

高度近视合并视锥细胞营养不良的临床诊断

李庆和¹, 李岳美², 吴斯琪³, 薛安全³

作者单位:¹(467000)中国河南省平顶山市,解放军第一五二中心医院眼科;²(467000)中国河南省平顶山市,平顶山学院;³(325000)中国浙江省温州市,温州医学院附属眼视光医院

作者简介:李庆和,硕士,主治医师,研究方向:屈光手术、眼底病。

通讯作者:薛安全,硕士,主任医师,研究方向:屈光手术。

safesnow88@aliyun.com.cn

收稿日期:2013-10-12 修回日期:2014-03-10

Clinical diagnosis of high myopia with cone dystrophy

Qing-He Li¹, Yue-Mei Li², Si-Qi Wu³, An-Quan Xue³

¹Department of Ophthalmology, No. 152 Central Hospital of Chinese People's Liberation Army, Pingdingshan 467000, Henan Province, China; ²Pingdingshan University, Pingdingshan 467000, Henan Province, China; ³The Eye Hospital of WMU, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: An-Quan Xue. The Eye Hospital of WMU, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. safesnow88@aliyun.com.cn

Received:2013-10-12 Accepted:2014-03-10

Abstract

• High myopia associated with cone dystrophy is relatively rare in clinical practice. Because the two diseases have a certain genetic predisposition, with the disease developed, clinical examination and clinical symptoms have some similarities, one disease diagnosis is easily confused or masked by the other diagnosis, especially in the face of patients with high myopia associated abnormalities, we should carefully screen abnormal visual function of its own or combined cone dystrophy diagnosis. In addition, the development of the disease may mutually reinforce, aggravate the symptoms of each other, which is likely to cause misdiagnosis or delay the proper treatment. Therefore, it is clinically difficult to correct and comprehensively and timely diagnosis.

• **KEYWORDS:** high myopia; cone dystrophy; clinical diagnosis

Citation: Li QH, Li YM, Wu SQ, et al. Clinical diagnosis of high myopia with cone dystrophy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(4):648-650

摘要

高度近视合并视锥细胞营养不良在临床上比较少见。由于两种疾病均有一定遗传倾向,疾病发展到一定程度时临床检查及临床症状有一定相似性,常合并发生,一种疾病的诊断易被另一种诊断所混淆或掩盖,尤其在遇到高度近视患者出现相关检查异常时,要仔细甄别是其本身视功能异常,还是合并视锥细胞营养不良的诊断。另外,在疾病的发展中可能会相互促进而加重疾病的症状,容易造成漏诊或误诊,从而延误正确治疗。因此正确、全面、及时做出诊断是临床的难点。

关键词: 高度近视;视锥细胞营养不良;临床诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.19

引用: 李庆和,李岳美,吴斯琪,等. 高度近视合并视锥细胞营养不良的临床诊断. 国际眼科杂志 2014;14(4):648-650

0 引言

近视是全球公共卫生问题,高度近视的发病率约10%^[1]。病理性近视患者眼轴延长、屈光度高,眼底病变发生率逐渐上升。综合应用眼底检查、视野检查、OCT检查、mERG检测能较早发现眼底病变并监测病情进展^[2]。视锥细胞营养不良(cone dystrophy, CD)是一组由进行性视力减退、畏光、眼球震颤等临床及基因遗传综合征^[3],主要累及视锥细胞,严重时合并累及视杆细胞,遗传方式主要是常染色体显性、隐性、X染色体连锁遗传。Gündogan等^[4]认为高度近视和CD都属于遗传性疾病,或许有着共同的遗传学基础。本文旨在回顾相关文献并进行分析,努力提高诊疗水平。对患者来说,及时采取综合措施如后巩膜加固术防治病理性近视加重,也有望将来通过基因治疗等保护残存的视锥细胞。

1 相关研究

Schwartz等^[5]报道了博恩霍尔姆眼病综合征,包括中高度近视、绿色盲、视力减退,临床检查眼底呈豹纹状改变、视网膜色素上皮层变薄、明视闪光ERG的异常等,通过基因分析推测高度近视和CD可能为同一基因的不同表现型或相同表现型。Reddy等^[6]报道了1例罕见的常染色体显性遗传视锥细胞营养不良综合征,患者有夜盲、视力低下、色觉异常等表现。所有个体均有视网膜及色素上皮的萎缩,虽有后巩膜葡萄肿,但眼轴长度基本在正常范围,未发现高度近视。

Michaelides等^[3]报道了1例12岁男孩与Reddy相似的病例报告,包括双侧性小角膜、先天性白内障、视锥视杆细胞营养不良、后巩膜葡萄肿合并高度近视。国外曾报道过多例CD合并圆锥角膜的病例报告,患者有严重近视散光,目前尚不清楚两者之间关系^[7,8]。

因此,由以上文献可以看出,CD合并扩张性眼病如高度近视的报道并非罕见,病理性近视与CD的病理损

害相互促进,临床症状往往较重。而有些病例往往合并其它眼部异常,部分病例以通过基因分析发现两者基因异常同源性的可能性大,但也可能为两种疾病有各自的突变基因引起。

2 临床检查分析

2.1 视野检查 Fledelius 等^[9]研究发现高度近视眼轴越长,视野缺损的可能性越大。Ohno-Matsui 等^[10]研究发现高度近视患者由于后巩膜的扩张造成弧度变形,视网膜组织受到拉扯及扭曲变形,从而造成神经纤维层损害及相应的视野的缺失。椭圆形视盘比圆形视盘发生视野缺失的比例更大。随访观察 10a,原视野缺损不断扩大。而 Wolfing 等^[11]观察到 CD 患者视野检查可出现中心视野约 5°的环形暗点。因此可见高度近视合并 CD 的视野缺损,虽然临床报告的视野损害的机制不同,但均不同程度地发现中心暗点、环形暗点、象限性缺损等改变,发生的部位无特异性,而且检查结果相互重叠。

2.2 电生理检查 Mona^[12]应用多焦 ERG 及全视野 ERG 发现中高度近视与正视患者 ERG 的波幅有显著差异,波幅随屈光度的增加而降低。推测与光学、电学、视网膜因素有关。可能与视网膜上缩小的图像尺寸及由于眼轴延长而减少的眼内照明有关,或者与电极与视网膜的距离较远有关,或者由于视网膜感受器外层的密度降低、功能下降有关。Westall 等^[13]也证实多焦 ERG 的幅值与近视度数及眼轴长度呈负相关。Chen 等^[14]应用多焦 ERG 对近视患者的幅值及潜伏期进行分析,虽然眼轴长度及屈光度对其有所影响,但仅占 42% 左右,而视网膜感受器锥细胞本身功能的异常才是导致 ERG 异常的主要原因。

Kretschmann 等^[15]发现多焦 ERG 能全面地发现视网膜的病变,对 CD 的检测上比全视野 ERG 更具有优势。Reddy 等^[6]发现视锥细胞营养不良时,发现全视野 ERG 锥细胞反应波幅明显降低,视杆细胞反应波幅正常或轻度降低。多焦视网膜电流图显示黄斑区视锥细胞功能明显降低。但也有周围型 CD 的报道,多焦 ERG 显示周边视锥细胞的损害大于中心部^[16]。Kelly 等^[17]研究发现翻转图形 VEP 检查对先天性 CD 的患儿的敏感性大于全视野 ERG,尤其在不配合的儿童早期检测有重大意义。

因此,临床上高度近视特别是病理性近视合并 CD 患者临床电生理的异常,常融合为视锥细胞营养不良的表现,多焦视网膜电流图表现为中心部的波幅下降大于周边视网膜。但高度近视的电生理异常表现为视网膜功能的弥漫性损害,表现为波幅降低和(或)潜伏期的延长;而 CD 则表现为明视 ERG 的异常,而暗视 ERG 则正常或轻度下降,当疾病发展严重时也可表现为暗视 ERG 异常。

2.3 眼底自发荧光检查 产生自身荧光的主要物质是 RPE 细胞内的脂褐素沉积成的混合物,主要来源于未被 RPE 细胞完全消化的光感受器外节膜盘。因此,临床上自身荧光检查可间接检测光感受器细胞的功能及代谢状态。Wabbels 等^[18]通过对 CD 患者眼底自身荧光图像分析,可见黄斑区中央呈低荧光,周围可有环状高荧光。中央低荧光区与视锥细胞及色素上皮萎缩死亡有关,周围高荧光可能与脂褐素的堆积有关,相应的 FFA 可见黄斑区斑驳状透见荧光(窗样缺损)。Obson 等^[19]研究认为黄斑区自发荧光环的直径增大、密度增高可以说明 CD 变性的范围在扩大,低荧光的形成是由于视网膜感受器细

胞的感光度的下降,而不是感受器细胞的死亡引起的,同样发现黄斑中心的暗区及其周围高密度环随疾病的发展而扩大。而 Wang 等^[20]报道了 1 例反常的 CD 的眼底自发荧光相黄斑中心呈高荧光点的表现。

而在高度近视眼则不会出现上述表现,但眼底出现病理异常时可有与 CD 相类似的表现类型。Parodi 等^[21]曾报道了 42 例高度近视伴脉络膜新生血管的自发眼底荧光图像,表现为黄斑区片状高荧光,中心有点状低荧光区改变,应用 PDT 治疗后在病灶周围出现圆形晕环样改变。Sayanagi 等^[22]发现黄斑裂孔视网膜脱离的自发荧光可表现为后极部弥漫性低荧光合并裂孔处高荧光表现。

因此我们可以看出自发荧光眼底图像分析有较好诊断 CD 的价值,其图像与高度近视有明显不同,但在某些病理性近视的病例可出现相似的表现,应加以区分。

2.4 光学相干断层扫描检查 Reddy 等^[6]应用 OCT 观察可见 CD 患者黄斑区因视网膜外层变薄,盘斑束神经纤维层厚度正常。Sergouniotis 等^[23]应用 OCT 对 12 例儿童视 CD 患者进行检查并观察,发现视网膜感受器内外节不连续的反射区,部分病例可见内外节感受器缺失及光学间隙消失,视网膜外节与视网膜色素复合体异常,所有黄斑区视网膜变薄。他研究发现 OCT 的临床表现可以出现在疾病的早期阶段,可在疾病严重阶段之前发现视网膜病理改变,有较好的临床诊断意义。如果在此之前进行基因治疗,可能会取得较好疗效。

而在高度近视眼,Coscas 等^[24]应用高清 OCT 研究发现,高度近视患者脉络膜、巩膜的厚度明显低于轻度近视及正视眼。Abbott 等^[25]通过动物实验及组织切片观察发现高度近视的视网膜厚度变薄,变薄出现在视网膜各个层次之中,而以内网状层、内核层、外网状层变薄最明显,神经细胞密度降低也出现在视网膜的各个层次中。

高度近视视网膜变薄出现在全层,而且以视网膜内层更明显,同时可出现脉络膜、巩膜变薄;而 CD 以视网膜外层及脉络膜变薄更明显。对于 CD 合并高度近视的 OCT 结果则揉合了这两疾病的表现,比单一种疾病的病理损害更严重。

2.5 色觉分析 我们知道,视锥细胞主要司视觉及色觉,CD 的患者色觉异常可表现为全色盲、红绿色盲、单色盲,但也有报道仅有电生理的异常而无色觉异常的病例^[2]。Xie 等^[26]已成功制作了小鼠对中波段敏感基因的突变的 CD 动物模型,造成了小鼠 ERG 的波形异常,并推测可能与人的色觉缺失有相似之处。Bonilha 等^[27]从 CD 患者捐献者的眼球中研究发现,视细胞中视紫质含量正常,而红、绿、蓝视蛋白的分布异常可能为其致病原因。而 Mantyjarvi 等^[28]对无退行性眼底改变的高度近视患者应用假同色图等检查发现,发现患者对蓝色异常。认为系由于眼轴延长、眼球后极部伸展导致视网膜光感受器的细微损害所致。

高度近视患者常合并黄、蓝色觉的异常,可能为视网膜光感受器的细微损害所致;而 CD 患者常表现为全色盲、红绿色盲、单色盲,是由视网膜感受器视锥细胞的营养不良所致,晚期可累计视杆细胞,造成严重夜盲及周边视敏度的下降。

3 总结

综上所述,高度近视合并视锥细胞营养不良在临床检查如色觉、视野改变、电生理异常、光学相干断层扫描、

眼底自发荧光有一定的共同性,临床表现相似,也有如畏光、昼盲、红绿色盲、明视ERG熄灭状改变等视锥细胞营养不良所特有的表现。而视锥细胞营养不良也可表现为正常眼底,眼底造影检查无明显改变。由于两者均有一定遗传倾向,在疾病的发展中可能会相互促进而加重疾病的症状。尤其在遇到高度近视患者出现相关检查异常时,要注意甄别是其本身的异常,还是有合并CD的诊断,仔细鉴别异同点,努力做到早期发现、早期处理、不漏诊、不误诊、不误治。

参考文献

- 1 Wu HM, Seet B, Yap EP, *et al*. Does education explain ethnic differences in myopia prevalence? A population based study of young adult males in Singapore. *Optom Vis Sci* 2001;78(4):234-239
- 2 Tu Y, Wei WB, Zhou D, *et al*. Observation on morphology and function of macula in pathologic myopia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2008;44(9):794-799
- 3 Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):291-297
- 4 Gündogan NÜ, Altintas AGK, Durmazlar N, *et al*. High myopia associated with color vision deficiency: a family report. *Int J Ophthalmol* 2007;7(3):602-608
- 5 Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm Eye Disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990;38(4):281-286
- 6 Reddy MA, Francis PJ, Berry V, *et al*. A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(2):197-202
- 7 Michaelides M, Urquhart J, Holder GE. Evidence of genetic heterogeneity in MRCS (microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphyloma) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141(2):418-420
- 8 Fogla R, Iyer GK. Keratoconus associated with cone-rod dystrophy a case report. *Cornea* 2002;21(3):331-332
- 9 Fledelius HC, Goldschmidt E. Eye shape and peripheral visual field recording in high myopia at approximately 54 years of age, as based on ultrasonography and Goldmann kinetic perimetry. *Acta Ophthalmol* 2010;88(5):521-526
- 10 Ohno-Matsui K, Shimada N, Yasuzumi K. Long-term development of significant visual field defects in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2011;152(2):256-265
- 11 Wolfing JI, Chung M, Carroll J, *et al*. High resolution retinal imaging of cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113(6):1014-1019
- 12 Mona AK. Electrophysiological study of myopia. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(1):91-99
- 13 Westall CA, Dhaliwal HS, Pantou CM, *et al*. Values of

electroretinogram responses according to axial length. *Doc Ophthalmol* 2001;102(2):112-130

- 14 Chen JC, Brown B, Schmid KL. Delayed mfERG responses in myopia. *Vision Res* 2006;46(8-9):1221-1229
- 15 Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, *et al*. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmologica* 2000;100(2-3):99-113
- 16 Yamamoto S, Nitta K, Kamiyama M. Cone electroretinogram to chromatic stimuli in myopic eyes. *Vision Res* 1997;37(15):2157-2159
- 17 Kelly JP, Crognale MA, Weiss AH. ERGs, cone-isolating VEPs and analytical techniques in children with cone dysfunction syndromes. *Doc Ophthalmologica* 2003;106(3):289-304
- 18 Wabbels B, Demmler A, Paunescu K, *et al*. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(1):36-45
- 19 Obson AG, Saihan Z, Jenkins SA, *et al*. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):472-479
- 20 Wang NK, Chou CL, Lima LH, *et al*. Fundus autofluorescence in cone dystrophy. *Doc Ophthalmol* 2009;119(2):141-144
- 21 Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Fundus autofluorescence in subfoveal choroidal neovascularisation secondary to Pathological Myopia. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):771-774
- 22 Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y. Different fundus autofluorescence patterns of retinoschisis and macular hole retinal detachment in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2007;144(2):299-301
- 23 Sergouniotis PI, Holder GE, Robson AG, *et al*. High resolution optical coherence tomography imaging in KCNV2 retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(2):213-217
- 24 Coscas G, Zhou Q, Coscas F, *et al*. Choroid thickness measurement with RTVue optical coherence tomography in emmetropic eyes, mildly myopic eyes, and highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(6):992-1000
- 25 Abbott CJ, Grünert U, Pianta MJ, *et al*. Retinal thinning in tree shrews with induced high myopia: optical coherence tomography and histological assessment. *Vision Res* 2011;51(3):376-385
- 26 Xie B, Nakanishi S, Guo Q, *et al*. A novel middle-wavelength opsin (M-opsin) nullmutation in the retinal cone dysfunction rat. *Exp Eye Res* 2010;91(1):26-33
- 27 Bonilha VL, Hollyfield JG, Grover S, *et al*. Abnormal distribution of red/green cone opsins in a patient with an autosomal dominant cone dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2005;26(2):69-76
- 28 Mantyjarvi M, Tuppurainen K. Color vision and dark adaptation in high myopia without central retinal degeneration. *Br J Ophthalmol* 1995;79(2):105-108