

Summary of the cases								
Case	Age	Sex	SAG mutation	R/L	S.E.	Clearly demarcated dark regions without tapetal-like reflex	Demarcation along retinal arteries	Follow-up period
1	19	m	+	R	-5.86	+	+	5 years (14 – 19)
				L	-7.13	+	+	
2	22	f	+	R	-3.25	+	+	4 years (18 – 22)
				L	-2.75	+	+	
3	18	f	+	R	+1.25	+	-	8 years (10 – 18)
				L	-1.25	+	+	
4	14	f	+	R	-4.38	-	-	4 years (10 – 14)
				L	-4.50	+	-	
5	12	m	N.E.	R	0.00	+	+	-
				L	0.00	-	-	
6	14	f	+	R	0.00	-	-	-
				L	+0.50	-	-	
7	19	f	N.E.	R	-6.00	-	-	-
				L	-6.00	-	-	
8	22	m	N.E.	R	-4.25	-	-	-
				L	-2.85	-	-	
9	26	f	+	R	-2.75	+	+	-
				L	-2.25	-	-	
10	73	m	N.E.	R	+2.88	-	-	-
				L	+2.75	-	-	
11	79	f	+	R	+2.50	+	+	4 years (75 – 79)
				L	+3.50	+	+	

S.E.; spherical equivalent, N.E.; not examined

Expansion or reduction of dark regions during follow-up	Highly-reflectivity regions		Low-reflectivity regions	
	along arteries	along veins	along arteries	along veins
expansion / reduction	+	-	+	-
expansion / reduction	+	-	+	-
reduction	+	-	+	-
reduction	+	-	+	-
expansion	+	-	+	-
expansion	+	-	+	-
-	+	-	+	-
reduction	+	+	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
N.E.				
-	+	-	-	-
-	+	-	-	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
-	+	-	+	-
expansion / reduction	+	-	+	-
expansion	+	-	+	-

Fundus Autofluorescence Imaging in a Patient With the Juvenile Form of Galactosialidosis

Risa Yamazaki, MD; Kazushige Tsunoda, MD, PhD;
Kaoru Fujinami, MD; Toru Noda, MD;
Kazuo Tsubota, MD, PhD

ABSTRACT: The authors report the characteristics of fundus autofluorescence (FAF) images in a patient with galactosialidosis who presented with a macular cherry-red spot ophthalmoscopically. The cherry-red spot in the macula was hyperreflective in the FAF images. Optical coherence tomography (OCT) revealed an abnormally hyperreflective region in the retinal ganglion cell layer; however, the boundary between hyperreflective and normal regions was not clear. The findings indicate that FAF may be a more useful method to detect macular lesions than conventional funduscopic examination and OCT imaging in patients with lysosomal storage diseases presenting with a macular cherry-red spot.

[*Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:259-261.]

From the Department of Ophthalmology, National Tokyo Medical Center, Japan (RS, TN); Laboratory of Visual Physiology, National Institute of Sensory Organs, Tokyo, Japan (K Tsunoda, KF); and the Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (RY, KF, K Tsubota).

Originally submitted December 24, 2013. Accepted for publication March 3, 2014. Posted online April 29, 2014.

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Grant-in-Aid for Scientific Research; and Japan Society for the Promotion of Science.

The authors have no financial or proprietary interest in the materials presented herein.

Address correspondence to Kazushige Tsunoda, MD, PhD, Laboratory of Visual Physiology, National Institute of Sensory Organs, 2-5-1 Higashigaoka, Meguroku, Tokyo 1528902, Japan; +81-3-3411-0111; fax: +81-3-3411-0185; email: tsunodakazushige@kankakuki.go.jp.

doi: 10.3928/23258160-20140425-01

INTRODUCTION

A macular cherry-red spot is a pathognomonic ocular manifestation of central retinal artery occlusion, traumatic retinal edema, and various forms of lysosomal storage diseases, such as GM1 gangliosidosis, Niemann–Pick disease, sialidosis, and galactosialidosis. Galactosialidosis is characterized by decreased β -galactosidase and sialidase activity. It is transmitted as an autosomal recessive trait and is caused by a mutation in the cathepsin A (*CTSA*) gene.^{1,2} The clinical manifestations of this disease are heterogeneous: myoclonus, cerebellar ataxia, skeletal dysplasia, mental retardation, and visual disturbances. The juvenile/adult form, however, often has less severe systemic manifestations. The ocular manifestations, including corneal clouding and macular cherry-red spot, can be keys to diagnosis.²

We present the fundus autofluorescence (FAF) findings in a patient with genetically confirmed galactosialidosis. No similar images have been published.

CASE REPORT

The patient noticed visual disturbances at the age of 16 years and consulted a local ophthalmologist, who detected a macular cherry-red spot ophthalmoscopically. At the age of 19 years, the patient was referred to our hospital for a more detailed ocular examination. He had no systemic abnormalities, and laboratory tests revealed no particular abnormalities except for a slight decrease in β -galactosidase and sialidase activities. The activities, measured in lymphocytes, were 25 nmol/mg protein/h (control: 120) for β -galactosidase and 2 nmol/mg protein/h (control: 6) for sialidase. Genetic analysis revealed a homozygous intronic change in the *CTSA* gene (c.746 + 3A > G), which was reported to cause a skipping of exon 7 in the mRNA.²

The patient's best corrected visual acuity was 0.3 for both eyes, and Goldmann perimetry revealed a relative central scotoma bilaterally. Slit lamp examination showed no clouding of the cornea, and funduscopic examination revealed a macular cherry-red spot bilaterally (Figure 1A, page 260). Optical coherence tomography (OCT) with the Cirrus HD-OCT, version 5.1 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany), showed an abnormal hyperreflectivity in the retinal ganglion cell (RGC) layer, which made it difficult to differentiate the RGC layer from the nerve fiber layer (Figure 2, asterisks; page 260). The thickness of both the RGC

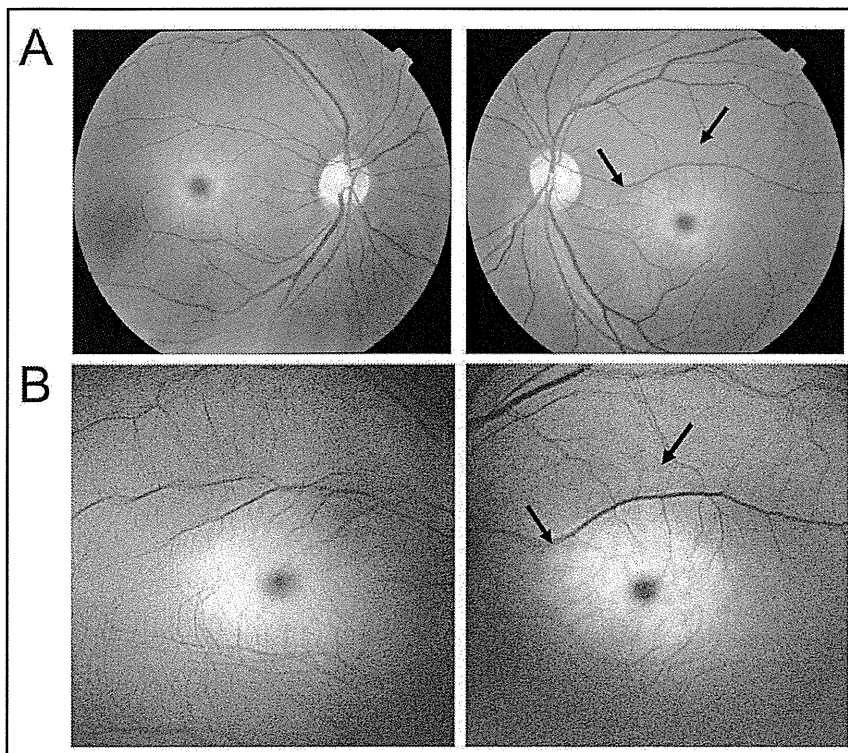


Figure 1. Fundus photographs and fundus autofluorescence (FAF) images. (A) Fundus photographs showing cherry-red spot in both maculas. (B) FAF images showing abnormal hyper-autofluorescence in the macula. The lesion seen in the FAF has expanded over that seen in the fundus photograph (arrows).

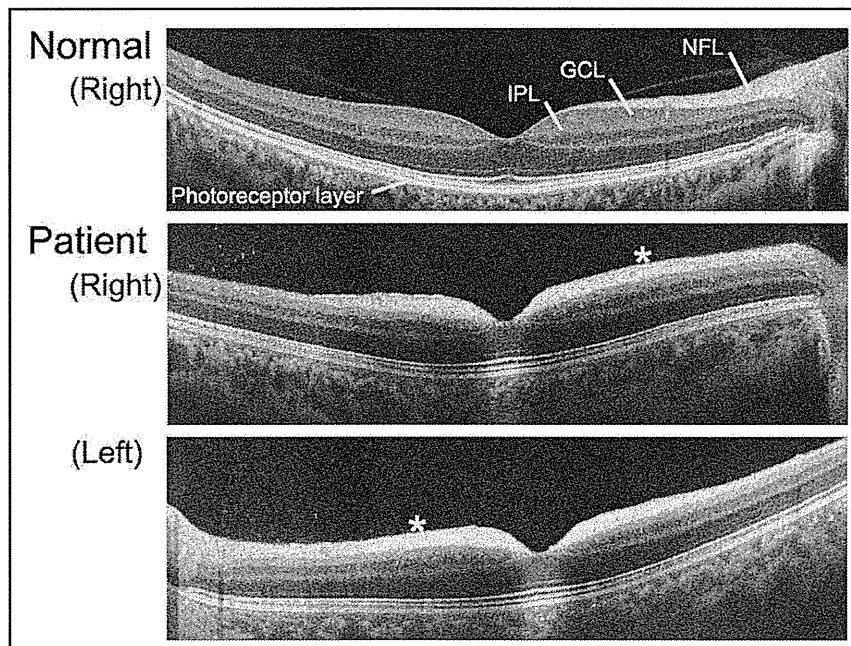


Figure 2. Optical coherence tomography (OCT) of a normal subject and a patient with galactosialidosis. The retinal ganglion cell layer (GCL) appears hyperreflective in the macula, and the boundary between the nerve fiber layer (NFL) and the GCL is unclear (asterisk). IPL = inner plexiform layer.

and nerve fiber layers were normal, and the appearances of outer retinal structures were also within normal limits.

FAF images were recorded with 488-nm wavelength using a barrier filter for the detection of emitted light above 500 nm (HRA2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). A clearly demarcated hyperreflective region was detected in the macula, which spared the fovea in both eyes (Figure 1B). The region of FAF abnormality overlaid not only the cherry-red spot but also areas appearing normal ophthalmoscopically (Figure 1, arrows).

DISCUSSION

Our results demonstrated that FAF can detect a hyper-autofluorescent lesion more clearly than conventional ophthalmoscopic examination. In the OCT image, an abnormally hyperreflective region could be detected in the RGC layer; however, the boundary between hyperreflective and normal regions was not clear.³ We have searched PubMed with the terms “cherry red spot” and “autofluorescence” and confirmed that no published study has described similar features.

Histopathological investigations of the retina of a patient with the late-infantile type of galactosialidosis showed a markedly decreased number of ganglion cells throughout the retina. In addition, the remaining ganglion cells were swollen. Histopathological staining showed abnormal deposits containing phospholipids, proteinaceous material, and lipofuscin-like substances accumulated in the RGCs and amacrine cells.⁴

Lipofuscin granules have been found in the brain and other organs in other diseases with

a macular cherry-red spot.⁵⁻⁷ Lipofuscin is the primary source of retinal autofluorescence detected by 480-nm excitation, and the hyper-autofluorescence in the macular region may represent an accumulation of storage materials, such as lipofuscin, in the RGC layer.⁴

A cherry-red spot may not be apparent at the early stage and in less symptomatic types of various storage diseases.^{4,8} The cherry-red spot is also known to disappear at the late stages of some diseases.⁴ In such cases, FAF may be potentially more sensitive for the detection of macular lesions. Our results indicate that FAF may be a useful method to detect macular lesions in patients with galactosialidosis and other lysosomal storage diseases.

REFERENCES

1. Zhou XY, Galjart NJ, Willemsen R, Gillemans N, Galjaard H, d'Azzo A. A mutation in a mild form of galactosialidosis impairs dimerization of the protective protein and renders it unstable. *EMBO J*. 1991;10(13):4041-4048.
2. Shimmoto M, Fukuhara Y, Itoh K, Oshima A, Sakuraba H, Suzuki Y. Protective protein gene mutations in galactosialidosis. *J Clin Invest*. 1993;91(6):2393-2398.
3. Heroman JW, Rychwalski P, Barr CC. Cherry red spot in sialidosis (mucopolipidosis type I). *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):270-271.
4. Usui T, Sawaguchi S, Abe H, Iwata K, Oyanagi K. Late-infantile type galactosialidosis. Histopathology of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(4):542-546.
5. Allegranza A, Tredici G, Marmioli P, di Donato S, Franceschetti S, Mariani C. Sialidosis type I: pathological study in an adult. *Clin Neuropathol*. 1989;8(6):266-271.
6. Yamamoto A, Adachi S, Kawamura S, Takahashi M, Kitani T. Localized beta-galactosidase deficiency. Occurrence in cerebellar ataxia with myoclonus epilepsy and macular cherry-red spot--a new variant of GM1-gangliosidosis? *Arch Intern Med*. 1974;134(4):627-634.
7. Rapin I, Goldfischer S, Katzman R, Engel J Jr, O'Brien JS. The cherry-red spot-myoclonus syndrome. *Ann Neurol*. 1978;3(3):234-242.
8. Kivlin JD, Sanborn GE, Myers GG. The cherry-red spot in Tay-Sachs and other storage diseases. *Ann Neurol*. 1985;17(4):356-360.

Reproduced with permission of the copyright owner. Further reproduction prohibited without permission.

IV. どう読む？／先天性疾患

オカルト黄斑ジストロフィ

●疾患の特徴

名古屋大学のMiyake Yにより1989年に初めて紹介された^{1, 2)}ため、三宅病(Miyake's disease)ともよばれる。検眼的所見およびFAが正常であるうえに、全視野ERGにて杆体系、錐体系ともに正常反応を示すのが特徴である。非器質性(心因性)視力障害、視神経疾患、弱視などの診断をつけられているケースが多い。

●遺伝形式と原因遺伝子

常染色体優性遺伝。2010年に原因遺伝子としてRP1L1(Retinitis pigmentosa 1 like-1)遺伝子が同定された^{3, 4)}が、RP1L1遺伝子変異を伴わない非家族性の症例も存在する。現在のところOMDとは、眼底所見が正常で黄斑部における電気生理学的反応が低下している疾患群と考えられている。

●臨床所見

●症状

自覚症状の出現時期は10歳ごろ～60歳以上までと幅があり、両眼の視力がゆっくりと低下していくのが特徴である⁴⁾。軽度の羞明を訴える患者も多い。視力は最終的に0.1程度まで低下することがあるが、進行には個体差がある。

●眼底の特徴

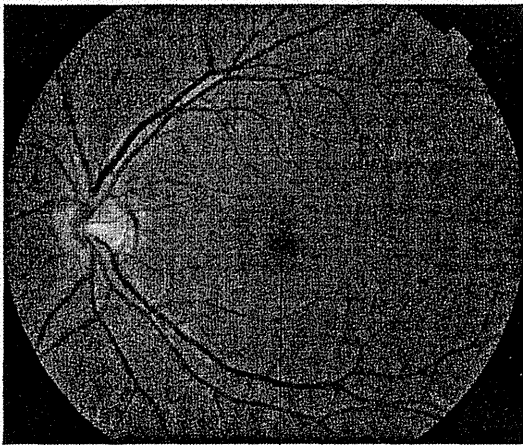
検眼鏡的所見が正常であるほか、FA, IAにおいても明らかな異常はみられない^{1, 2)}。

●OCTの特徴

OCTによる視細胞層の観察が診断に大変有用である。発症初期の特徴的な変化は、中心窩近傍におけるCOSTラインの消失、およびIS/OSラインの不明瞭化である⁵⁾。さらに進行すると中心窩のIS/OSラインは分断され、消失し、外顆粒層は次第に菲薄化していく。

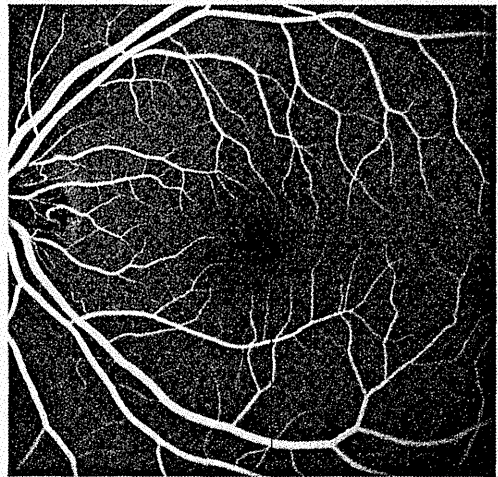
① 32歳、女性(RP1L1遺伝子変異あり)

矯正視力は右0.3, 左0.4。



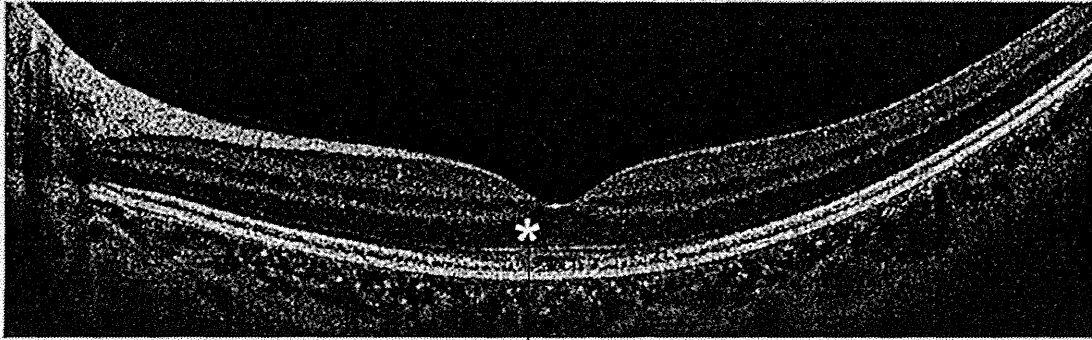
黄斑部の所見は正常である

② FA



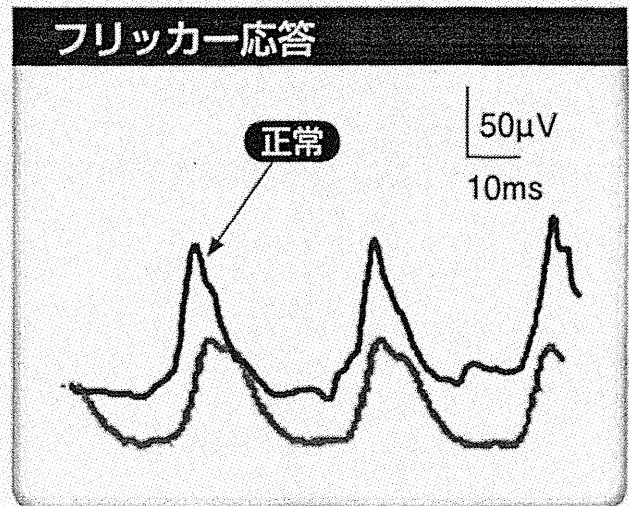
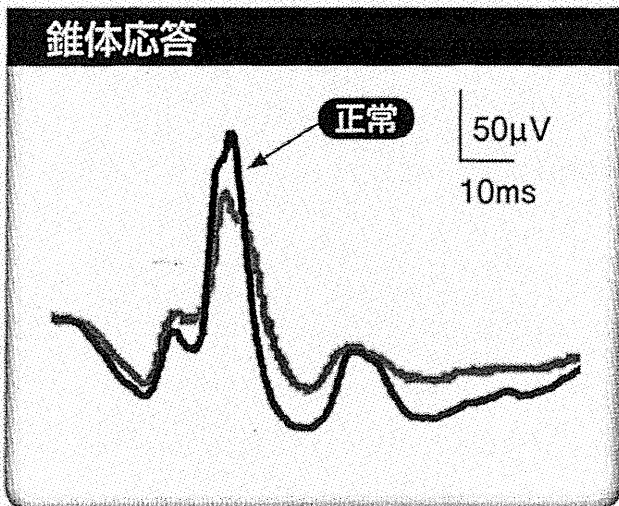
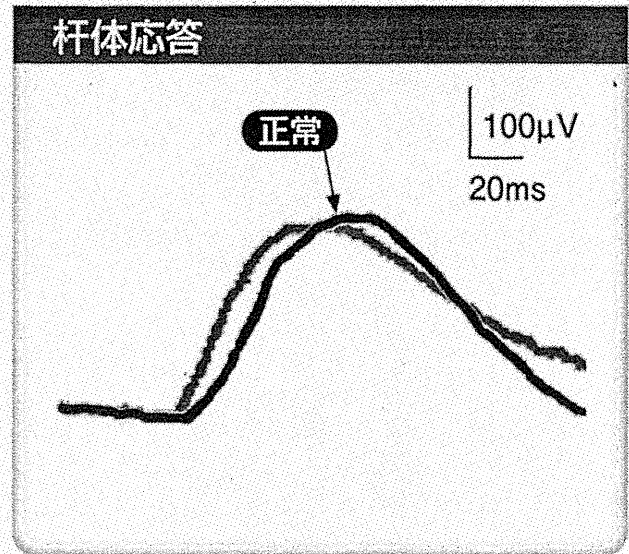
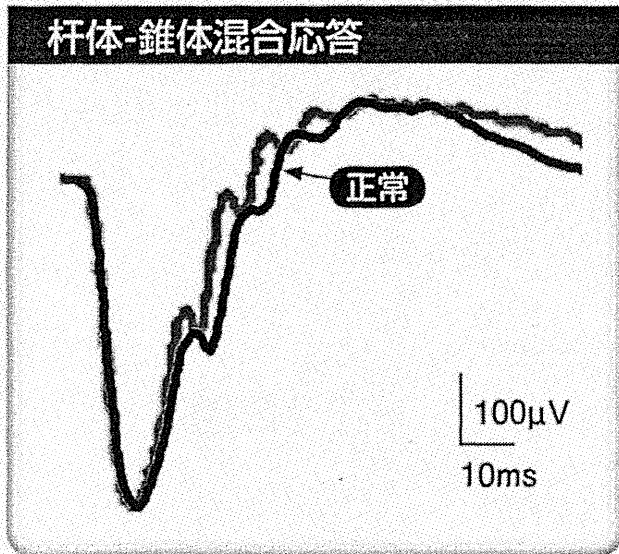
黄斑部の所見は正常である

③ 水平断



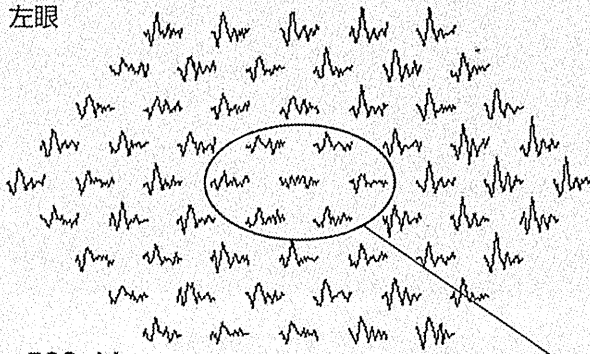
正常コントロールと比較して中心窩近傍におけるCOSTラインの消失、およびIS/OSラインの不明瞭化がみられる(*)

矯正視力は右0.6, 左0.5。



4 多局所ERG

左眼

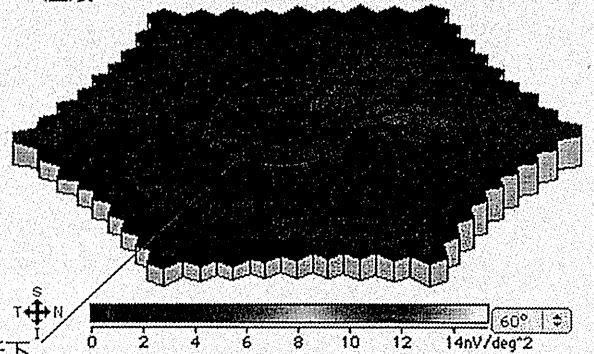


500nV

80ms

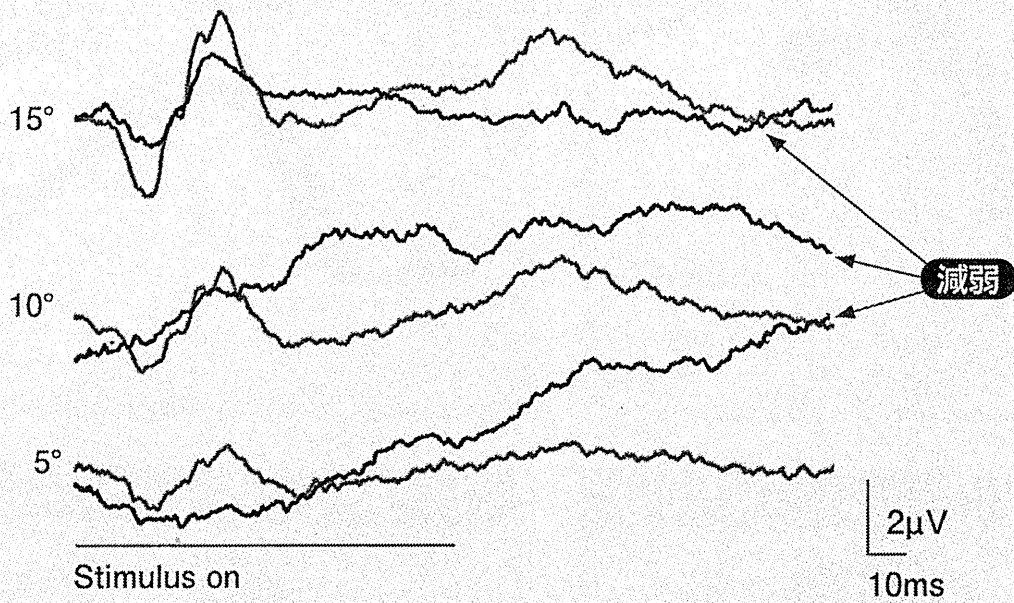
黄斑部に相当する領域での振幅低下がみられる。

左眼



振幅低下

5 黄斑局所ERG



Stimulus on

2µV
10ms

5°, 10°, 15°の刺激に対する応答がいずれも減弱している。

ERGの特徴

- 全視野ERGにおいては杆体系、錐体系反応ともに正常に記録されるが、黄斑局所ERGあるいは多局所ERGで黄斑部の反応が減弱しており、これが本疾患の確定診断となる (4, 5)。
- *RP1L1* 遺伝子変異を有する症例においても、黄斑部を中心とした機能低下領域が広範な場合には全視野ERGにおける錐体反応に若干の反応低下がみられることがある。

文献

- 1) Miyake Y, et al. : Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol*, 108 : 292-299, 1989.
- 2) Miyake Y, et al.: Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 122 : 644-653, 1996.
- 3) Akahori M, et al.: Dominant Mutations in *RP1L1* Are Responsible for Occult Macular Dystrophy. *Am J Hum Genet*, 87 : 424-429, 2010.
- 4) Tsunoda K, et al.: Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of *RP1L1* gene. *Retina*, 32(6) : 1135-1147, 2012.

VI

網膜電図（ERG）

網膜と電気信号との関係とは？

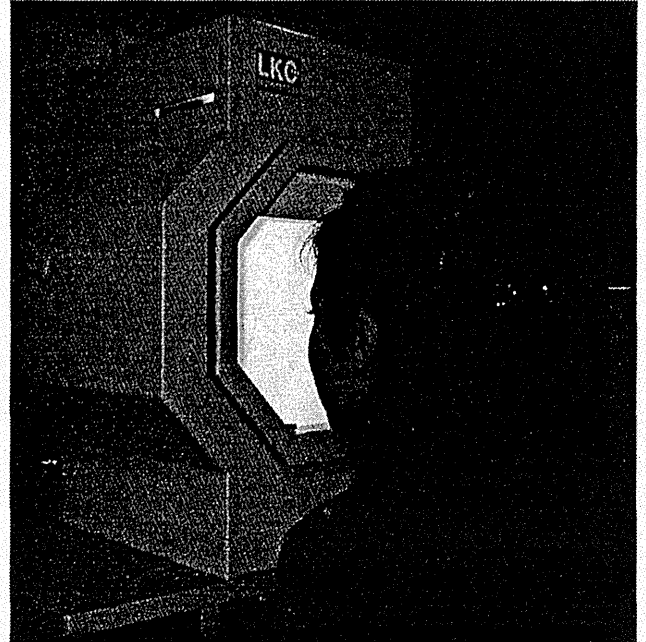
- 網膜の機能はデジタルカメラに使われているイメージセンサー（CCD、CMOS等）によく似ている。
- カメラのイメージセンサーに結像した光は赤、緑、青という異なる色に反応する素子によって電気信号に変換される。
- 同様に、網膜に光が届くと視細胞から電気信号が発生し、その信号が視神経を通じて大脳皮質視覚野へと運ばれる。網膜電図（electroretinogram；ERG）とは、網膜をフラッシュ光で刺激したときに発生する小さな電気的信号を角膜に乗せた電極で感知し、それを増幅して心電図のような波形として表すものである。
- これによって網膜の活動を定量化できるばかりでなく、網膜の病態を詳しく知ることができる。

どのようなときに役立つか？

- 視力検査や視野検査で異常が見つかった場合、具体的に目のどこに異常があるのか判断が難しいこともある。
- ERGで網膜の反応を調べることによって、白内障、硝子体出血、視神経異常、弱視等から、網膜疾患を区別することができる。
- さらにERGの波形を詳しく調べることで、さまざまな遺伝性網膜疾患を鑑別することもできる。

図1 全視野ERG

A：刺激装置。眼前のドームにフラッシュが光り、網膜全体を均一に刺激する。



B：電気信号の記録には、さまざまな種類の電極が用いられる。

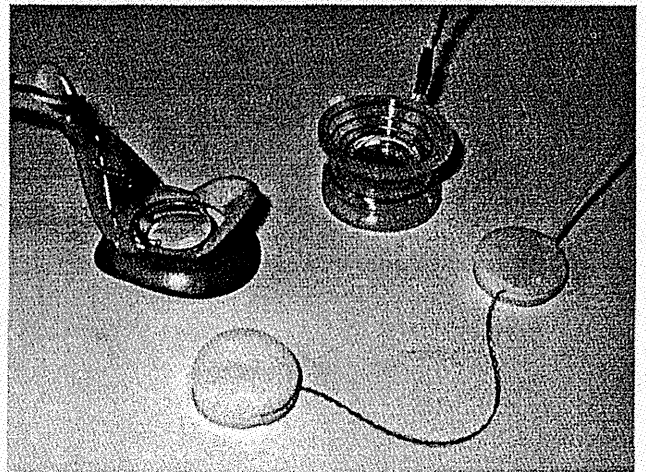


図2 全視野ERGの正常波形

ISCEV 標準プロトールとよばれる国際的な基準に従って、暗順応下と明順応下のERGを記録する。この方法により、多くの網膜ジストロフィーが鑑別可能である。

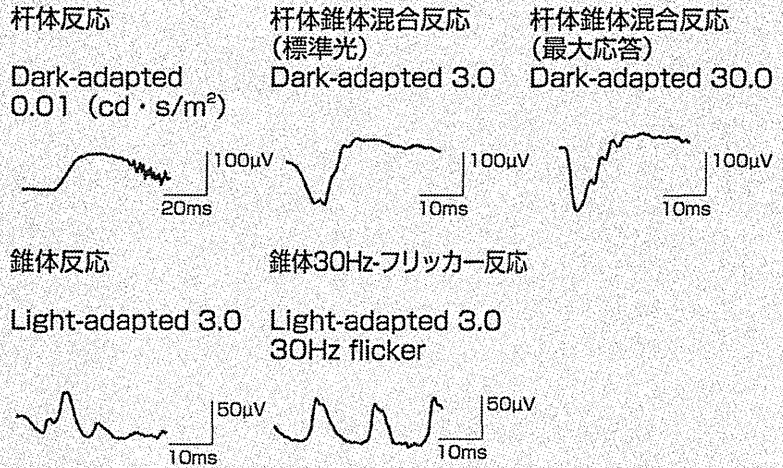
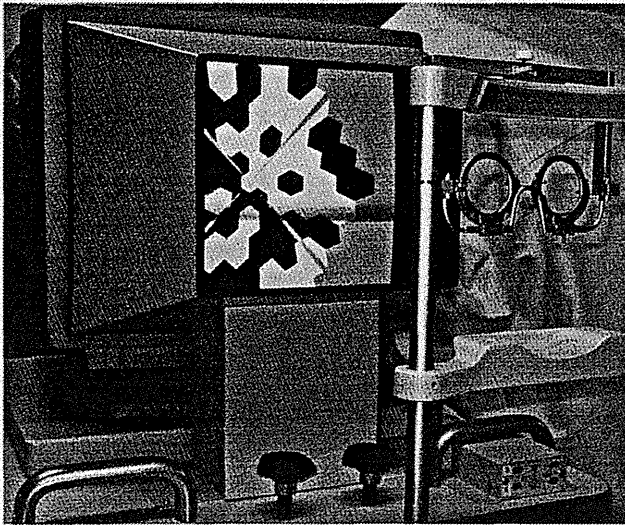


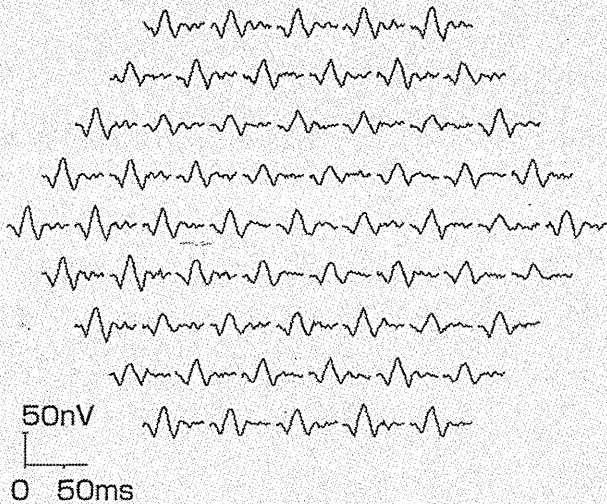
図3 多局所ERG

A：刺激装置
モニターに映し出された白黒模様が反転することにより網膜を刺激する。



B：正常波形Field View

網膜の各部位に対応した波形が同時に得られるため、異常部位の範囲を知ることができる。



ERGにはいくつかの種類がある

①全視野ERG

- 最も基本的で、広く使用されるERGである。網膜全体にフラッシュ光を当てて、その反応をひとつの波形として表すものである（図1）。
- 網膜の病態を詳しく調べるためには、暗順応（暗い部屋に目を慣らす）後に弱い光で刺激する杆体反応、さらに強い光で刺激する杆体-錐体混合反応、明順応（明るい部屋に目を慣らす）後に刺激する錐体反応を、組み合わせて記録する必要がある（図2）。

②黄斑部局所ERGおよび多局所ERG

- 網膜の中心部のみを刺激して黄斑部の機能を詳しく調べる黄斑部局所ERGや、網膜を数十から百ほどの小区画に分けて刺激し異常部位を検出する多局所ERG（図3）が、さらに詳細な診断のために使われている。

全視野ERGの取り方

- 簡易型のERG装置で実際に測定する様子を写真に示す(図4)。ここでは、角膜電極自体が発光するLED電極が用いられている。
- 十分に散瞳した状態で、最低20分間の暗順応を行う。
- 測定は仰臥位で行う。
- 点眼麻酔ののち、コンタクトレンズ型角膜電極、不閃電極、アースを設置する。
- 通常は両眼同時に記録を行う。
- 体の力を抜いてリラックスさせた状態で、フラッシュを光らせて反応を測定する。
- ノイズや瞬目によって波形が乱れる場合もあるので、20秒以上の間隔を置いて繰り返し複数回測定する。
- 測定終了後は、角膜に傷がないかを確認するため細隙灯顕微鏡による検査が必要である。

図4 簡易型のERG

A: 撮影の様子
ベッドの上には、ノイズ除去のためのシールド・シートが敷かれている。



B: LED電極
電極に刺激装置が内蔵されているため、刺激用のドームは必要ない。



一〇メモ

網膜色素変性症

ERGが診断に必要な疾患の代表である(図5)。杆体-錐体ジストロフィともよばれる遺伝性の網膜疾患である。年齢とともに杆体機能が先行して障害され、周辺部視野の欠損と夜盲を訴える。杆体-錐体混合反応を記録すると反応が減弱あるいは消失している。

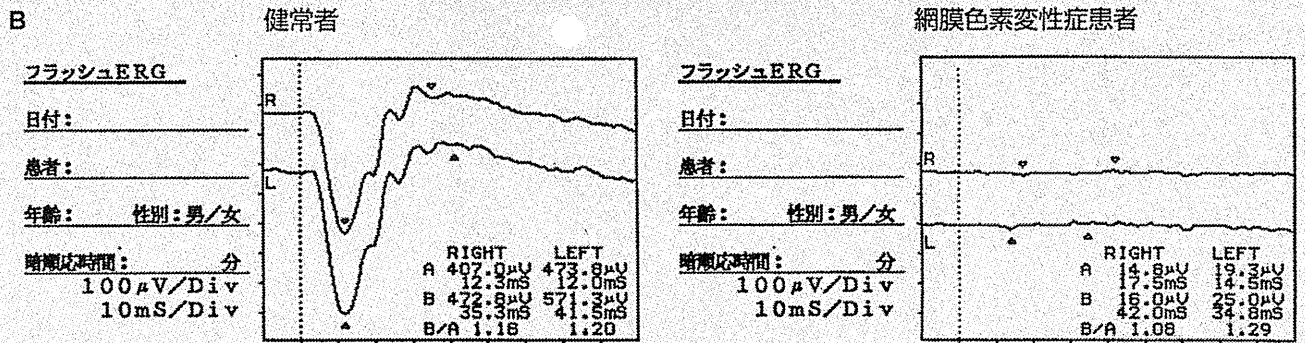
一〇メモ

錐体ジストロフィ

遺伝性の網膜疾患であり、錐体機能が選択的に傷害されるために視力低下、羞明、色覚異常等を訴える。黄斑部変性を伴うタイプから眼底所見が正常のタイプまでさまざまあり、ERGが診断に必要不可欠である(図6)。実際には進行期に杆体反応も減弱する例が多く、その場合は錐体-杆体ジストロフィとよばれる。

図5 網膜色素変性症

A：眼底所見
 B：杆体-錐体混合反応における健常者（左）および網膜色素変性症患者（右）のERG波形
 網膜色素変性症患者の反応は完全に消失している。



(杆体-錐体混合反応 20.0cds/m², 上段: 右眼, 下段: 左眼)

図6 錐体ジストロフィ

A：眼底所見
 この症例では黄斑部に变性巣がみられないため、ERGがなければ診断は不可能である。
 B：ISCEV 標準プロトコルによる錐体ジストロフィ患者および健常者のERG波形
 錐体反応およびフリッカー反応が錐体ジストロフィ患者では消失している。

