

· 临床研究 ·

新型冠状病毒相关视网膜病变多模式影像学特征观察

曹 原,赵 玥,杨婷婷,姚 进*

南京医科大学附属眼科医院,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:观察新型冠状病毒相关的视网膜病变并总结其多模式影像学特征。方法:纳入2022年12月—2023年2月因新型冠状病毒相关性视网膜病变在南京医科大学眼科医院就诊的患者,共9例16眼。患眼行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、眼底照相(fundus photography, FP)、频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)及光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)检查。结果:①视网膜血管炎表现者1例2眼。眼底检查可见受累处视网膜静脉血管扩张,FFA检查可见受累处静脉血管扩张迂曲,晚期荧光着染渗漏明显。OCT检查可见外核层不规则片状高反射,椭圆体带反射缺失或不连续,在OCTA的En face图中呈不规则片状低反射区,血流图可见视网膜血流密度降低。②急性黄斑区神经视网膜病变(acute macular neuroretinopathy, AMN)表现者5例9眼。眼底检查见黄斑中心凹处暗红色病灶;自发荧光呈不规则片状低荧光;ICGA示黄斑区呈不规则片状低荧光并持续至晚期;OCT可见黄斑区中心凹处椭圆体带及视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)反射欠连续,视网膜外核层呈小片状高反射;En face OCT对应中层视网膜可见病灶区呈不规则片状高反射,对应外层视网膜可见椭圆体带缺失处呈不规则斑片状低反射。③视神经视网膜炎表现者3例5眼。眼底检查可见视盘水肿,境界不清,周围可散在棉绒斑。FFA可见视盘表面毛细血管扩张,晚期呈弥漫性高荧光渗漏,视网膜血管及毛细血管扩张,晚期着染渗漏,棉绒斑处呈遮蔽荧光;OCT显示视盘神经纤维层增厚隆起。累及黄斑区可伴有黄斑水肿。结论:新型冠状病毒感染相关的视网膜病变影像学特征具有多样性,多表现为血管炎症、神经组织受累、视神经炎、小血管闭塞等,通过多模式影像学检查可以明确诊断并且观察疾病转归。

[关键词] 新型冠状病毒;视网膜病变;多模式影像学检查

[中图分类号] R511.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)09-1245-07

doi:10.7655/NYDXBNS20230909

新型冠状病毒感染是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)感染导致的以呼吸系统受累为主要临床症状的一种感染性疾病^[1]。其临床症状轻重变化各异,从无症状感染、轻度上呼吸道感染症状直至可以危及生命的急性呼吸窘迫综合征与多器官功能障碍^[2]。目前,在新型冠状病毒感染患者遗体的视网膜中也已经检测出SARS-CoV-2的病毒颗粒^[3],最近的动物实验结果进一步证明了SARS-CoV-2可能通过三叉神经和视神经向视网膜浸润迁移,并且引发小鼠视网膜的明显炎症和水肿^[4]。临床上新型冠状病毒感染相关眼部疾病多以结膜、角膜及视网膜的病变为主要表现。目前对于新型冠状病毒感染引起视网膜改变的研究与报道多见于国外

文献,国内尚缺乏相关视网膜影像学检查结果的报道。本研究拟对于新型冠状病毒感染相关视网膜病变的影像学特征加以总结,为新型冠状病毒感染相关的视网膜病变的诊断和治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2022年12月—2023年2月明确感染SARS-CoV-2并2周内发生视力下降后于南京医科大学附属眼科医院就诊、经门诊医生检查确认发生眼底病变的患者,共9例16眼,其中,男2例4眼,女7例12眼。患者年龄24~46岁,中位年龄31岁。

纳入标准:参考国外既往系列案例报道的相关文献^[5-6],设定了如下入组标准。①所有患者平素体健;②发病前2周内均有经过SARS-CoV-2核酸检测或抗原检测后确认的阳性病史和症状;③发病前既往最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)

[基金项目] 国家自然科学基金(82271107)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dryaojin@126.com

为 1.0;④所有患者在 SARS-CoV-2 核酸检测或抗原检测阳性后 2 周内出现不同程度的视力下降、视物遮挡等症状。

排除标准:①未经 SARS-CoV-2 核酸检测确认阳性的患者;②患有全身免疫系统疾病,或者既往有明确葡萄膜炎病史者;③房水穿刺病毒、寄生虫抗原检测阳性者;④屈光介质严重浑浊影响眼底观察者;⑤近 3 个月内有明确的眼部外伤、手术史者;⑥既往有高血压、糖尿病等慢性疾病史者;⑦既往有其他眼部疾病史者。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

所有患者均进行 BCVA、眼压检查以及眼底多模式影像学检查。多模式影像学检查包括:眼底照相(fundus photography, FP)、频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)及光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)检查。

彩色眼底照相采用日本 Topcon 眼底照相系统进行;广角眼底照相采用英国 Optos 广角眼底照相系统进行;FFA 及 ICGA 检查采用德国海德堡共焦

激光眼底扫描系统进行;SD-OCT、OCTA 检查采用美国光视公司 Angio Vue 系统进行。

1.2.2 研究方法

由两名医师对综合影像检查结果进行独立阅片,参照影像学诊断相关文献^[7-10]对影像学检查结果进行确认。

2 结 果

2.1 眼部症状与眼底检查体征

所有患者发病后均出现不同程度的视力下降、视物变形等症状。患者一般资料见表 1。

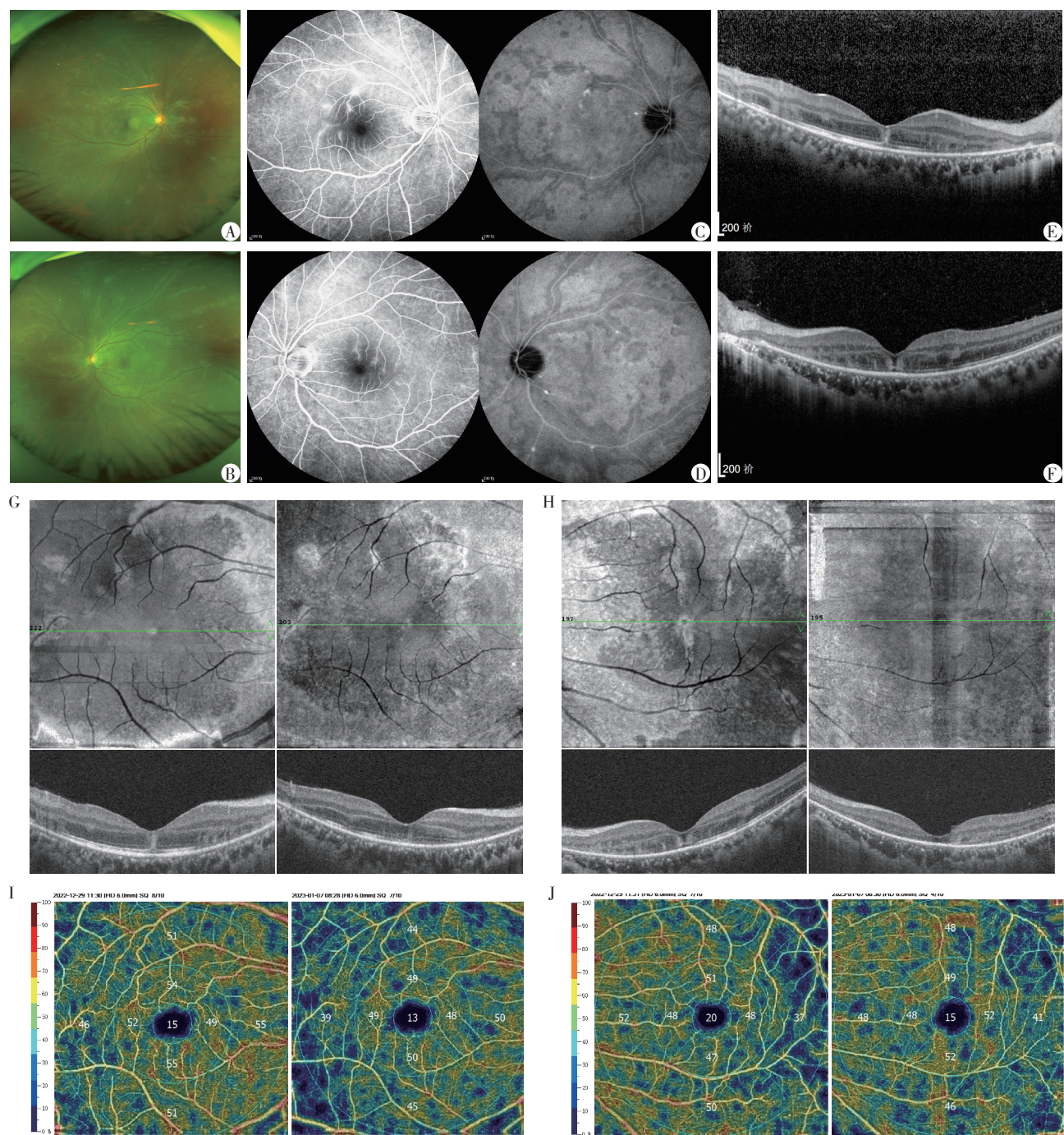
2.2 多模式影像表现

视网膜血管炎表现者(共 1 例 2 眼)。眼底检查可见受累处视网膜静脉血管扩张呈白霜样改变(图 1A、B);FFA 可见受累处静脉血管扩张迂曲,晚期荧光着染渗漏明显,ICGA 显示受累处静脉血管周围可呈持续低荧光,晚期渐明显(图 1C、D);当病变累及黄斑区时 OCT 可见外核层的不规则片状高反射,椭圆体带反射缺失或不连续(图 1E、F);OCTA 可见对应椭圆体带缺失处,En face 图中呈不规则片状低反射(图 1G、H),对应血流图可见血流密度降低(图 1I、J)。

急性黄斑区神经视网膜病变(acute macular neuroretinopathy, AMN)表现者(共 5 例 9 眼)。眼底

表 1 本次纳入观察的患者资料

患者 编号	年龄 (岁)	性 别	首诊 BCVA	眼压 (mmHg)	眼部症状出 现时间(d)	患眼 眼别	眼底表现	主诉
1	33	女	右眼:1.0 左眼:0.5	右眼:14 左眼:14	14	双眼	双眼眼底血管霜样改变	双眼视力下降 3 d
2	36	女	右眼:0.4 左眼:0.6	右眼:21 左眼:21	10	右眼	右眼黄斑区暗红色病灶	右眼视力下降 10 d
3	31	女	右眼:0.12 左眼:0.03	右眼:18 左眼:15	12	双眼	双眼黄斑区暗红色病灶	双眼视物模糊 1 周
4	24	男	右眼:1.0 左眼:0.4	右眼:15 左眼:16	7	双眼	双眼黄斑区暗红色病灶	双眼眼前光斑感,左眼为重
5	35	女	右眼:1.0 左眼:1.0	右眼:21 左眼:21	6	双眼	双眼黄斑区暗红色病灶	双眼眼前视物固定黑影 1 周
6	26	女	右眼:0.05 左眼:0.05	右眼:26 左眼:29	6	双眼	双眼视盘水肿	双眼视力下降 1 周
7	30	男	右眼:手动 50 cm 左眼:手动 50 cm	右眼:21 左眼:21	8	双眼	双眼视盘水肿,周围散在棉绒斑	双眼视力显著下降 2 d
8	46	女	右眼:0.8 左眼:0.8	右眼:18 左眼:18	12	左眼	左眼视盘境界不清,盘周少量渗出	左眼视物模糊 10 余天
9	31	女	右眼:0.04 左眼:0.05	右眼:19 左眼:18	3	双眼	双眼黄斑区暗红色病灶	双眼中心视力下降 3 d



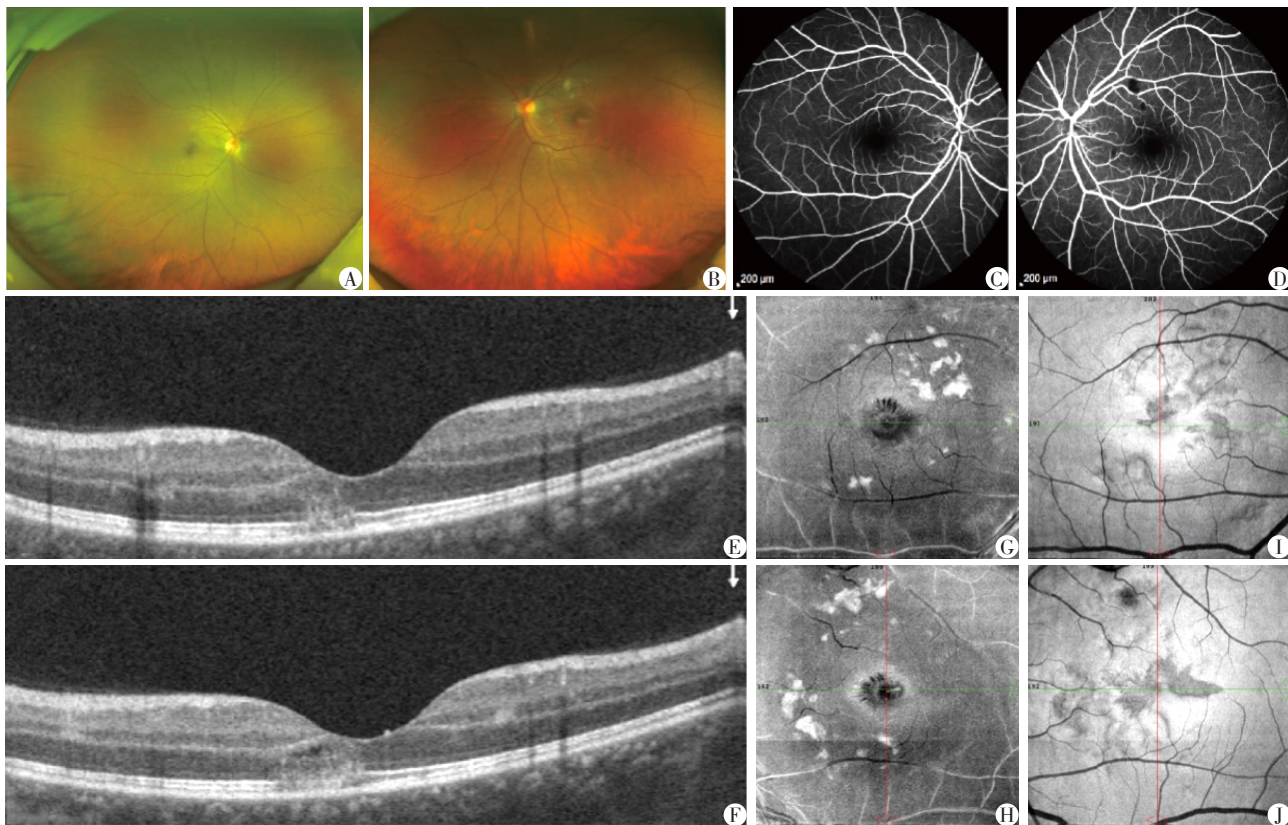
A、B: 双眼广角眼底像, A 为右眼, B 为左眼; C、D: 双眼 FFA 联合 ICGA 晚期像, C 为右眼, D 为左眼; E、F: 双眼 OCT 像, E 为右眼, F 为左眼; G、H: En face OCT 随访图, 可见 1 周后复诊时(未用药), 双眼病变范围均较前扩大, 视网膜趋于变薄, G 为右眼, H 为左眼; I、J: OCTA 浅层视网膜血流密度随访图, 可见双眼黄斑区浅层视网膜血流密度较前降低, I 为右眼, J 为左眼。

图1 SARS-CoV-2感染后继发视网膜血管炎患者的双眼多模式眼底成像

检查可见黄斑中心凹处不规则暗红色病灶(图 2A、B);FFA 可见造影早期黄斑区脉络膜背景荧光偏低且不均匀(图 2C、D),ICGA 示黄斑区不规则小片状低荧光并持续至晚期;OCT 可见黄斑区中心凹处椭圆体带及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层反射欠连续,视网膜外核层呈小片状高反射(图 2E、F);OCTA 血流图可见外层视网膜以及脉络

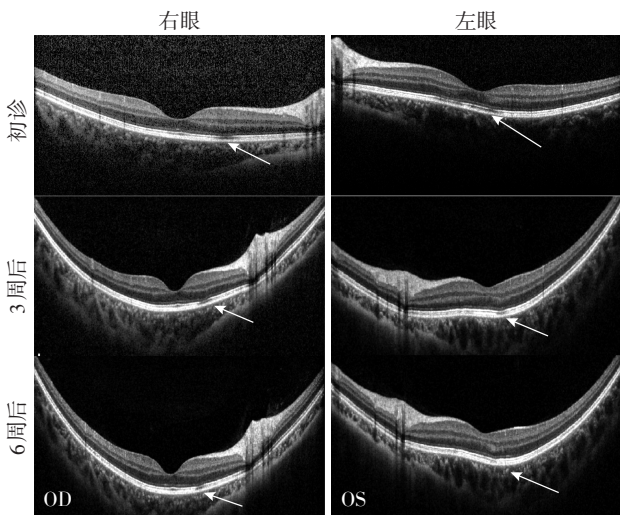
膜毛细血管层呈不规则低片状反射; En face OCT 对应中层视网膜可见局部呈不规则片絮状高反射(图 2G、H),外层视网膜可见椭圆体带缺失处呈不规则斑片状低反射(图 2I、J)。经 OCT 随访可见椭圆体带不连续处较前稍修复(图 3)。

视神经视网膜炎表现者(共 3 例 5 眼)。眼底检查可见视盘水肿,境界不清,周围可散在棉绒斑(图



A、B:双眼广角眼底像,A为右眼,B为左眼;C、D:FFA可见双眼棉绒斑处呈遮蔽荧光提示细小毛细血管闭塞,C为右眼,D为左眼;E、F:双眼OCT像,E为右眼,F为左眼;G、H:OCTA En face 中层视网膜像,G为右眼,H为左眼;I、J:En face 外层视网膜像,I为右眼,J为左眼。

图2 SARS-CoV-2感染后继发AMN患者的双眼多模式眼底成像



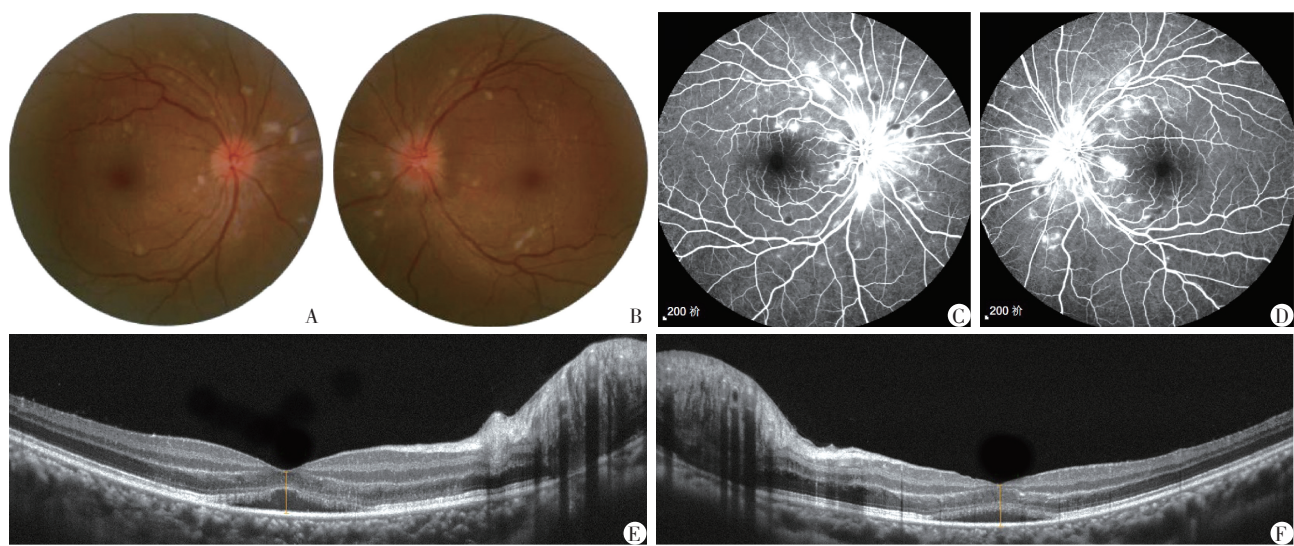
双眼自上而下分别为初诊、3周后及6周后的OCT像,可见病灶处椭圆体带反射较前有所恢复(白箭)。

图3 SARS-CoV-2感染继发AMN患者的OCT随访

4A、B);FFA可见视盘表面毛细血管扩张,晚期呈弥漫性高荧光渗漏,视网膜血管及毛细血管扩张,晚期着染渗漏,棉绒斑处呈遮蔽荧光(图4C、D);OCT显示视盘神经纤维层增厚隆起,生理凹陷变浅,累及黄斑区时可伴有黄斑水肿(图4E、F)。

3 讨论

SARS-CoV-2 侵犯视网膜导致眼底改变的证据在国外已有报道,证明了SARS-CoV-2 可以侵入人视网膜光感受器细胞与神经节细胞,并且可以在其中进行复制^[11]。SARS-CoV-2 主要通过其刺突蛋白感染人体细胞,其在人体的靶蛋白是血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)^[12]。由于ACE2在人体中广泛表达,SARS-CoV-2 可以广泛感染人体中的多种器官与组织^[13]。同时,ACE2在视网膜各种细胞中有广泛表达,包括神经节细胞、光感受器细胞、Müller胶质细胞、血管内皮细胞与周细胞等^[14],这揭示了SARS-CoV-2 对视网膜的侵犯可能不仅仅局限于某一组织类型,而可能表现为多种不同特征的眼底改变。SARS-CoV-2 对于血管内皮的侵犯以及破坏已经被大量研究证实^[15-17],目前临床上SARS-CoV-2 引发视网膜血管炎症的证据也在不断累积^[18-19]。Teo等^[19]通过对之前报道的研究进行荟萃分析,发现SARS-CoV-2 感染者更倾向于发生视网膜微血管病变[OR=8.36,95%CI(2.54~27.53)];同时感染组具有更低的黄斑区血流密度与



A、B: 双眼眼底像, A 为右眼, B 为左眼; C、D: 双眼 FFA 晚期像, 提示双眼视神经炎及视网膜血管炎症存在, C 为右眼, D 为左眼; E、F: 双眼 OCT 提示双眼视盘水肿并黄斑水肿, E 为右眼, F 为左眼。

图4 SARS-CoV-2感染继发视神经视网膜炎症患者的双眼多模式眼底成像

更大的黄斑中心凹无管区 (foveal avascular zone, FAZ) 面积, 提示了微血管功能障碍。Fonollosa 等^[18]发现视网膜静脉阻塞与 SARS-CoV-2 相关, 且以视网膜中央静脉阻塞最为突出。本研究也同样发现 SARS-CoV-2 引发血管病变的影像学表现, 主要表现为眼底静脉迂曲、树枝状血管鞘、棉绒斑等; FFA 造影静脉期视盘周围与后极部的斑片状荧光渗漏, 均与国外报道相符^[20-21]。通过随访发现, 随疾病发展, 本组 1 例患者病变范围可不断扩大且视网膜趋于萎缩改变, 因此, 血管炎症的患眼可能存在病变持续恶化发展的风险。

AMN 以黄斑区可见暗红色楔形病灶与视野旁中心暗点为其临床特点^[22]。尽管其主要表现为视网膜神经单元的病变, 但是新近研究也提示, AMN 的发病机制可能是黄斑区微血管功能障碍导致的缺血^[23], 可以表现为 OCTA 深层视网膜以及脉络膜毛细血管层的低血流区, 在 ICGA 中也发现造影晚期黄斑区脉络膜小片状低荧光^[24], 这均提示了黄斑中心凹旁的深层毛细血管功能障碍可能与 AMN 关联^[25]。新型冠状病毒感染流行期间, 国外文献报道 AMN 的发病率显著增加, 提示了其与新型冠状病毒感染的相关性^[26]。本研究也发现了较为典型的 AMN 征象, 如黄斑区暗红色病灶, OCT 显示椭圆体带连续性缺失, 外丛状层与外核层的高反射。同时也在 En face OCT 上观察了新型冠状病毒感染相关 AMN 的特征性表现: 对应中层视网膜可见不规则絮状高反射区, 对应外层视网膜可见椭圆体带缺失处呈不规则斑片状低反射区, 这可以为诊断新冠状

病毒感染相关 AMN 提供更多角度的影像学证据。尽管既往对于 AMN 的报道多为单眼, 但此次观察中发现, 新型冠状病毒感染后继发的 AMN 患者更多以双眼累及为表现, 国外相关病例报道分析这可能与 SARS-CoV-2 抗原的免疫反应有关^[26-27]。由于目前国外对 AMN 患者的处理原则以去除高危因素、临床随访观察为主, 激素、抗病毒药物均没有确切的疗效^[9, 25]。本组 AMN 患者暂没有使用激素, 仅给予了胞磷胆碱钠、羟苯磺酸钙等药物营养神经、改善微循环的治疗, 随访 OCT 发现患者黄斑区椭圆体带反射均较前有所恢复。

SARS-CoV-2 病毒可以入侵视网膜多种类型的神经细胞, 并且国外文献报道其与视神经炎密切相关^[28-29]。新型冠状病毒感染相关视神经炎患者眼底检查通常可以发现视神经乳头炎的表现。在眼眶核磁共振中还可以表现为视神经的球内段和/或眶内段的信号增强; 血清抗体检查通常显示为抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性^[28, 30]。本研究发现 3 例 5 眼的视神经视网膜炎症患者都存在不同程度的视网膜血管炎症, 提供了 SARS-CoV-2 病毒可以同时侵犯神经及血管的证据^[31]。

综上所述, 新型冠状病毒感染流行期间出现的视网膜病变的多模式影像检查发现患者的眼底病变表现不一, 既有血管炎症表现, 也存在神经组织受累征象。从目前收集到的病例及其表现而言, 新型冠状病毒感染相关的视网膜病变以 AMN 占比较多。目前具有特异性的诊断方法是进行视网膜组织活检^[3, 11], 但由于在临床上较难实施, 因此结合病

史以及特征性的眼底影像学表现,对于本病的诊断也有重要意义。

本研究对新型冠状病毒感染相关视网膜病变及短期随访变化进行了眼底多模式影像特征的总结,希望能够为临床新型冠状病毒感染相关视网膜疾病的诊断和治疗提供有益的临床依据。同时,本研究也存在一定局限,例如本研究随访时间较短,缺乏对疾病的长期随访观察;另外,因为观察时间的限制,本研究纳入的病例数量有限。今后有待更长时间的随访与更大样本量的临床研究以便进一步评估新型冠状病毒感染相关视网膜病变的长期确切预后改变。

[参考文献]

- [1] CHAMS N, CHAMS S, BADRAN R, et al. COVID-19: a multidisciplinary review[J]. Front Public Health, 2020, 8:383
- [2] 何薇, 俞飞超, 魏艳秋, 等. 江苏省 SARS-CoV-2 Omicron 变异株引起的新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(11):1614-1620
- [3] ARAUJO-SILVA C A, MARCOS A A A, MARINHO P M, et al. Presumed SARS-CoV-2 viral particles in the human retina of patients with COVID-19[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(9):1015-1021
- [4] JEONG G U, KWON H J, NG W H, et al. Ocular tropism of SARS-CoV-2 in animal models with retinal inflammation via neuronal invasion following intranasal inoculation[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):7675
- [5] GASCON P, BRIANTAIS A, BERTRAND E, et al. COVID-19-associated retinopathy: a case report[J]. Ocular Immunol Inflamm, 2020, 28(8):1293-1297
- [6] PEREIRA L A, SOARES L C M, ALVES N P, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(1):102-105
- [7] LUMBROSO B, HUANG D, JIA Y, et al. Clinical OCT angiography atlas[M]. Kolkata: Jaypee Brothers Medical Pub, 2015:1-243
- [8] YOSHIMURA N, HANGAI M. OCT atlas [M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2014:12-80
- [9] BELLOT L, LAURENT C, ARCADE P, et al. Acute macular neuroretinopathy: Enface OCT description, case series[J]. J Fr Ophthalmol, 2022, 45(2):159-165
- [10] 蒋沁, 姚进. OCT血管成像图谱:影像分析与解读[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020:114-154
- [11] MENUCHIN-LASOWSKI Y, SCHREIBER A, LECANDA A, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids[J]. Stem Cell Rep, 2022, 17(4):789-803
- [12] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2):271-280
- [13] 张雅纹, 谢平, 胡仔仲, 等. 新型冠状病毒肺炎与疫情期间眼科的临床防护[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(3):327-330
- [14] ZHOU L, XU Z, GUERRA J, et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human retina and diabetes-implications for retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(7):6
- [15] MACCIO U, ZINKERNAGEL A S, SHAMBAT S M, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart[J]. eBio Medicine, 2021, 63:103182
- [16] JIN Y, JI W, YANG H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches[J]. Sig Transduct Target Ther, 2020, 5(1):1-13
- [17] LEI Y, ZHANG J, SCHIAVON C R, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2[J]. Circ Res, 2021, 128(9):1323-1326
- [18] FONOLLOSA A, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, CUADROS C, et al. Characterizing COVID-19-related retinal vascular occlusions: A case series and review of the literature[J]. Retina(Philadelphia), 2022, 42(3):465-475
- [19] TEO K Y, INVERNIZZI A, STAURENGHI G, et al. COVID-19-related retinal micro-vasculopathy-A review of current evidence[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 235:98-110
- [20] QUINTANA-CASTANEDO L, FEITO-RODRIGUEZ M, FEMANDEZ-ALCALDE C, et al. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(12):764-766
- [21] MOHAMED S, CHAN C, TSANG C, et al. Case report:retinal vasculitis in two adolescents after COVID-19 vaccination[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(6):1245-1249
- [22] DOUGLAS I, COCKBURN D. Acute macular neuroretinopathy[J]. Clin Exp Optom, 2003, 86(2):121-126
- [23] BHAVSAR K V, LIN S, RAHIMY E, et al. Acute macular neuroretinopathy: a comprehensive review of the literature[J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61(5):538-565
- [24] SANJARI N, MOEIN H, SOHEILIAN R, et al. Enhanced depth imaging OCT and indocyanine green angiography changes in acute macular neuroretinopathy[J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2013, 44(6 Suppl):36-39
- [25] CASALINO G, ARRIGO A, ROMANO F, et al. Acute macular neuroretinopathy: pathogenetic insights from optical coherence tomography angiography[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(3):410-414

[26] JALINK M, BRONKHORST I. A sudden rise of patients with acute macular neuroretinopathy during the COVID-19 pandemic [J]. Case Rep Ophthalmol, 2022, 13 (1) : 96-103

[27] PATEL S N, YONEKAWA Y. Acute macular neuroretinopathy after SARS-CoV-2 vaccination [J]. Retin Cases Brief Rep, 2022, 16(1) : 5-8

[28] AZAB M A, HASANEEN S F, HANIFA H, et al. Optic neuritis post-COVID-19 infection. A case report with meta-analysis [J]. Interdiscip Neurosurg, 2021, 26: 101320

[29] JOSSY A, JACOB N, SARKAR S, et al. COVID-19-associated optic neuritis - a case series and review of literature [J]. Indian J Ophthalmol, 2022, 70(1) : 310-316

[30] RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ M S, ROMERO-CASTRO R M, ALVARADO-DE LA B C, et al. Optic neuritis following SARS-CoV-2 infection [J]. J Neurovirology, 2021, 27 (2) : 359-363

[31] DURAN M, AYKAÇ S. Optic neuritis after COVID-19 infection : a case report [J]. J Fr Ophthalmol, 2023, 46(1) : 4-7

[收稿日期] 2023-02-18
(本文编辑:陈汐敏)

