

新型冠状病毒奥密克戎变异株感染致急性黄斑神经视网膜病变的临床特征

张嘉琦¹, 夏一豪¹, 夏枫霖¹, 邱静¹, 何润西¹, 黎晓冬², 谢学军³

引用:张嘉琦,夏一豪,夏枫霖,等. 新型冠状病毒奥密克戎变异株感染致急性黄斑神经视网膜病变的临床特征. 国际眼科杂志 2023;23(9):1598-1602

基金项目:2022年度“杏林学者”学科人才科研提升计划(No. XKTD2022005)

作者单位:¹(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学;
²(550000)中国贵州省贵阳市,贵州中医药大学第一附属医院眼科;
³(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科

作者简介:张嘉琦,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治眼科疾病的临床研究。

通讯作者:谢学军,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医防治眼底疾病的基础和临床研究. xxj8848@163.com

收稿日期:2023-03-22 修回日期:2023-07-31

摘要

目的:观察奥密克戎感染致急性黄斑神经视网膜病变 (AMN) 的临床特征。

方法:回顾性研究。纳入 2022-12/2023-01 在成都中医药大学附属医院确诊为 AMN 的患者 9 例 18 眼,均行频域光相干断层扫描 (SD-OCT) 检查、荧光素眼底血管造影 (FFA) 检查、眼底彩照、自发荧光 (AF)、红外成像 (IR)、光学相干断层扫描血管成像 (OCTA)、炫彩检查等。随访 1~3mo,观察预后情况。

结果:奥密克戎感染致 AMN 的首发症状为眼部突发黄斑中心、旁中心暗点,伴或不伴视力下降、视物变形,且暗点症状可持续存在至少 3mo。其影像特征性表现为 SD-OCT 检查可见视网膜外层结构中断、散在高反射病灶、视网膜外层萎缩,严重者内核层 (INL) 可见高反射病灶,或伴视网膜色素上皮层 (RPE) 下微囊腔;OCTA 检查可见黄斑区深层毛细血管丛 (DCP) 血流密度降低;IR 检查可见病灶区域表现为弱反射;眼底彩照显示局限性棕褐色楔形病灶。

结论:奥密克戎感染致 AMN 多见于青年女性,眼底病变主要为视网膜外层结构损伤,眼底病变程度可能与感染后全身炎症反应、眼部微循环障碍有关,多模式眼底影像学检查及奥密克戎感染病史有助于该病的诊断。

关键词:新型冠状病毒(严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型);视网膜疾病;急性黄斑神经视网膜病变;影像学特征;黄斑病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.36

Clinical features of acute macular neuroretinopathy induced by Omicron

Jia-Qi Zhang¹, Yi-Hao Xia¹, Feng-Lin Xia¹, Jing Qiu¹, Run-Xi He¹, Xiao-Dong Li², Xue-Jun Xie³

Foundation item: The Scientific Research Promotion Program of “Xinglin” Scholars in 2022 (No. XKTD2022005)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou Province, China; ³Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xue-Jun Xie. Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. xxj8848@163.com

Received:2023-03-22 Accepted:2023-07-31

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical features of acute macular neuroretinopathy (AMN) induced by Omicron.

• **METHODS:** A retrospective study. A total of 9 patients (18 eyes) diagnosed with AMN from December 2022 to January 2023 in the Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine were included. Patients underwent spectral - domain optical coherence tomography (SD-OCT), fundus fluorescein angiography (FFA), fundus photography, autofluorescence (AF), infrared reflectance (IR), optical coherence tomography angiography (OCTA) and multicolor, etc. Furthermore, they were followed up for 1~3mo and observed the prognosis.

• **RESULTS:** The initial symptom of the Omicron-induced AMN was the sudden onset of central/paracentral scotoma in the eyes with or without impaired vision and metamorphopsia, and the scotoma could persist for at least 3mo. The image features of AMN are as follows. First, the SD-OCT examination showed the rupture of outer retinal layers, scattered hyperreflective lesions, and atrophy of outer retinal layers. In severe cases, hyperreflective lesions were seen in the inner nuclear layer (INL) or with microcystic cavities under the retinal pigment epithelium (RPE). Second, the OCTA examination demonstrated the decreased blood flow

density of the deep capillary plexus (DCP) of the macula. Third, the IR examination showed the weak reflection of lesion areas. Fourth, the fundus photography demonstrated the localized brown wedge-shaped lesion.

• **CONCLUSIONS:** The Omicron-induced AMN is mostly found in young females, and the characteristic manifestation of fundus is damage to the outer retinal layers. The extent of fundus lesions is related to the systemic inflammatory response and ocular microcirculatory changes after infection. The multimodal fundus image examination and a history of Omicron infection are helpful to diagnose the Omicron-induced AMN.

• **KEYWORDS:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); retinal diseases; acute macular neuroretinopathy; imaging characteristics; macular degeneration

Citation: Zhang JQ, Xia YH, Xia FL, et al. Clinical features of acute macular neuroretinopathy induced by Omicron. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(9):1598-1602

0 引言

急性黄斑神经视网膜病变 (acute macular neuroretinopathy, AMN) 是一类以黄斑区楔形或花瓣型,呈红色或棕褐色的向心性病灶,临床表现以急性黄斑中心或旁中心暗点为特征性症状的少见疾病^[1]。自从 2020 年新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 流行以来,AMN 的发病率显著提升^[2]。目前新型冠状病毒 (严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型, SARS-CoV-2) 变异株奥密克戎 (Omicron) 毒株已成为全球主要流行毒株^[3]。2022 年冬季奥密克戎毒株在中国广泛流行,临床观察发现感染奥密克戎后的 AMN 患者大幅增加,但目前国际上关于奥密克戎所致 AMN 的报道尚少。为详细了解奥密克戎所致 AMN 的临床特征,尤其是眼底影像特征,本研究观察分析了一组在我院就诊的奥密克戎所致 AMN 患者的临床及影像资料,以为 AMN 的临床诊疗提供更多依据,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性系列病例研究。连续纳入 2022-12/2023-01 在成都中医药大学附属医院门诊确诊为 AMN 的患者 9 例 18 眼,均为女性,年龄 30~35 (中位数 33) 岁。纳入标准:(1) 新型冠状病毒抗原检测阳性,发热 $\geq 2d$;(2) 符合 AMN 诊断标准^[4]:1) 突发急性黄斑中心、旁中心暗点,伴或不伴视力下降;2) 频域光相干断层扫描 (SD-OCT) 检查可见外核层 (ONL)、外丛状层 (OPL) 高反射病灶,外层结构与视网膜色素上皮层 (RPE) 交界处缺失;3) 红外成像 (IR) 检查可见局灶性弱反射病灶。排除既往有其他系统性疾病及家族遗传病病史者。本研究已获得成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审核,纳入患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 所有患者均行最佳矫正视力 (BCVA)、裂隙灯显微镜及 SD-OCT 检查等,2 例 4 眼患者同时行荧

光素眼底血管造影 (FFA)、自发荧光 (AF)、光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 及 IR 检查,其中 FFA、AF、IR、炫彩检查使用 Spectralis HRA 仪完成,SD-OCT 及 OCTA 检查使用 Spectralis-HRA+OCT 仪完成。

1.2.2 治疗及随访 纳入患者中 1 例患者妊娠期未予激素等治疗,2 例患者未遵医嘱用药,余 6 例患者均予口服糖皮质激素、神经营养及中药治疗。5 例患者随访观察 1~3mo,随访期间均行 SD-OCT 检查。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。治疗前后 BCVA 比较采用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入患者眼部主要症状表现为突发单眼或双眼黄斑中心、旁中心暗点固定遮挡,伴或不伴视力下降、视物变形,其中 5 例患者出现黄斑中心暗点伴视力下降,1 例患者出现黄斑中心暗点伴视物变形,3 例患者出现黄斑旁中心暗点伴视物变形。纳入患者 9 例 18 眼初诊时双眼 BCVA 为 0.3~0.8,随访患者 5 例 10 眼治疗前后 BCVA (LogMAR) 分别为 0.28 ± 0.13 、 0.13 ± 0.14 ,治疗后 BCVA 显著改善,差异有统计学意义 ($t = 7.781, P < 0.001$)。纳入患者均明确感染新型冠状病毒后 3~20d 内出现上述症状,其中双眼病变程度对称者 7 例,不对称者 2 例。

FFA 及 AF 检查可见 2 例 4 眼未见明显异常表现 (图 1A、B),眼底彩照及炫彩检查可见黄斑局限性楔形病灶 (图 1C、D),IR 检查可见黄斑区弱反射病灶 (图 1E)。1 例合并毛细血管前小动脉阻塞的患者 FFA 检查可见双眼病灶区轻度低荧光、伴斑点状遮蔽荧光 (图 2A),IR 检查可见病灶区域为局灶性弱反射病灶 (图 2B);眼底彩照可见白色絮状斑 (图 2C 红色箭头处) 在 FFA 检查表现为遮蔽荧光区域 (图 2A 红色箭头处),在 AF 检查表现为低荧光区域 (图 2D 红色箭头处)。2 例 4 眼 OCTA 检查可见黄斑区深层毛细血管丛 (DCP) 血流密度降低 (图 2E、F)。

SD-OCT 检查可见 18 眼外界膜 (ELM)、光感受器层、RPE 中均出现范围不等的高反射病灶、连续性中断 (图 3A);9 眼 ONL、OPL 内出现高反射病灶 (图 3B);8 眼 ONL 与 OPL 之间出现不均匀强反射、边界模糊不清 (图 3C);6 眼 ONL 萎缩 (图 3D);7 眼内核层 (INL) 可见不均匀强反射信号 (图 3E);4 眼 INL 与 OPL 之间可见不均匀强反射、边界模糊不清 (图 3F);2 眼可见 RPE 下微囊腔 (图 3G)。高反射病灶于发病 10~14d 内开始吸收消退,但发病 60~80d 后仍存在 RPE 层结构连续性中断,随着视网膜外层结构高反射病灶的吸收消退,ELM 及光感受器层逐渐修复,末次随访时基本修复完整,但 ONL 变薄基本不可逆转 (图 4)。随访患者 5 例 10 眼视力均有不同程度好转,暗点颜色变淡,但暗点始终存在。

3 讨论

本研究纳入 9 例患者发病年龄为 30~35 岁,均为女性,其中 7 例患者双眼病变程度对称。随访期间,5 例患者 SD-OCT 检查提示视网膜结构基本修复,但暗点持续存在。本研究纳入患者流行病学特点基本与既往文献^[5-6]报道一致,均以年轻女性发病为主,可见双眼对称性或不对称性发病。

目前研究发现诱发 AMN 的因素较多,认为其通常与

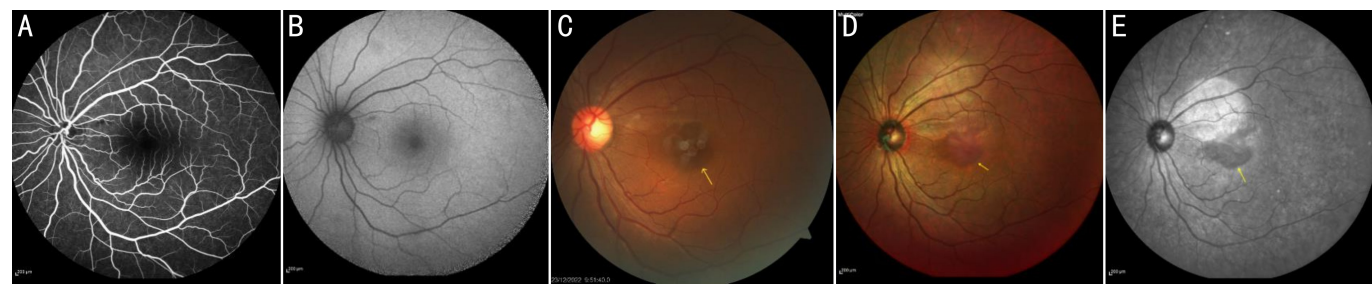


图1 患者,女,34岁,双眼AMN,图示左眼影像学检查结果 A、B:FFA和AF检查未见明显异常;C、D:眼底彩照和炫彩检查可见局限性棕褐色病灶(黄色箭头);E:IR检查可见弱反射病灶(黄色箭头)。

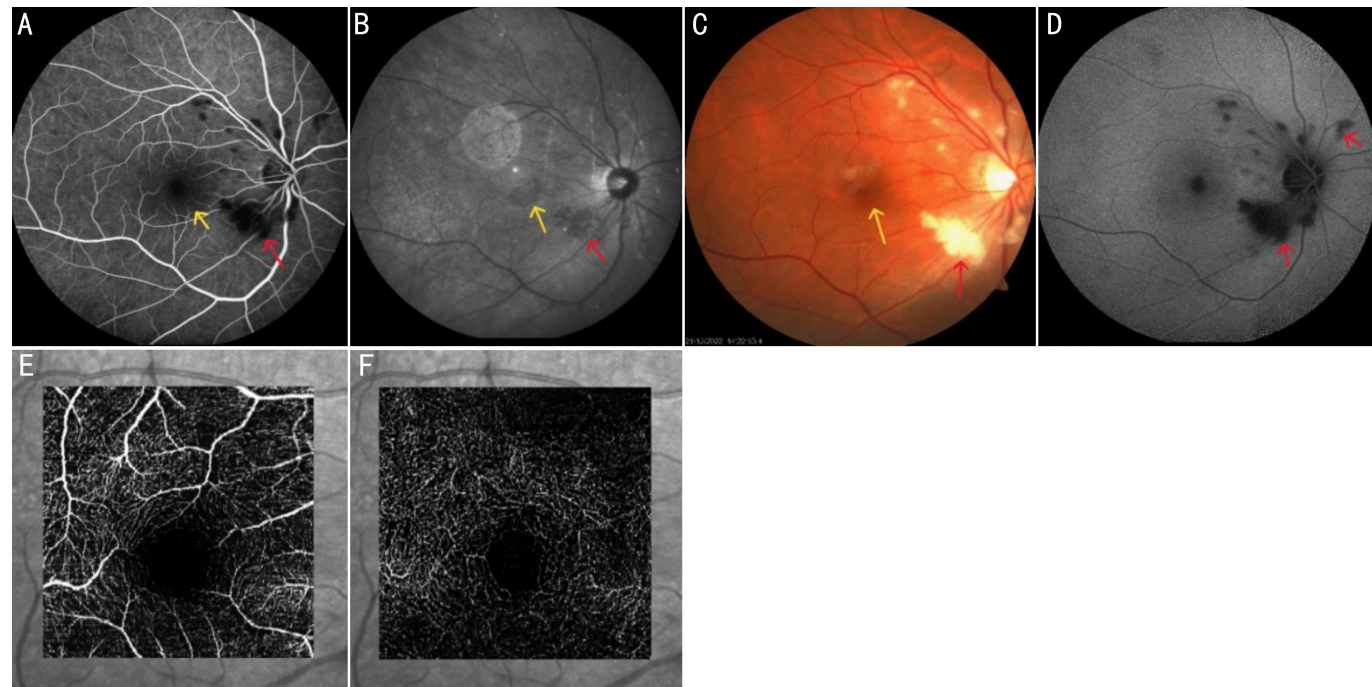


图2 患者,女,30岁,双眼AMN合并毛细血管前小动脉阻塞,图示右眼影像学检查结果 A:FFA检查可见黄斑区稍弱荧光(黄色箭头),视盘周围血管旁可见遮蔽荧光(红色箭头);B:IR检查可见局限性弱反射病灶(黄色箭头),视盘血管旁可见散在放射状弱反射病变(红色箭头);C:眼底彩照可见局限性棕褐色病灶(黄色箭头),血管旁白色絮状斑(红色箭头);D:AF检查可见低荧光病变(红色箭头);E、F:OCTA检查可见黄斑区拱环结构欠完整,DCP血流信号减弱。

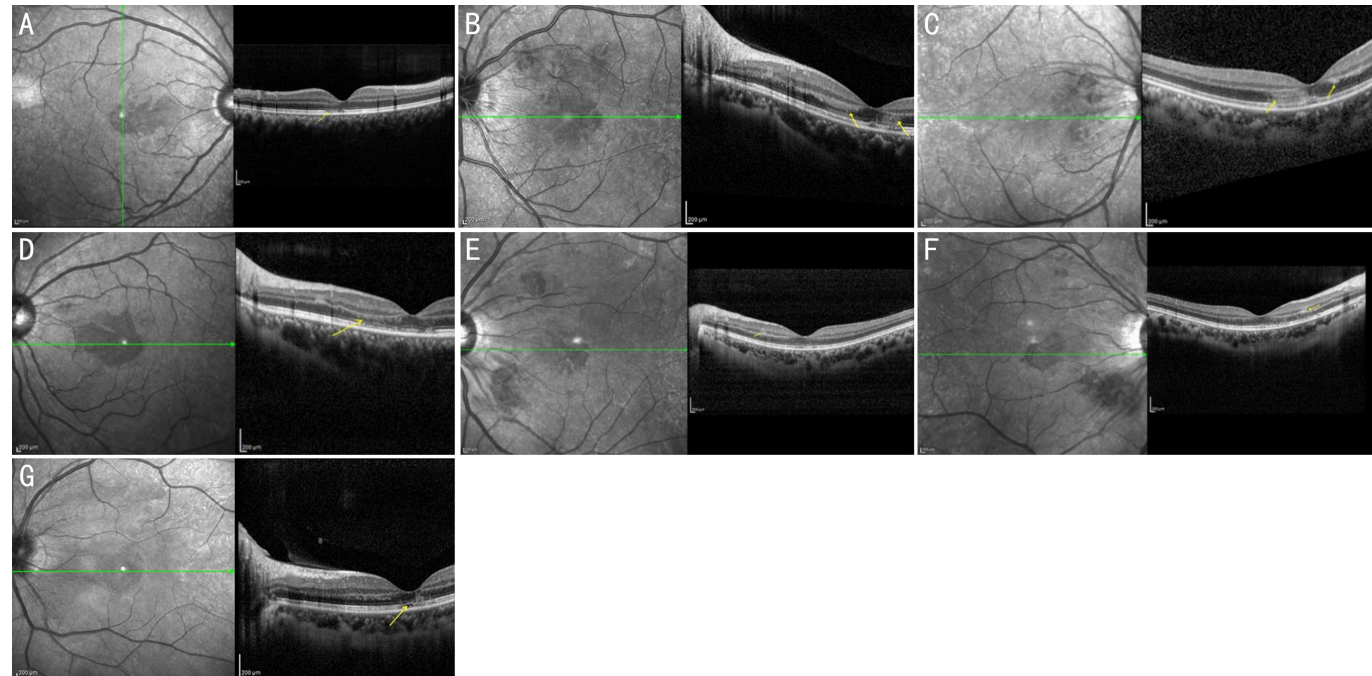


图3 不同AMN患者SD-OCT检查结果 A:视网膜外层结构损伤、结构连续性中断(黄色箭头);B、C:ONL、OPL内可见高反射灶,边界不清(黄色箭头);D:ONL萎缩(黄色箭头);E:INL内可见高反射病灶(黄色箭头);F:INL、OPL交界处边界不清(黄色箭头);G:RPE下可见微囊腔(黄色箭头)。

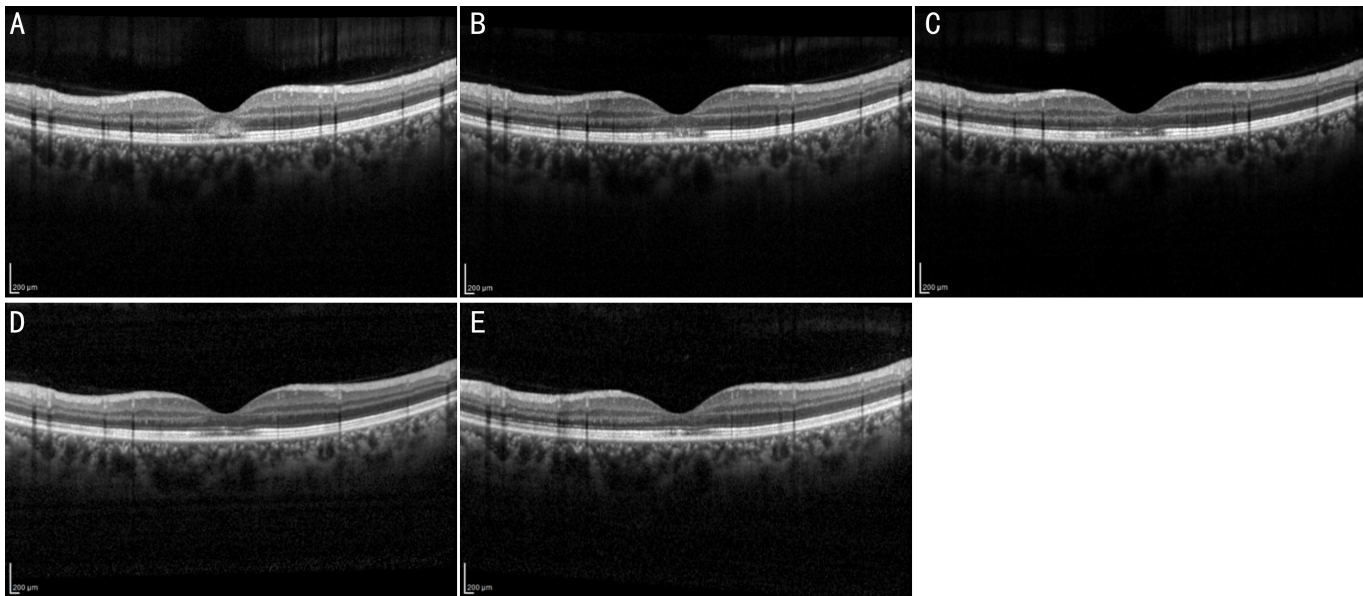


图4 患者,女,31岁,双眼AMN,图示左眼不同随访时期SD-OCT检查可见黄斑区病灶逐渐吸收消退,但ONL变薄区域未见好转修复 A:治疗前;B:治疗后1wk;C:治疗后1mo;D:治疗后2mo;E:治疗后2.5mo。

口服避孕药、病毒感染等诱因相关^[7]。国外已有研究报道COVID-19与AMN相关的病例^[8-9],但国内相关报道极少。中国疾病预防控制中心报道2022-12/2023-01我国随机抽样报送基因有效序列均为奥密克戎毒株。本组患者均有COVID-19及发热病史,新型冠状病毒抗原检测均为阳性,其他全身病史均为阴性,因此新型冠状病毒奥密克戎变异株感染史可能为其诱因。

本研究纳入患者FFA特征与既往文献^[4,10-11]报道表现一致,多表现为正常或病灶区域呈现轻度低荧光但FFA检查难以明显区分视网膜浅、深层毛细血管丛,而OCTA检查可以分层显示视网膜浅、深层毛细血管丛血流密度等相关情况^[12]。本组患者OCTA检查较FFA检查可更清晰地显示黄斑拱环血管丛,尤其是DCP血流密度异常,与既往文献^[13]报道相一致,分析可能与SARS-CoV-2诱发视网膜病变的发病机制有关。虽然奥密克戎诱发AMN的病理机制尚不明确,但部分学者主张SARS-CoV-2诱发的视网膜病变的主要原因可能为SARS-CoV-2的刺突蛋白与血管紧张素转化酶(ACE-2)受体有更高的结合亲和力,这增强了血管紧张素II信号通路传导,进而诱发邻近细胞促炎因子的释放、刺激血栓前通路,最终引起细胞因子介导的全身免疫风暴^[14-17]。视网膜是高度血管化的组织,而血液高凝状态、血小板活化、内皮细胞功能障碍又是血栓形成的高危因素,所以AMN患者OCTA检查可见DCP血流密度降低。故推测既往新型冠状病毒感染可能增加视网膜发生血管栓塞、视网膜缺血的风险以及加重视网膜血管性疾病的严重程度^[18]。同时,Azar等^[2]发现COVID-19可诱发脉络膜血供异常,进而导致视网膜外层结构氧化损伤。但关于SARS-CoV-2引起视网膜和脉络膜血供异常的相关病理生理机制,以及是否与奥密克戎诱发AMN的病理机制一致,目前有待进一步研究证实。

本研究纳入患者SD-OCT检查发现,患眼存在视网膜外层结构缺失、高反射病灶,ONL萎缩等表现,与既往文献^[4,12-20]报道情况相一致。外层视网膜结构的高反射带、

ONL内团块状高反射病灶及光感受器层与RPE缺失是其较典型的特征^[20-22],部分患者2wk内上述病灶开始消退,但ONL变薄不可修复逆转。外层视网膜结构缺失、高反射病灶可能与小胶质细胞过度活化^[23]、光感受器及RPE损伤密切相关。ACE-2受体可在视网膜神经节细胞层、OPL、ONL和光感受器外段中表达^[24],故COVID-19或为引起AMN患者出现OPL和ONL病变的原因之一。

参考Azar等^[2]的分型,本研究纳入患者可分为:(1)经典型AMN 2例,IR检查提示呈花瓣状、楔形病灶,可见OPL、ONL内高反射病灶,伴有中心凹外EZ断裂缺失;(2)AMN伴光感受器炎、神经色素上皮炎 7例,IR检查提示呈花瓣状、楔形病灶,OPL、ONL内可见高反射病灶,伴有包含中心凹内的椭圆体带(EZ)、光感受器层及RPE层连续性中断,其中4例病情严重者INL内可见高反射病灶、INL与OPL边界模糊不清、ONL变薄。除以上两种AMN分型外,本研究纳入患者中2例病情严重的患者出现RPE下微囊腔、1例合并双眼视网膜毛细血管前小动脉阻塞,该3例4眼均在INL内可见团块状高反射病灶,INL、OPL边界模糊不清。上述3例患者共同特点为感染后持续高热 $\geq 3d$ 、初诊时患眼BCVA较差、全身疼痛等炎症反应明显。推测奥密克戎致AMN的疾病严重程度可能与眼部微循环改变、视网膜及脉络膜血供减少、全身炎症反应程度密切相关。

目前,奥密克戎致AMN的治疗方案尚未明确,但有报道指出全身使用糖皮质激素有助于AMN暗点消退^[25-26]。本研究纳入患者中有4例患者在予以口服糖皮质激素和中药后,自觉暗点变淡,SD-OCT检查可见眼底视网膜结构较前有所好转;1例患者未口服糖皮质激素治疗,自觉暗点较前加重,SD-OCT检查可见视网膜结构较前未明显好转,并伴RPE下微囊腔形成,提示早期口服糖皮质激素及中药干预可能有助于暗点消退,促进视网膜结构修复,但尚缺乏前瞻性临床随机对照试验数据支持。

本研究初步分析了在我院就诊的SARS-CoV-2奥密

克戎变异株感染致 AMN 的眼底影像特征,但本研究存在一定的局限性,由于临床医生对本病特征性表现不熟悉,仅2例患者初诊时行 OCTA 检查,且本研究局限于 AMN 的影像学分析,未完善电生理等检查,缺乏对此类患者功能性改变的相关分析。此外,由于部分患者随访困难,未搜集全部纵向随访观察资料,且本研究纳入样本量有限,有关其自然病程及预后尚有待进一步临床研究。

参考文献

- 1 Bos PJ, Deutman AF. Acute macular neuroretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1975;80(4):573-584
- 2 Azar G, Bonnin S, Vasseur V, et al. Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? *J Clin Med* 2021;10(21):5038
- 3 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版). 心脑血管病杂志 2022;41(5):449-457
- 4 Fawzi AA, Pappuru RR, Sarraf D, et al. Acute macular neuroretinopathy: long-term insights revealed by multimodal imaging. *Retina* 2012;32(8):1500-1513
- 5 Bhavsar KV, Lin S, Rahimy E, et al. Acute macular neuroretinopathy: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016;61(5):538-565
- 6 滕岩,滕羽菲. 急性黄斑区神经视网膜病变的临床特征及病理机制研究进展. 中华眼科杂志 2019;55(4):311-315
- 7 Turbeville SD, Cowan LD, Gass JD. Acute macular neuroretinopathy: a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2003;48(1):1-11
- 8 Strzalkowski P, Steinberg JS, Dithmar S. COVID-19-associated acute macular neuroretinopathy. *Ophthalmologie* 2023;120(7):767-770
- 9 Ahmed W, Suri A, Ahmed A. COVID-19 and acute macular neuroretinopathy - an underlying association? *Ann Med Surg* 2022;78:103847
- 10 李妙玲,张雄泽,吉宇莹,等. 急性黄斑神经视网膜病变的临床特征. 中华眼底病杂志 2016;32(2):169-171
- 11 李梦洋,钱彤,黎晓新,等. 急性黄斑旁中心中层视网膜病变患眼临床特征及多模式影像特征观察. 中华眼底病杂志 2019;35(4):322-326
- 12 Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11(1):84-92
- 13 Sen M, Honavar SG, Sharma N, et al. COVID-19 and Eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021;

- 69(3):488-509
- 14 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782-793
- 15 Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: from bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31(3):143-160
- 16 Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, et al. Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(10):2291-2293
- 17 朱雨生,李腾,汪耀,等. 新型冠状病毒受体血管紧张素转化酶2在眼组织表达及分布的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(6):943-946
- 18 Yeo S, Kim H, Lee J, et al. Retinal vascular occlusions in COVID-19 infection and vaccination: a literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023;261(7):1793-1808
- 19 Şekeryapan Gediz B. Acute macular neuroretinopathy in purtscher retinopathy. *Turk J Ophthalmol* 2020;50(2):123-126
- 20 Maschi C, Schneider-Lise B, Paoli V, et al. Acute macular neuroretinopathy: contribution of spectral-domain optical coherence tomography and multifocal ERG. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(6):827-831
- 21 Azar G, Wolff B, Cornut PL, et al. Spectral domain optical coherence tomography evolutive features in acute macular neuroretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):850-852
- 22 Neuhaun IM, Inhoffen W, Koerner S, et al. Visualization and follow-up of acute macular neuroretinopathy with the Spectralis® HRA+OCT device. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(7):1041-1044
- 23 Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):355-362
- 24 Zhou LL, Xu ZH, Guerra J, et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human retina and diabetes-implications for retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(7):6
- 25 Bellur S, Zeleny A, Patronas M, et al. Bilateral acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccination and infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2022[Epub ahead of print]
- 26 Hirooka K, Saito W, Noda K, et al. A patient with acute macular neuroretinopathy and central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1447-1450