

# Leber 先天黑矇的临床研究

睢瑞芳 赵潺 姜茹欣 周崎 于伟泓 董方田

**【摘要】 目的** 观察中国 Leber 先天黑矇(LCA)患者的临床表现并总结 LCA 的鉴别诊断特征。**方法** 前瞻性临床研究,分析 15 例 LCA 患者的临床资料。其中,男性 10 例,女性 5 例,年龄 2~31 岁,平均 13.6 岁。所有患者就诊时详细记录病史、家族史、围产期情况,并进行详细的外眼情况及眼前后节检查。其中,12 例患者行验光检查、10 例患者行视网膜电流图(ERG)、8 例患者行光学相干断层扫描(OCT)检查。**结果** 所有患者均有眼球震颤及瞳孔反射迟钝。患者视力为光感~0.1,5 例有怕光症状,占 33.3%;7 例有夜盲史,占 46.7%。12 例验光患者中,6 例双眼等效球镜 $\geq +5D$ ,占 50%;1 例单眼等效球镜 $\geq 5D$ ,占 8.3%;2 例双眼轻至中度远视,占 16.7%;1 例 1 只眼正视,1 只眼轻度近视,占 8.3%;2 例双眼中至高度的近视,占 16.7%。8 例有眼球凹陷,占 53.3%,4 例有指眼征,占 26.7%。10 例行 ERG 检查的患者均为熄灭型。8 例行 OCT 检查的患者中,7 例中心凹视网膜厚度较正常人薄,1 例较正常增厚但同时合并黄斑前膜;2 例视网膜各层结构正常,内外节(IS/OS)反光带较正常减弱且不连续;6 例外界膜反光带、IS/OS 强反光带消失,外界膜及其以外的视网膜各层结构紊乱,但内界膜以内的各层视网膜结构正常。**结论** 严重视力损伤或盲、眼球震颤、瞳孔反射迟钝、熄灭型 ERG 及远视是 Leber 先天黑矇的主要临床特征。

**【关键词】** Leber 先天黑矇; 视网膜电流图; OCT; 临床特征

中图分类号:

Clinical study on leber congenital amaurosis SUI Rui-fang, ZHAO Chan, JIANG Ru-xin, et al. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, China  
Corresponding author: SUI Rui-fang, Email: hrfsui@yahoo.com

**【Abstract】 Objectives** To observe the clinical characteristics of Leber congenital amaurosis (LCA) and analyze the features to differentiate LCA from other similar disorders. **Methods** Prospective study of 15 LCA patients which include 10 males and 5 females, aged from 2 to 31 years with the mean age 13.6 years. Medical history, family history, perinatal conditions, as well as complete ocular evaluations were well documented. Among the subjects, 12 patients underwent optometry check, 10 patients underwent ERG and 8 patients took OCT testing. **Results** All of the patients had nystagmus and sluggish pupillary reflex. The visual acuity distributed from light perception to 0.1. Five patients (33.3%) were presented with photophobia, while 7 patients (46.7%) had nyctalopia. Among 12 cases underwent refraction, 6 patients (50%) had spherical equivalent of  $\geq +5D$ ; 1 patient (8.3%) had spherical equivalent of  $\geq +5D$ ; 2 patients (16.7%) had bilateral mild to moderate hyperopia; 1 patient (8.3%) had one emmetropic eye and one mild myopic eye; 2 patients (16.7%) had moderate to high myopia. Eight patients (53.3%) had enophthalmus, 4 patients (26.7%) had oculo-digital sign. All 10 patients underwent ERG showed extinguished waveform. Under OCT assessment, 7 patients had decreased fovea thickness; 1 patient had increased fovea thickness, complicated by epiretinal membrane; mild abnormality of microstructure of the retina with diminished and disrupted IS/OS hyperreflectivity were found in 2 cases; while more pronounced disarrangement of the retinal layers were found in 6 cases, inner layers were better reserved in all patients. **Conclusions** Severe visual impairment or blindness, nystagmus, pupillary reflex, extinguished ERG and hyperopia are main clinical characteristics of LCA.

**【Key words】** Leber congenital amaurosis; Electroretinogram; OCT; Clinical features

Leber 先天黑矇(LCA)是发病最早、最严重的遗传性视网膜变性,多呈常染色体隐性遗传,也有少数的

常染色体显性遗传<sup>[1,2]</sup>。LCA 患者的视力异常通常出现在婴幼儿期,最早约 6 周龄左右被发现,多数于 1 岁内因家长发现患儿不能注视、不能追物或眼球震颤而就诊<sup>[3]</sup>。早期检查有眼底正常或视网膜发灰、视网膜异常色素、黄斑异常等多样表现;晚期表现与视网膜色素变性相似,易与多种视网膜障碍混淆<sup>[4]</sup>。总结其临

DOI:10.3760/ema.j.issn.1015-1005.2009.06

基金项目:美国 Foundation Fighting Blindness 资助(FFB Grant No.: CD-CL-0808047-PUMCH)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科  
通信作者:睢瑞芳,Email:hrfsui@yahoo.com

床特征,探讨其鉴别诊断的方法有着重要的意义。为此,我们对来自 13 个家庭的 15 例 LCA 患者进行了系统的临床检查,并观察了其临床表现特征。现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

2006 年 3 月至 2009 年 3 月在中国医学科学院北京协和医院眼科确诊并随诊 3 个月~3 年的 15 例 LCA 患者。本研究通过北京协和医院伦理委员会审核,所有患者或其合法监护人均签署知情同意书。所有患者在我院就诊前均在外院作过检查,其中 8 例既往诊断为视网膜色素变性;3 例先天性眼球震颤;1 例黄斑发育不全;1 例视神经发育不良;1 例弱视;1 例黄斑营养不良。患者中,男性 10 例,女性 5 例;年龄 2~31 岁,平均 13.6 岁。所有患者均没有明显的智力障碍和全身其他系统表现。初诊时均详细询问并记录病史、家族史、父母婚育史、围产期情况,进行了视力、眼位、眼球运动、瞳孔对光反射、外眼情况、眼前节检查及散瞳眼底检查。患者中,14 例配合视力检查并进行了眼底照相,其中 12 例接受了验光;10 例接受了视网膜电图(ERG)检查,采用国际临床视觉电生理标准(ISCEV)<sup>[5]</sup>进行分析;8 例患者行光相干断层扫描(OCT)检查,并与来自本院的年龄相匹配的中心凹视网膜厚度为 164~203  $\mu\text{m}$  的正常人进行比较。诊断标准:6 个月龄以下严重视力损伤或盲、眼球震颤及瞳孔反射迟钝、ERG 消失或严重降低诊断为 LCA<sup>[1,6]</sup>。等效球镜绝对值  $>0.25\text{ D}$ ,  $\leq 2.5\text{ D}$  为轻度近视,等效球镜绝对值  $>2.5\text{ D}$ ,  $\leq 5.0\text{ D}$  为中度近视,等效球镜绝对值  $>0.25\text{ D}$ ,  $\leq 2.5\text{ D}$  为轻度远视;等效球镜绝对值  $>2.5\text{ D}$ ,  $\leq 5.0\text{ D}$  为中度远视。视杆反应、锥杆混合反应、震荡电位、视锥反应及 30 Hz 反应均记录不到波型为熄灭型 ERG。

## 2 结果

所有患者均有眼球震颤及瞳孔反射迟钝,眼前节检查均无明显白内障。所有患者父母均无类似表现,其中 2 例为兄弟,2 例为姐妹;仅 1 例父母为近亲结婚。1 例出生时有新生儿窒息。8 例有眼球凹陷,占 53.3%,4 例有指眼征,占 26.7%。患者视力为光感~0.1;5 例有怕光症状,占 33.3%;7 例有夜盲史,占 46.7%;3 例有斜视,占 20.0%,分别为交替性内斜、右眼外斜、右眼内斜。12 例验光患者中,6 例双眼等效球镜  $>+5\text{ D}$ ,占 50%;1 例单眼等效球镜  $>5\text{ D}$ ,占 8.3%;2 例双眼轻至中度远视,占 16.7%;1 例 1 只眼

正视,1 只眼轻度近视,占 8.3%;2 例双眼中至高度的近视,占 16.7%。

患者眼底改变多样,但以视网膜灰暗、视网膜血管细及色素增生和脱失为多见。1 例双眼黄斑缺损(图 1A);1 例后极部及中周部骨细胞样色素改变(图 1B);5 例视网膜弥漫灰白色色素颗粒(图 1C);3 例视网膜无明显异常改变;1 例视网膜弥漫灰黑色色素颗粒;2 例后极部斑驳样或不规则色素改变;1 例黄斑牛眼状改变(图 1D);1 例视盘色淡,视网膜及视网膜色素上皮层萎缩,黄斑区色素增生。

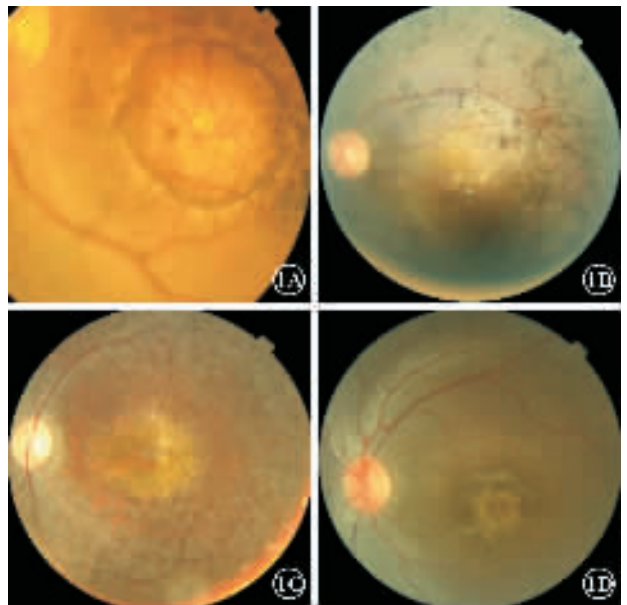


图 1 患者左眼彩色眼底像。1A. 黄斑缺损样改变,其周可见小片样色素沉着;1B. 视网膜动脉细,视网膜色泽灰暗,自视网膜血管向周边可见大量骨细胞样色素沉着;1C. 视盘色淡,视网膜深层弥漫灰白托色素颗粒,视网膜色素上皮层变薄,可见脉络膜大血管;1D. 视网膜色泽灰暗,黄斑区呈牛眼状改变

10 例行 ERG 的患者,ERG 检查显示均为熄灭型。8 例行 OCT 检查的患者中,7 例黄斑中心凹视网膜厚度为 73~159  $\mu\text{m}$ ,较正常者变薄,但其中 2 例黄斑中心凹旁视网膜增厚,在距黄斑中心凹 1000  $\mu\text{m}$  内侧正常者的神经上皮厚度低于 300  $\mu\text{m}$ ,而患者该位置神经上皮厚度达 380  $\mu\text{m}$ (图 3A);1 例黄斑中心凹厚度增至 224  $\mu\text{m}$ ,但其正常中心凹形态消失,可见黄斑前膜。8 例行 OCT 检查的患者中,2 例视网膜各层结构正常,但内外节(IS/OS)反光带较正常者减弱且不连续,隐约可见外界膜(图 3B);6 例外界膜反光带、IS/OS 强反光带消失,外界膜及以外的视网膜各层结构显示不清,但内界膜以内的各层视网膜结构正常(图 3C)。

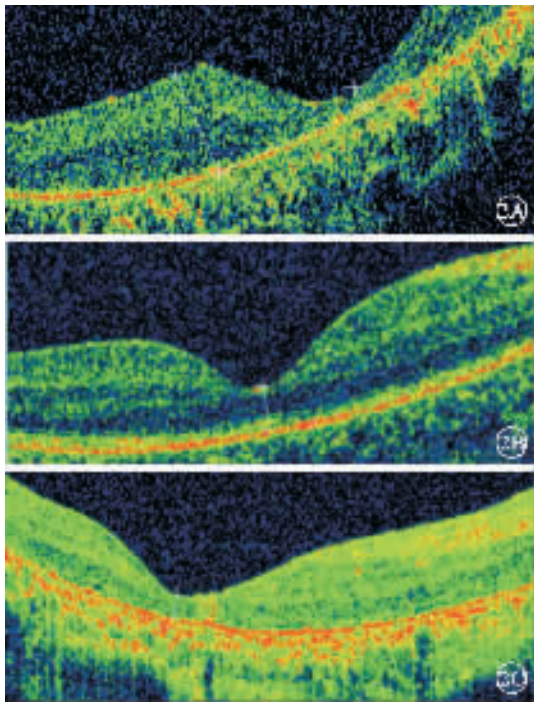


图 2 患者 OCT 检查像。2A. 黄斑中心凹视网膜神经上皮层变薄, 中心凹颞侧的神经上皮层厚度增加; 2B. 黄斑区视网膜结构正常, IS/OS 反光带减弱且不连续, 隐约可见外界膜; 3C. 黄斑区视网膜外界膜反光带、IS/OS 强反光带消失, 外界膜及以外的视网膜各层结构显示不清, 内界膜以内的各层视网膜结构正常

### 3 讨论

LCA 是严重致盲性遗传性视网膜变性, 其诊断基于 6 个月龄以下视力丧失、眼球震颤、瞳孔反射迟钝、ERG 消失<sup>[1,4,6]</sup>。临床表型包括眼底、屈光度、畏光、夜盲和指眼征等, 虽然目前尚无统一的诊断标准, 但多数研究认为以上 4 个基本临床特征及指眼征是该病的诊断要点<sup>[7]</sup>。以往认为 LCA 可以有多系统的临床表现, 但目前倾向于将符合 LCA 以上诊断标准但有严重全身表现的患者排除<sup>[8]</sup>。本组患者均无全身其他系统严重受累的证据, 其中 10 例患者满足以上诊断要点, 确诊为 LCA; 5 例患者虽因年幼不能配合常规 ERG 检查, 但其中 4 例有眼球凹陷和指眼征, 另 1 例其姐姐 ERG 检查显示为熄灭型, 姐妹俩的临床表现相似, 故我们将其也诊断为 LCA。

LCA 患者的视力表现范围较广, 中心视力可由光感甚至无光感到 0.1, 部分患者中心视力可达 0%<sup>[9]</sup>。Fulton 等<sup>[10]</sup>发现约 1/3 LCA 患者视力光感或无光感。本组患者视力为光感~0.1, 均在出生后 6 个月内家长发现其视力异常。指眼征指重复性将手指或指关节深深地按压眼球或眼窝, 可能引起光感和闪光点, 可导致眶脂肪萎缩, 眼球内陷和圆锥角膜<sup>[7]</sup>。本组患者中 4

例有指眼征和眼球凹陷的患者年龄均较小, 4 例成年患者仅有眼球凹陷而无指眼征。这提示指眼征随年龄增大可以消失, 但常遗留有眼球凹陷。瞳孔反射迟钝或消失, 表明存在严重视网膜功能异常。眼球震颤是所有 LCA 患者都具有的体征, 呈钟摆样、水平或徘徊样。畏光或夜盲也可为 LCA 的突出表现<sup>[11]</sup>, 两者有着截然不同的表现, 推测 LCA 应存在两种或多种病理机制。本组患者中, 5 例明确怕光, 6 例夜盲, 共占 73%。表明该体征在中国 LCA 患者中也很常见, 是导致和容易和其他病混淆的原因之一。本组患者中, 8 例患者至少单眼为 +5D 以上远视, 占 50% 以上, 我们推测高度远视可作为 LCA 鉴别诊断的特征之一。

LCA 患者眼底表现多种多样, 眼底表现接近正常, 视盘假性水肿, 黄斑牛眼状病变, 黄斑缺损, 骨细胞样色素, 钱币样色素, 椒盐样色素, 黄色斑点, 灰白色斑点, 大理石样改变, 小动脉周 RPE 保存和 Coats 渗出等, 可以说 LCA 没有“典型眼底改变”<sup>[8,12]</sup>。本组患者中, 1 例因视网膜无明显异常曾被误诊为弱视; 1 例黄斑牛眼状改变者曾被误诊为黄斑营养不良。不同的眼底特征提示了 LCA 的临床异质性。通常 ERG 记录不到波形或严重降低型, 也是 LCA 的特征之一。本组行 ERG 检查的 10 例患者中, ERG 检查杆体和椎体反应均为熄灭型, 反应这些患者本身病情较重, 或是因为行 ERG 检查的患者年龄在 9 岁或以上, 若在婴幼儿期病程的早期进行检查, 可以记录到 ERG 波形。Jacobson 等<sup>[13-16]</sup>应用 OCT 发现了不同基因型的 LCA 患者具有不同的 OCT 表现。Cideciyan 等<sup>[17]</sup>发现, 即使存在严重视力受损, CEP-290 突变的 LCA 患者视网膜结构仍比较正常。这说明 OCT 作为活体病理检查手段, 不仅在揭示疾病的发病机制有重要意义, 而且可能在将来成为表型分型的重要依据之一。本组患者中有 8 例进行了 OCT 检查, 另 7 例因眼球震颤严重或幼小不能配合未行。但通过这 8 例患者的检查结果, 我们发现中国 LCA 患者也存在多种 OCT 表现。虽然我们未对患者进行基因检测, 但 OCT 表现提示这些不同的表型与不同的病理机制有关。

LCA 常被漏诊或误诊, 这和初诊时患者幼小无法配合检查、临床医生对其认识不足有关。本组患者在确诊前均经过多家医院诊断, 但无 1 例诊断为 LCA, 其中约一半患者被诊断为视网膜色素变性。分析误诊原因可能包括患者眼底没有典型改变, 忽略了眼球震颤、指眼症等体征, 视觉电生理检查应用不广泛, 不重视验光等。这反应我国绝大多数眼科医生对该病认识严重不足。

LCA 给患者、其家庭和社会带来巨大负担,认识和了解其临床特征具有重要的意义。其致病基因的发现,为认识视网膜的发育、研究视网膜变性发病的和生物化学及细胞学机制提供了新的信息。LCA 是遗传性视网膜变性基因治疗的典型病例,2008 年针对视网膜色素上皮 65 基因突变导致的 LCA 的基因治疗成功地开展了临床试验,具有划时代意义,开启了遗传性视网膜变性基因治疗的先河,给患者带来了希望<sup>[18,19]</sup>。本研究仅总结分析了 15 例 LCA 患者的临床特点,样本量较少,仍需收集更多的病例以进一步研究中国 LCA 患者临床表型和基因型的相关性,为将来开展基因治疗提供依据。

#### 4 参考文献

- [1] Schappert-Kimmijser J, Henkes HE, Van Den Bosch J. Amaurosis congenita (Leber). *AMA Arch Ophthalmol*, 1959, 61:211-218.
- [2] Fulton AB, Hansen RM, Mayer DL. Vision in Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:698-703.
- [3] Stone EM. Leber congenital amaurosis -a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144:791-811.
- [4] Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49:379-398.
- [5] Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, et al. Standard for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 2004, 108: 107-114.
- [6] Lambert SR, Kriss A, Taylor D, et al. Follow-up and diagnostic reappraisal of 75 patients with Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol*, 1989, 107:624-631.
- [7] Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: an update. *Eur J Paediatr Neurol*, 2003, 7:13-22.
- [8] den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 27:391-419.
- [9] Lambert SR, Kriss A, Taylor D. Vision in patients with leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115:293.
- [10] Fulton AB, Hansen RM, Rayer DL. Vision in Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:698-703.
- [11] Dagi LR, Leys MJ, Hansen RM, et al. Hyperopia in complicated Leber's congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*, 1990, 108:709-712.
- [12] Ahmed E, Loewenstein J. Leber congenital amaurosis: disease, genetics and therapy. *Semin Ophthalmol*, 2008, 23:39-43.
- [13] Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Human cone photoreceptor dependence on RPE65 isomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:15123-15128.
- [14] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet* 2003;12:1073-1078.
- [15] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. RDH12 and RPE65, visual cycle genes causing leber congenital amaurosis, differ in disease expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48:332-338.
- [16] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Photoreceptor layer topography in children with leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49:4573-4577.
- [17] Cideciyan AV, Aleman TS, Jacobson SG, et al. Centrosomal-ciliary gene CEP290/NPHP6 mutations result in blindness with unexpected sparing of photoreceptors and visual brain; implications for therapy of Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat*, 2007, 28:1074-1083.
- [18] Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008, 358:2240-2248.
- [19] Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008, 358:2231-2239.

(收稿日期:2009-04-29)

(本文编辑:唐健)