

引文格式:王怀华,米东明,刘娜,刘延晶,王少鹏. COVID-19 相关急性黄斑神经视网膜病变的眼底影像学特征[J]. 眼科新进展,2023,43(7):562-564. doi:10.13389/j.cnki.rao.2023.0113

【应用研究】

# COVID-19 相关急性黄斑神经视网膜病变的眼底影像学特征<sup>△</sup>

王怀华 米东明 刘 娜 刘延晶 王少鹏

**作者简介:**王怀华(ORCID:0000-0002-2695-3411),男,1979年9月出生,山东淄博人,硕士,主治医师。研究方向:眼底病。E-mail: wang-hh0924@sina.com

**通信作者:**刘娜(ORCID:0000-0002-6521-7070),女,1985年11月出生,山东淄博人,硕士,主治医师。研究方向:眼底病。E-mail:417051883@qq.com

**收稿日期:**2023-01-09

**修回日期:**2023-03-20

**本文编辑:**董建军

**△基金项目:**山东省淄博市重点研发计划(公益类专项)(编号:2019gy010046)

**作者单位:**255000 山东省淄博市,淄博市中心医院眼科

**【摘要】 目的** 分析新型冠状病毒感染(COVID-19)相关急性黄斑神经视网膜病变(AMN)患者的眼底影像学特征。**方法** 回顾性研究。选取2022年12月20日至2023年1月3日于我院就诊的COVID-19相关AMN患者6例(12眼)作为研究对象;综合患者的眼底彩照、近红外眼底照相、荧光素眼底血管造影(FFA)、OCT和OCTA检查结果,分析COVID-19相关AMN患者的眼底影像学特征。**结果** 6例患者感染COVID-19后均出现高热,发热后2~4(2.8±0.7)d出现单眼或双眼中心或旁中心暗点,或伴有视力下降。眼底彩照检查结果显示:眼底正常4眼,黄斑区色素紊乱呈楔形病灶1眼,黄斑区反光消失且局部变暗7眼。近红外眼底照相检查结果显示:所有患眼均表现为黄斑周边局灶性弱反射病灶,其中7眼弱反射病灶位于黄斑中心凹,5眼位于黄斑中心凹偏鼻侧。FFA检查结果显示:所有患眼视网膜未见异常荧光。OCT检查结果显示:所有患眼外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断。OCTA检查结果显示:2眼出现视网膜深层毛细血管血流密度降低,enface OCT显示对应位置呈高反射。**结论** COVID-19相关AMN患者的眼底影像学特征表现为近红外眼底照相示患眼均表现为黄斑周边局灶性弱反射病灶;OCT检查示患眼外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断;OCTA检查示患眼视网膜深层毛细血管血流密度降低。

**【关键词】** 急性黄斑神经视网膜病变;近红外眼底照相;光学相干断层扫描;光学相干断层扫描血管成像;新型冠状病毒感染

**【中图分类号】** R774

急性黄斑神经视网膜病变(AMN)是由Bos等<sup>[1]</sup>于1975年首次提出的一种罕见的黄斑疾病,主要影响患者黄斑区外层视网膜,临床表现为单眼或双眼中心或旁中心暗点,可伴有轻度视力下降。AMN患者眼底黄斑中心旁会出现圆形、类圆形或楔形、花瓣样病灶。AMN的病因较多,已报道的主要有口服避孕药、病毒感染、应用肾上腺素、头部外伤、休克、低血压、新冠病毒疫苗注射、白血病化学治疗等<sup>[1-7]</sup>。目前国内外关于新型冠状病毒感染(COVID-19)相关AMN的报道较少,且多为个案报道。本研究观察了6例(12眼)COVID-19相关AMN患者的眼底影像学特征,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性研究。选取2022年12月20日至2023年1月3日于我院就诊的COVID-19相关AMN患者6例(12眼)作为研究对象;其中男2例,女4例;发病年龄21~49(33.0±10.0)岁。参照Fawzi等<sup>[5]</sup>的诊断标准,入选患者符合以下条件:(1)有急性中心或旁中心暗影病史,伴或不伴视力下降;(2)荧光素眼底血管造影(FFA)未见异常;(3)近红外眼底照相显示患者黄斑区弱反射病灶;(4)OCT检查显示外核层及外丛状层出现局灶点片状高反射,且与近红外眼底照相黄斑区弱反射病灶范围相符;(5)COVID-

19检测阳性。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》所要求的伦理学原则,患者均签订知情同意书,且通过本院伦理委员会审查。

### 1.2 临床检查

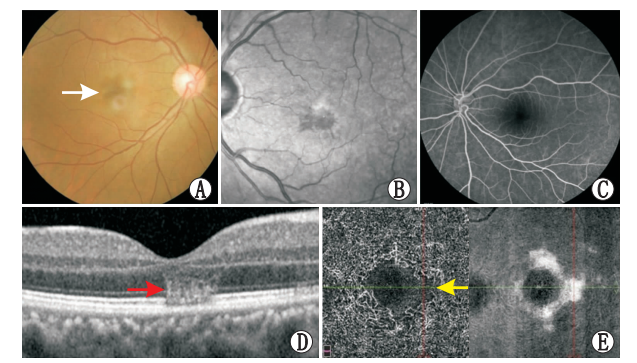
患者均行最佳矫正视力(BCVA)、眼压和裂隙灯检查;采用复方托吡卡胺滴眼液充分散瞳后,行间接眼底镜或90 D前置镜检查眼底;采用日本KOWA眼底照相仪拍摄眼底彩照,德国Heidelberg公司HRA2诊断仪行近红外眼底照相、FFA(造影检查前均行皮试)和OCT检查,美国Optovue光学相干断层扫描仪行OCTA检查。综合患者的眼底彩照、近红外眼底照相、FFA、OCT和OCTA检查结果,分析COVID-19相关AMN患者眼底影像学特征。

## 2 结果

6例患者感染COVID-19后均出现高热,发热后2~4(2.8±0.7)d,出现单眼或双眼中心或旁中心暗点,或伴有视力下降。就诊时,BCVA为0.60±0.24,眼压均位于正常范围,双眼眼前节均未见明显异常。

眼底彩照检查结果显示:眼底正常4眼,黄斑区色素紊乱呈楔形病灶1眼,黄斑区反光消失且局部变暗7眼。近红外眼底照相检查结果显示:所有患眼均表现为黄斑周边局灶性弱反射病灶,其中7眼弱反射病灶位于黄斑中心凹,5眼位于黄斑中心凹偏鼻侧。FFA检查结果显示:所有患眼视网膜未见异

常荧光。OCT 检查结果显示:所有患眼外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断。OCTA 检查结果显示:2 眼出现视网膜深层毛细血管血流密度降低,enface OCT 显示对应位置呈高反射(图 1)。



A:眼底彩照示患眼黄斑区呈向心性、楔形暗色病灶(白色箭头);B:近红外眼底照相示患眼黄斑区中心凹旁弱反射病灶;C:FFA 检查示视网膜未见异常荧光;D:OCT 检查示患眼外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断(红色箭头);E:OCTA 检查示患眼视网膜中心凹颞侧深层毛细血管血流密度降低(黄色箭头),enface OCT 显示对应位置呈高反射。

图 1 AMN 患者眼底影像学特征

### 3 讨论

AMN 是一种罕见的视网膜黄斑病变,通常临床表现为单眼或双眼突发性旁中心暗点,伴有或不伴有视力下降,主要见于年轻女性<sup>[6]</sup>。自 1975 年首次报道以来,其发病机制尚不明确。既往文献报道,大多数病例归因于初始流感样疾病,但迄今为止尚未确定与流感相关的具体证据<sup>[7]</sup>。

COVID-19 常伴有各种眼部表现,最常见的眼部并发症是结膜炎,发病率高达 33.3%<sup>[8]</sup>。与之相关的视网膜血管病变和神经病变的报道也越来越多<sup>[9-11]</sup>,包括视网膜静脉阻塞、视网膜血管炎、视神经炎及 AMN 等。本组 AMN 患者均有 COVID-19 感染病史,发病前均有高热,可能为其发病诱因。

在 17 例与 COVID-19 相关 AMN 的个案报道中,患者年龄为 12~71 岁(平均年龄 25.2 岁)<sup>[12-17]</sup>,这与本研究基本相符,发病年龄均为中青年。临床主要症状表现为单眼或双眼出现一个或多个旁中心暗点,伴有或不伴视力下降。典型的眼底表现为黄斑区视网膜边界清晰的楔形暗色病灶,尖端指向中心凹。但很多病例眼底改变不明显,仅仅表现为黄斑区视网膜表面不规则反光,而行 FFA 检查也不易发现异常,这就导致很多病例出现误诊或漏诊。临床上可以根据典型的近红外眼底照相和 OCT 检查以明确诊断。近红外眼底照相能清晰显示病灶的外观呈典型的低反射病灶。OCT 检查结果可见外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断。这提示病变位于神经视网膜的光感受

器细胞层,病变发展可进一步影响内层视网膜。OCTA 可以明确显示视网膜血管层次,可见 AMN 患者对应病灶处视网膜深层毛细血管血流密度降低。

病毒引起 AMN 的确切机制仍不完全清楚,有不同的发病机制假说,包括凝血异常、过度炎症和免疫失调。已知 COVID-19 是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的,该病毒的主要受体是血管紧张素转换酶 2(ACE-2)。有研究人员对人眼进行免疫组织化学检测显示,睫状体、脉络膜、视网膜和视网膜色素上皮等组织 ACE-2 受体表达升高<sup>[18]</sup>。事实上,在一些死于 COVID-19 的患者视网膜中人们发现了 SARS-CoV-2 RNA<sup>[19]</sup>,从而说明了视网膜细胞也不可避免的受累。研究表明,ACE-2 介导 SARS-CoV-2 感染人体细胞后,可促炎和引起高凝反应,导致患者出现凝血障碍以及纤维蛋白原降解产物增加,从而导致组织缺血<sup>[20]</sup>,进而患者出现多种全身性并发症,包括呼吸衰竭、心肌梗死、深静脉血栓栓塞、发病率和死亡率极高的脑血管病变等<sup>[21]</sup>。已知 AMN 发生与视网膜深层毛细血管缺血密切相关<sup>[2]</sup>,这进一步揭示了 COVID-19 和 AMN 可能存在着某种联系。在一项 COVID-19 相关 OCTA 检查的对比实验中,与对照组相比,COVID-19 感染后受试者的视网膜血管密度发生改变,所有黄斑区的血管密度均显著降低<sup>[22]</sup>。这与我们观察到的情况相符,在 OCTA 检查中 2 眼出现视网膜深层毛细血管血流密度降低,我们推测内皮损伤和 ACE-2 的异常高表达可导致患眼呈现高凝状态,随后发生血栓性微血管病,这均能使视网膜深层毛细血管缺血,从而引发 AMN。而 OCTA 可以检测到 SARS-CoV-2 感染后患者视网膜微血管的变化,有助于判断临床无症状患者视网膜微血管损伤情况。这种无创成像技术是否可以作为全身血管功能障碍的有效标志,从而间接反映多器官功能障碍时发生的全身血管损害情况,需要更多的病例和多中心的研究进行验证。

### 4 结论

本研究结果表明,COVID-19 及其高热可能为 AMN 的发病诱因。COVID-19 相关 AMN 的眼底影像学特征表现为近红外眼底照相示患眼均表现为黄斑周边局灶性弱反射病灶,OCT 检查示患眼外核层及外丛状层出现点片状高反射病灶,局部椭圆体带缺损、连续性中断,OCTA 检查示患眼视网膜深层毛细血管血流密度降低。我们建议对所有出现视觉障碍的 COVID-19 患者均应行全面的眼底检查,包括近红外眼底照相和黄斑 OCT、OCTA 等检查,以期早发现早治疗。本研究尚存不足之处:(1)样本量少;(2)OCTA 未对黄斑区深层毛细血管血流密度减低区的面积进行量化和分析。今后尚需加大样本量及进行更深入的研究。



## 参考文献

[1] BOS P J, DEUTMAN A F. Acute macular neuroretinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1975, 80(4): 573-584.

[2] TURBEVILLE S D, COWAN L D, GASS J D. Acute macular neuroretinopathy: a review of the literature [J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48(1): 1-11.

[3] 李妙玲, 张雄泽, 吉宇莹, 叶伯康, 文峰. 急性黄斑神经视网膜病变的临床特征[J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32(2): 169-171.

LI M L, ZHANG X Z, JI Y Y, YE B K, WEN F. Clinical features of acute macular neuroretinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2016, 32(2): 169-171.

[4] ZAMANI G, AZIMI S A, AMINIZADEH A, ABADI E S, KAMANDI M, MORTAZI H, et al. Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: a case report[J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2021, 10(1): 39.

[5] FAWZI A A, PAPPURU R R, SARRAF D, LE P P, MCCANNEL C A, SOBIN L, et al. Acute macular neuroretinopathy: long-term insights revealed by multimodal imaging[J]. *Retina*, 2012, 32(8): 1500-1513.

[6] BHAVSAR K V, LIN S, RAHIMI E, JOSEPH A, FREUND K B, SARRAF D, et al. Acute macular neuroretinopathy: a comprehensive review of the literature [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61(5): 538-565.

[7] ASHFAQ I, VRAHIMI M, WAUGH S, SOOMRO T, GRINTON M E, BROWNING C. Acute macular neuroretinopathy associated with acute influenza virus infection[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(2): 333-339.

[8] WU P, DUAN F, LUO C, LIU Q, QU X G, LIANG L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(5): 575-578.

[9] GASCON P, BRIANTAIS A, BERTRAND E, RAMTOHUL P, DENIS D. Covid-19-associated retinopathy: a case report article history[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(8): 1293-1297.

[10] AIDAR M N, GOMES T M, ALMEIDA M Z H D, ANDRADE E P D, SERRACARBASSA P D. Low visual acuity due to acute macular neuroretinopathy associated with COVID-19: a case report[J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e931169.

[11] VIRGO J, MOHAMED M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection[J]. *Eye*, 2020, 34(12): 2352-2353.

[12] AZAR G, BONNIN S, VASSEUR V, FAURE C, SALVIAT F, CLERMONT C V, et al. Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5038.

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

[14] MASJEDI M, POURAZIZI M, HOSSEINI N S. Acute macular neuroretinopathy as a manifestation of coronavirus disease 2019: a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(10): e04976.

[15] PRETI R C, ZACHARIAS L C, CUNHA L P, MONTEIRO M L R. Acute macular neuroretinopathy as the presenting manifestation of COVID-19 infection[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2022, 16(1): 12-15.

[16] DAVID J A, FIVGAS G D. Acute macular neuroretinopathy associated with COVID-19 infection [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 24: 101232.

[17] D'SOUZA H S, TAILOR P D, OLSEN T W. Seeing blue dots after COVID-19 infection [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(1): 97-98.

[18] STRAIN W D, CHATURVEDI N. The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2002, 3(4): 243-246.

[19] REINHOLD A, TZANKOV A, MATTER M, MIHIC-PROBST D, SCHOLL H P N, MEYER P. Ocular pathology and occasionally detectable intraocular severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 RNA in five fatal coronavirus disease-19 cases[J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(5): 785-792.

[20] ZHANG Y, XIAO M, ZHANG S, XIA P, CAO W, JIANG W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): e38.

[21] HANFF T C, MOHAREB A M, GIRI J, COHEN J B, CHIRINOS J A. Thrombosis in COVID-19 [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1578-1589.

[22] CENNAMO G, REIBALDI M, MONTORIO D, D'ANDREA L, FALLICO M, TRIASSI M. Optical coherence tomography angiography features in post-COVID-19 pneumonia patients: a pilot study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 227: 182-190.

## Fundus imaging features of acute macular neuroretinopathy associated with COVID-19 infection

WANG Huaihua, MI Dongming, LIU Na, LIU Yanjing, WANG Shaopeng

Department of Ophthalmology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, Shandong Province, China

Corresponding author: LIU Na, E-mail: 417051883@qq.com

**[Abstract] Objective** To explore the fundus imaging features of acute macular neuroretinopathy (AMN) associated with COVID-19 infection. **Methods** Six patients (12 eyes) diagnosed as AMN associated with COVID-19 infection in our hospital from December 20, 2022 to January 3, 2023 were included in this retrospective study. Based on the results of fundus photography, near-infrared reflectance (NIR) imaging, fluorescein fundus angiography (FFA), optical coherence tomography (OCT), and optical coherence tomography angiography (OCTA), the fundus imaging features of AMN associated with COVID-19 infection were analyzed. **Results** These six patients developed a high fever after COVID-19 infection. Central/paracentral scotoma in one eye or both eyes appeared 2–4 ( $2.8 \pm 0.7$ ) days after fever, or accompanied by vision loss. The fundus photography revealed that the fundus was normal in 4 eyes, the macular pigment disorder was a wedge-shaped lesion in 1 eye, and the macular reflection disappeared and locally darkened in 7 eyes. The NIR imaging demonstrated localized areas of hyporeflection in or around the macula, among which 7 lesions were in the macular fovea, and 5 lesions on the nasal side of the macular fovea. The FFA showed no abnormal fluorescence in the retina of all eyes. The OCT showed flake-like hyperreflective lesions in the outer nuclear layer and the outer plexiform layer, defect and discontinuity in local ellipsoid zones. The OCTA revealed decreased vessel density at the deep capillary plexus in 2 eyes. The enface OCT showed high reflection in the corresponding area. **Conclusion** The fundus imaging features of AMN associated with COVID-19 infection are summarized as follows: the NIR imaging demonstrates localized areas of hyporeflection around the macula; the OCT shows flake-like hyperreflective lesions in the outer nuclear layer and the outer plexiform layer, defect and discontinuity in local ellipsoid zones; the OCTA reveals decreased vessel density at the deep capillary plexus.

**[Key words]** acute macular neuroretinopathy; near-infrared reflectance imaging; optical coherence tomography; optical coherence tomography angiography; COVID-19 infection