卵黄样黄斑营养不良致病基因的两个新突变. *眼科*, 2017, 26(3): 195-199.

[7] Gao FJ, Qi YH, Hu FY, et al. Mutation spectrum of the bestrophin-1 gene in a large Chinese cohort with bestrophinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(6): 846-851.  
 [8] 潘萌, 谢坤鹏, 杜利平, 等. Best 卵黄样黄斑营养不良及常染色体隐性卵黄样黄斑营养不良家系 BEST1 基因突变及临床表型分析. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(11): 841-847.  
 [9] Hufendiek K, Hufendiek K, Jägle H, et al. Clinical heterogeneity in autosomal recessive bestrophinopathy with biallelic mutations in the BEST1 gene. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9353.  
 [10] 和丹, 黎铎, 杨红云, 等. Best 卵黄样黄斑营养不良不同临床分期眼底影像学分析. *中国实用眼科杂志*, 2014, 32(4): 499-503.  
 [11] Duncker T, Greenberg JP, Ramachandran R, et al. Quantitative fundus autofluorescence and optical coherence tomography in best vitelliform macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1471-1482.  
 [12] Lima de Carvalho JR Jr, Paavo M, Chen LJ, et al. Multimodal imaging in best vitelliform macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(6): 2012-2022.  
 [13] Spaide R. Autofluorescence from the retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*, 2008, 28(1): 5-35.  
 [14] Qian CX, Charran D, Strong CR, et al. Optical coherence tomography examination of the retinal pigment epithelium in best vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology*, 2017, 124(4): 456-463.  
 [15] 陈慧黎, 梅立新, 戴巧云, 等. 光学相干断层扫描血管成像在眼科的应用进展. *国际眼科杂志*, 2021, 21(11): 1918-1921.  
 [16] 和丹, 张娟, 黎铎, 等. 成人型卵黄样黄斑营养不良光相断层扫描血管成像影像特征. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(5): 343-348.