

急性视网膜坏死诊断和研究进展

杨 杨

(首都医科大学附属北京友谊医院 北京 100000)

【摘要】急性视网膜坏死是一种由病毒感染引起的全葡萄膜炎,可迅速引起患者视力严重下降。因此早期及时诊断和治疗格外重要,本文对 ARN 的诊断和治疗进行总结和分析。

【关键词】急性视网膜坏死综合征;诊断;治疗

急性视网膜坏死(acute retinal necrosis, ARN)是一种严重的致盲性眼病。1983年 Culbertson 通过电子显微镜发现在 ARN 急性期患者视网膜全层组织中存在疱疹病毒颗粒,此后水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)、单纯疱疹病毒(herpes simple virus, HSV)、巨噬细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)也被相继确诊为 ARN 的致病原。ARN 以视网膜坏死为主要表现,进展迅速,预后极差,导致患者视力严重下降甚至丧失。目前对于 ARN 的诊断和治疗仍存在诸多问题,如不能及时治疗,会对患者带来无穷后患。早期诊断和早期治疗是 ARN 治疗的关键。

1 ARN 的诊断

1.1 临床特征

部分患者眼部发病前可有全身病毒感染表现。通常双眼发病,单眼起病。1/3 免疫力正常的患者出现对侧眼受累,多发生在第一只眼发病数月至数年内均可发病。在免疫力低下的患者中,约 90% 出现双眼受累。

首发症状主要为单侧的眼红、眼痛、畏光。体征表现为伴或不伴 KP 的虹膜睫状体炎。随病情进展后患者多主诉眼前黑影飘动或视物模糊。急性视网膜坏死后期典型的三联征包括视网膜脉络膜血管炎、视网膜坏死、玻璃体炎。视网膜血管炎多表现为严重的动脉炎伴视网膜血管闭塞和无灌注区形成,脉络膜血管同时受累。视网膜广泛水肿,视盘边界模糊。早期视网膜坏死病灶多位于周边部,为小片黄白色病灶,随时间增多融合成致密的界清坏死灶伴色素上皮色素紊乱。周边部视网膜变薄萎缩,可发生多发裂孔,引起视网膜脱离。玻璃体炎表现为玻璃体腔大量炎症细胞浸润,随病情进展可表现为玻璃体混浊加重,影响眼底检查。

1.2 眼部检查

1.2.1 FFA^[1]: 可快速明确 ARN 的病变范围和严重程度。在 FFA 下 ARN 表现为病变部位动脉闭塞呈白线状,静脉迂曲,病变周围有斑片状初学,可见界限清晰的视网膜坏死灶。坏死区早期表现为弱荧光,晚期呈现斑驳状强荧光。

1.2.2 ICGA: 主要表现为视盘周围脉络膜荧光充盈迟缓,坏死区不可见脉络膜血管形态,脉络膜片状弱荧光;晚期在病灶区与视网膜交界处脉络膜血管明显扩张,通透性增加可见荧光渗漏。

1.2.3 超声波检查: ARN 患者在 B 超检查中可发现潜在的视网膜脱离及玻璃体混浊。

1.2.4 OCT 检查: 在 ARN 患者急性期 OCT 可见视网膜各层组织结构紊乱,视网膜后极部弥漫性水肿,可见高信号的渗出物;炎症消退期,病变区的视网膜厚度变薄, RPE 受到一定程度损伤^[2]。

1.2.5 视网膜电图: ARN 患者早期视网膜电图即可出现 a 波和 b 波峰值降低,晚期多表现为峰值重度减低或熄灭。

1.3 实验室检查

1.3.1 组织培养及免疫学检查: 检测血清中抗体滴度有助于病毒感染的诊断,但并非所有感染的病毒都会产生抗体,即使能够在血清中形成抗体也大约需要 2 周左右,且患者眼内前

房水及玻璃体液中病毒抗体滴度远高于血液,因此此项检查有自身局限性。

1.3.2 侵入性检查: 在玻璃体手术时获得的玻璃体及视网膜组织可方便用于活检,玻璃体取样用于病毒抗体、PCR 反应或病毒 DNA 分析可用于 ARN 的确诊。

1.3.3 聚合酶链反应(PCR): 在疑似 ARN 患者的前房水和玻璃体液取样品后使用聚合酶链反应检测病毒 DNA,其高灵敏性和特异性被越来越多的学者认可。病毒 DNA 复制水平和 ARN 严重程度一致,因此使用 PCR 技术检测病毒 DNA 可对其预后和治疗进行评估^[3]。

2 ARN 诊断标准

1994 年,美国葡萄膜炎协会对 ARNS 制定了新的诊断标准:

1) 病灶周边的视网膜有 1 个或多个坏死灶,且坏死病灶边界清楚;2) 病变在没有使用抗病毒药物前迅速进展,且向周边呈环形扩张;3) 有动脉相关的闭塞性视网膜血管性病变的证据;4) 显著的前房炎症及玻璃体高度混浊^[4]。

2015 年日本 ARN 研究组 8 位葡萄膜炎专家及 1 位统计学专家共同制定 ARN 新诊断标准^[5],该标准以患者眼部早期表现、病程演变及眼内液病毒学检测结果为依据制定如下表 1。Takase 等认为该新标准将 ARN 的诊断和眼内液病毒学检测结果相结合,其有利于 ARN 的早期诊断和治疗,但其不足之处在于部分病原体如 CMV 等并未纳入眼内液的病毒检测结果中。

表 1 日本急性视网膜坏死研究组 2015 年制定的 ARN 诊断标准

I. 诊断标准

1. 眼部早期表现

- 1a. 前房炎症细胞或羊脂状角膜后沉着物
- 1b. 周边视网膜黄白色坏死病灶(早期呈颗粒或片状,晚期逐渐融合)
- 1c. 视网膜动脉炎
- 1d. 视盘充血
- 1e. 玻璃体炎性混浊
- 1f. 眼压升高

2. 病程演变

- 2a. 视网膜坏死病灶迅速环周进展
- 2b. 视网膜裂孔或视网膜脱离
- 2c. 视网膜动脉阻塞
- 2d. 视盘水肿
- 2e. 抗病毒治疗有效

3. 眼内液病毒学检测: PCR 或 GWC 检测单纯疱疹病毒 1 和 2 或水痘-带状疱疹病毒阳性

II. 基本概念

1. ARN 的诊断以眼部早期表现、病程演变及眼内液病原学检查结果为依据

2. 眼部早期表现 1a、1b 阳性,高度怀疑 ARN,推荐行眼内液病毒学检测及抗病毒治疗

3. ARN 最终诊断以病程演变及病毒学检测结果为依据

4. ARN 常发生于免疫功能正常者,免疫功能下降者可有不同的眼部早期表现及病程演变

III. 分类诊断

1. ARN 病毒学诊断明确眼部早期表现 1a、1b + 病程演变任意 1 项 + 眼内液病毒学检测阳性

2. 病毒学诊断未明确 ARN

眼部早期表现任意 4 项(包括 1a、1b) + 病程演变任意 2 项 + 眼内液病毒学检测阴性或未行检测

3 ARN 的治疗

3.1 抗病毒治疗

研究表明,病毒感染是引起 ARN 的主要病因,因此,全身及玻璃体腔内抗病毒药物是 ARN 的一线治疗方法。全身抗病毒治疗可使活动期 ARN 患者视网膜坏死病灶消退,延迟或防止新的坏死病灶的产生,减少健眼受累机会。目前常用的全身抗病毒方案 HSV 感染首选阿昔洛韦, VZV 感染首选更昔洛韦^[1]。玻璃体腔内注射可在眼内形成较高药物浓度,并且直接作用于病灶,更有利于控制病情的发展。玻璃体腔注射常用药物包括更昔洛韦和膦甲酸。治疗 ARN 的抗病毒药物特点如下表 2。

3.2 糖皮质激素治疗

糖皮质激素对 ARN 的治疗是一把双刃剑,一方面糖皮质激素可以抑制病毒引起的免疫反应,减轻玻璃体炎,抑制视网膜炎,从而保护视网膜和视神经,改善视力预后;另一方面糖皮质激素可加速病毒复制而加重病情。因此,临床建议若患者病情需要,可在足量抗病毒治疗 24-48h 后给予糖皮质激素治疗^[6]。在各类临床病例报道中,糖皮质激素的应用颇受争议。

3.3 抗凝治疗

有研究表明 ARN 患者血管闭塞与血液的高凝状态导致血栓形成有关,可使用抗凝药对症治疗^[7]。推荐常规口服小剂量阿司匹林 100mg/d, VZV 感染患者可增加剂量至 200-300mg/d。

3.4 抗 VEGF 治疗:有研究显示,ARN 患者 VEGF 水平有所升高,在玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物对其预后有明显改善^[8]。

3.5 手术治疗

3.5.1 预防性激光凝固术:由于 ARN 的病灶易造成视网膜脱离,因而有学者提议在 ARN 早期行预防性激光凝固术,以降低网膜脱离风险^[9]。而 Tibbetts^[10]等学者却提出预防性光凝并未起到预防视网膜脱离的作用。此外,很多 ARN 患者存在严重的玻璃体混浊,也给激光凝固术带来了局限性。

3.5.2 玻璃体手术治疗:在 ARN 患者视网膜脱离之前行预防性玻璃体切除可以清除玻璃体腔内的坏死及炎症物质,减少并发症,进而缩短进程^[11]。

综上所述,ARN 作为一种进展快预后差的致盲性眼病,早期对因诊断,早期全身抗病毒治疗为主、抗凝治疗、糖皮质激素为辅,病情进展及时手术治疗,亟需临床医生高度重视。

参考文献:

- [1] 狄宇 & 叶俊杰. 急性视网膜坏死诊断及治疗的研究进展. 中华眼科杂志 54, 6 (2018).
- [2] 李娟娟 et al. 急性视网膜坏死光相干断层扫描图像分析. 光相干断层扫描技术临床应用暨新进展研讨会 (2009).
- [3] Asano, S., Yoshikawa, T., Kimura, H., Enomoto, Y. & Nishiyama, Y. Monitoring herpesviruses DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR. Journal of Clinical Virology 29, 207-210 (2004).
- [4] Holland, G. N. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. American Journal of Ophthalmology 117, 663-666 (1994).
- [5] Takase, H. et al. Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. Japanese Journal of Ophthalmology 59, 14-20 (2015).
- [6] Kamal et al. Intravitreal Ganciclovir and Dexamethasone as Adjunctive Therapy in the Management of Acute Retinal Necrosis Caused by Varicella Zoster Virus. Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging 42 Online, e87 (2011).
- [7] Flaxel, C. J., Steven, Y. & Lauer, A. K. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis). Transactions of the American Ophthalmological Society 111, 133-144 (2013).
- [8] De, V. L. et al. Cytokines and chemokines involved in acute retinal necrosis. Investigative ophthalmology & visual science 58, 2139 (2017).
- [9] Meghpara, B., Sulkowski, G., Kesen, M. R., Tessler, H. H. & Goldstein, D. A. Long-term follow-up of acute retinal necrosis. Retina 30, 795-800 (2010).
- [10] Tibbetts, M. D., Shah, C. P., Young, L. H., Duker, J. S. & Morley, M. G. Treatment of Acute Retinal Necrosis. Ophthalmology 117, 818-824 (2010).
- [11] 郭源源, 朱丹 & 陶勇. 急性视网膜坏死的研究进展. 中华眼科医学杂志 (电子版) 3, 236-239 (2013).

表 2: 治疗 ARN 常用抗病毒药物特点

药物名称	给药途径	不良反应	治疗效果和作用强度顺序
阿昔洛韦	静脉注射, 每千克体重 10 mg/d, 1 次 /3 h; 7 d 后改为口服, 800 mg/ 次, 每日 5 次, 维持 3~4 个月	常见: 胃肠道反应、皮疹、头痛; 不常见: 肾脏、中枢神经系统毒性	治疗 HSV 首选
伐昔洛韦	口服, 1 000 ~ 2 000 mg/ 次, 每日 3 次	不常见: 肾脏、中枢神经系统毒性	HSV-2、HSV-1、VZV、CMV
泛昔洛韦	口服, 500 mg/ 次, 每日 3 次	常见: 头痛、胃肠道反应、皮疹	HSV-1、HSV-2、VZV
更昔洛韦	静脉注射, 每千克体重 5 mg/d, 每日 2 次; 玻璃体腔注射, 400 μg/0.08 ml, 3 周 1 次; 玻璃体腔缓释剂, 持续作用 8 个月 (1 μg/h)	常见: 贫血、粒细胞减少、血小板减少; 不常见: 视网膜脱离、出血、眼内炎、低眼压、	治疗 VZV 首选
缬更昔洛韦	口服, 900 mg/ 次, 每日 2 次, 3 周后减量; 450 mg/ 次, 每日 2 次, 维持治疗	常见: 头痛、胃肠道反应; 严重: 骨髓抑制、贫血、肾功能衰竭	HSV-1、CMV、HSV-2
膦甲酸	CMV: 口服, 每千克体重 60 mg/ 次, 1 次 /3 h, 2~3 周。 HSV: 口服, 每千克体重 40 mg/ 次, 1 次 /3 h, 2~3 周; 玻璃体腔注射, 2.4 mg/0.1 ml, 每周 1 次	常见: 头痛、胃肠道反应; 不常见: 肾脏病变、中枢神经系统毒性、视网膜脱离、出血、眼内炎	阿昔洛韦或更昔洛韦治疗无效时选用