

ФАМИЛНА ЕКСУДАТИВНА ВИТРЕОРЕТИНОПАТИЯ**ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**

Велева Н., Димитрова Г., Оскар А., Кемилев П., Чернодринска В.

Катедра по Офталмология – Медицински Университет, София

Клиника по Очни Болести – УМБАЛ „Александровска”, София

FAMILIAL EXUDATIVE VITREORETINOPATHY**Case reports**

Veleva N., Dimitrova G., Oscar A., Kemilev P., Chernodrinska V.

Department of Ophthalmology – Medical University, Sofia

Eye Clinic – UH “Alexandrovska”, Sofia

Резюме

Фамилната ексудативна витреоретинопатия (ФЕВР) е рядко генетично и клинично хетерогенно заболяване, дължащо се на нарушен процес на съдова диференциация, водещо до непълна васкуларизация на ретината. ФЕВР се определя като състояние, наподобяващо ретинопатия на недоносеното, но с изразена фамилна предиспозиция при липсата на анамнеза за преждевременно раждане и/или кислородотерапия. Характерна за ФЕВР е, както асиметрията на патологичния процес в двете очи при един и същи пациент, така и голямата вариабилност на симптомите в членовете на една фамилия. Представяме два клинични случая на този рядък синдром.

Ключови думи: фамилна ексудативна витреоретинопатия, периферна аваскуларизация на ретината, вродени и наследствени витреоретинопатии

Abstract

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare genetic and clinically heterogeneous disease, due to a disorder of the vascular differentiation leading to incomplete vascularisation of the peripheral retina. FEVR resembles ROP changes but has clear family predisposition and no history of prematurity or/and oxygen therapy. Patient and interfamily asymmetry of the retinal disorders is specific for FEVR. We report two cases of this rare condition.

Key words: Familial exudative vitreoretinopathy, peripheral retinal avascularization, congenital and hereditary vitreoretinopathies

Въведение

Фамилната ексудативна витреоретинопатия (ФЕВР) е сравнително рядко генетично и клинично хетерогенно заболяване,

дължащо се на нарушен процес на съдова диференциация, водещо до непълна васкуларизация на ретината [11]. Заболяването е описано за първи път през 1969 г. от Criwick и Schepens [10], около 30 години

след първите съобщения на Terry за ретинопатия на недоносеното (РН) или т.нар. от него ретролентална фиброплазия [33]. Поради сходната клинична картина на ретиналните промени, наблюдавани при двете заболявания, години наред ФЕВР е диагностицирана като РН при деца, родени на термин [30]. ФЕВР се определя като състояние, наподобяващо РН, но с изразена фамилна предиспозиция при липсата на анамнеза за преждевременно раждане и/или кислородотерапия [13].

Характерна за ФЕВР е, както асиметрията на патологичния процес в двете очи при един и същи пациент, така и голямата вариабилност на симптомите в членовете на една фамилия – от асимптомно протичане на заболяването с наличието само на периферна аваскуларизация на ретината до тотално отлепване на ретината при наличието на една и съща мутация [11,13].

Клиничен случай:

Представяме два клинични случаи на ФЕВР. В първия случай е налице положителна фамилна анамнеза за ФЕВР. При втория случай се касае за изолиран случай на ФЕВР без данни за болестта в семейството и без ретинални промени при родителите.

Клиничен случай 1

Момче на 1 г. и 8 м., което се проследява периодично поради ниско зрение на двете очи. Първи преглед поради фамилна анамнеза за вродена очна патология в семейството. Детето е родено на термин в 40 г.с., тегло 3850 гр. От фамилната анамнеза

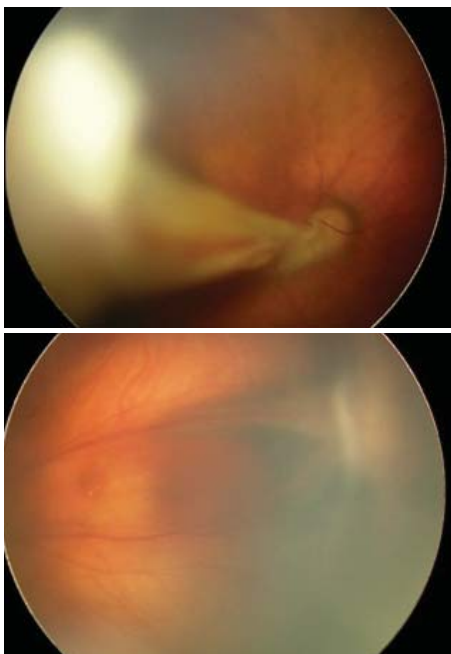
са налице данни за ФЕВР в семейството – майка, братовчед на майката и по-голям брат на детето със заболяването. Баща и вуйчо на детето с пигментен ретинит. По-големият брат на детето е с клинични данни за ФЕВР, като характеристиката на патологичните промени при него са описани от Г. Димитрова и С. Доков през 2013 г. в статията „Рядко срещана наследствена ретинопатия, наподобяваща ретинопатия на недоносеното” [1].

Зрителната острота не може да се изследва поради възрастта на детето, като е налице лява ексцентрична фиксация (детето не позволява оклузия на дясно око).

Циклоплегичната скиаскопична рефракция е: ДО не може да се изследва поради липсата на фиксация ЛО -4.0/-0.5. Налице е нискоамплитуден и високочестотен ротаторен нистагъм, с наличие на есотропия на дясно око. Биомикроскопията не разкри патологични изменения на преден очен сегмент. Ретиналните промени в двете очи са типични за болестта.

В дясното око е налице фиброваскуларен брид от папилата към темпоралните участъци на ретината, където е налице отлепване; в ляво око е налице фалциформена гънка в заден полюс, обхващаща макулата с ектопия на последната, наличие на фиброваскуларни пролиферации темпорално, силно изтъняване на ретината и прозиране на хороидалната съдова мрежа – фигура 1.

Фигура 1. Очно дъно на двете очи на клиничен случай 1.

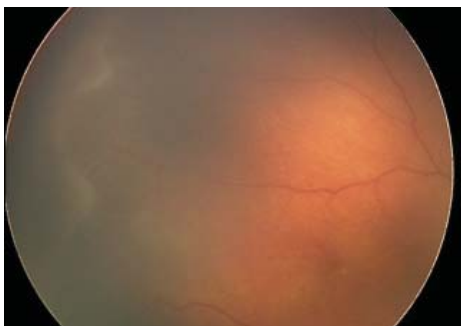


Клиничен случай 2

Момиче на 1 месечна възраст. По желание на родителите осъществен профилактичен преглед, като на индиректна офталмоскопия се установяват периферни ретинални промени в дясно око. Детето е родено в 36 г.с., тегло 2350 гр. Липсва информация за провеждана кислородотерапия. Липсва фамилната анамнеза за ФЕВР или други наследствени витреоретинопатии. Не се установиха патологични промени в ретините на двамата родители.

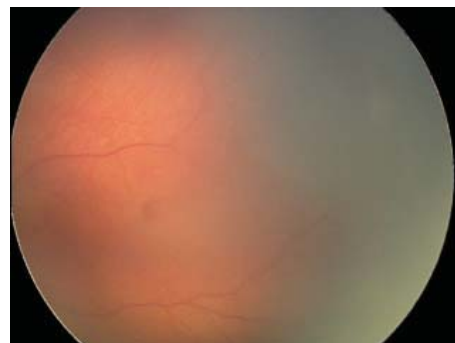
Зрителната острота не може да се изследва

Фигура 2. Очно дъно на двете очи на клиничен случай 2.



поради възрастта на детето; нормални зенични реакции на светлина. Биомикроскопията не разкри патологични изменения на преден очен сегмент на двете очи. Ретиналните промени в дясно око са типични за болестта и за II – III стадий на РН. В трета зона на ретината се установи вал с наличие на места на епиретинни фиброваскуларни пролиферации. В ретината на ляво око не се установиха патологични промени, с наличие на пълна васкуларизация на ретината – фигура 2. При детето се реши провеждането на лечение на дясно око чрез аблация на периферната аваскуларна ретина с криотерапия – фигура 3. Ретиналните промени бяха стабилизирани, като детето се проследява периодично.

Фигура 3. Очно дъно на дясно око преди и след провеждане на криотерапия.



Дискусия

Развитието на ретиналните съдове започва между 15 и 18 г.с., като вълна от мезенхимални клетки, които дават началото на примитивни капиляри, от които покъсно, след процес на диференциация се развива зрялата съдова мрежа на ретината [2,3,8,14,27]. Васкуларизацията започва от папилата на зрителния нерв, като постепенно се развива цялата съдова мрежа на ретината. Този процес завършва в различни срокове в различните части на ретината – съдовете достигат назалната ога

serrata към 36 г.с., а темпоралната – 40 – 42 г.с.

Подобно на РН и при ФЕВР се наблюдава нарушен процес на васкуларизация на ретината с наличие на „стоп” в нормалното невроектодермално и съдово развитие на ретината с появата на патологични компенсаторни механизми, които водят до развитието на аберантна съдова мрежа – процес, медиран от различни растежни фактори, главно повишени нива на VEGF [5,15,32].

Независимо от сходната патогенеза на двете заболявания, РН и ФЕВР се различават коренно по отношение на етиологичния пусков механизъм. И докато при РН основните рискови фактори са недоносеност (малка гестационна възраст и тегло при раждането) и кислородотерапия [4], то ФЕВР се дължи на мутацията на гени, кодиращи протеини, участващи активно в процеса на формиране на съдовата мрежа на ретината [11,13].

За развитието на ФЕВР са идентифицирани различни мутации в 5 гена - Norrie disease pseudoglioma (NDP; Xp11.3), Frizzled-4 (FZD4; 11q14.2), low-density lipoprotein receptor related protein-5 (LRP5; 11q13.2), tetraspanin-12 (TSPAN12; 7q31.31) и Zinc finger protein-408 (ZNF408; 11p11.2) [7,9,20,26,28,34], като постоянно излизат съобщения за нови варианти на тези мутации [19,23,25]. Мутациите на горе посочените гени са отговорни за по-малко от 50% от случаите на болестта [21,29], като 4 от тези гени играят ключова роля в процеса на ретинална васкуларизация [35]. Унаследяването на мутациите е предимно автозомно-доминантно (FZD4, LRP5, TSPAN12 и ZNF408) и далеч по-рядко се наблюдава автозомно-рецесивно (LRP5 и TSPAN12) и X-свърза-

но унаследяване (NDP) [11,13,19]. Заболяването има подчертана наследственост, като е налице различна пенетрантност на изява на мутацията сред различните членове на едно и също семейство. В случаите на първа изява на заболяването в пробанда, преди поставяне на диагнозата *de novo* мутация е необходимо щателно изследване на родителите поради вероятността за асимптомно протичане на заболяването при тях.

Характерна черта на ФЕВР е асиметрията в протичането на заболяването, както между двете очи на един пациент, така и сред различните членове на едно семейство [11,13]. Често се наблюдава асимптомна аваскуларизация на ретината на едното око и тотално отлепване в другото – важна характеристика на ФЕВР, отличаваща го от РН.

Клиничната картина на болестта се определя от степента на васкуларизация на периферната ретина и тежестта на съпътстващата хипоксия и исхемия [11,13]. Проявите варират в зависимост от процеса на неоваскуларизация – от асимптомна аваскуларна ретина до тежки промени, водещи до тежко зрително увреждане и слепота като ретинална фиброза с фалциформени гънки и *dragging* на макулата, ретинални тракции, дисгенеза на ретината и ретинално отлепване (тракционно, ексудативно, регматогенно).

През годините са правени редица опити за класифициране на ФЕВР [12,14,18,24], като понастоящем най-разпространена е класификацията на Pendergast и Trese [24], която значително наподобява Международната класификация на РН – таблица 1.

Таблица 1. Клинична класификация на ФЕВР

Клинична класификация на ФЕВР	
Стадий	Клинична характеристика
1	Аваскуларна ретина без екстра-ретинална васкуларизация
2	Аваскуларна ретина с екстраретинална васкуларизация А. без ексудация В. с ексудация
3	Отлепване на ретината, необхващащо макулата А. без ексудация В. с ексудация
4	Отлепване на ретината, обхващащо макулата А. без ексудация В. с ексудация
5	Тотално отлепване на ретината А. отворена фуния В. затворена фуния

Най-честата и отличителна клинична находка при ФЕВР е темпоралната периферната аваскуларна ретина, която често има V-образна форма [18,22]. В леките случаи (най-честата проява на заболяването) тези ретинални промени са асимптомни [6,11,13]. В умерените и тежки случаи поради значителна хипоксия на големи участъци от периферната ретина се наблюдава развитието на преретинална неоваскуларизация и фиброза на границата между васкуларна и аваскуларна ретина. Това води до редица тежки усложнения с формирането на фалциформени гънки и dragging на макулата, предизвикващо ектопия на макулата; ретинални гънки, дисгенеза на ретината и ретинално отлепване (тракционно, ексудативно, регматогенно).

В основата на добър резултат от лечението лежи ранната диагноза на заболяването [13]. Провеждането на скринингови прегледи при деца в семейства с анамнеза за ФЕВР е задължително, както задължително е и периодичното проследяване на всички пациенти с ФЕВР поради прогресиращия характер на болестта с периоди на активиране на патологичния процес и утежняване на клиничната находка.

Всеобщо възприето е мнението (макар да липсват приети протоколи), че на лечение трябва да бъдат подлагани само пациенти, при които се наблюдават белези на прогресия на заболяването или при които е налице висок риск от прогресиране [11,13,31]. Стадий 1 на заболяването не изисква лечение. В случаите на стадий 2 и 3 при наличие на неоваскуларизация с "leakage" като възможности се използват лазерната фотокоагулация или криотерапия на аваскуларната ретина, както и приложението на anti-VEGF медикаменти [16,23,30]. При отлепване на ретината се прилага PPV или серкляж, като резултатите са твърде несполучливи и с променлив характер [6,22,31].

Повечето пациенти с ФЕВР имат добро зрение, като 64-74% от пациентите имат зрителна острота над 0,2 [6,22,31]. В голямо проучване Venson открива, че около 50% от засегнатите са асимптомни в стадий 1 на заболяването, като най-тежко е протичането при поставяне на диагнозата в юношеска и детска възраст, особено при изява на симптомите преди 3 годишна възраст [6].

Заклучение

Фамилната ексудативна витреоретинопатия е рядко конгенитално наследствено заболяване, имитиращо в своите клинични прояви ретинопатия на недоносеното. Познаването и правилното диагностициране на този про-

цес са изключително важни по отношение на прогнозата за зрението на пациентите с оглед прогресиращия ход на заболяването и неговата наследственост.

Книгопис

1. Димитрова Г., Доков С. Рядко срещана наследствена ретинопатия, наподобяваща ретинопатия на недоносеното. *Български Офталмологичен Преглед*, 2013 (3), 20-23

2. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38(7):397–432.

3. Ashton, N. Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br. Med. Bull.*, 1970; 26: 103-6.

4. Avery, G.B., Glass, P. Retinopathy of prematurity: progress report. *Pediatr. Ann.*, 1988; 17: 528-33.

5. Bai Y, Ma J, Guo J, Wang J, Zhu M, Chen Y et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219: 446–454.

6. Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 473–521.

7. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-140.

8. Chen ZY, Battinelli EM, Fielder A, Bunday S, Sims K, Breakefield XO et al. A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 1993; 5: 180–183

9. Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9856–9861.

10. Criswick VG, Schepens CL. Familial

exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969; 68: 578–594.

11. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye*, 2015 29, 1–14.

12. Gow J, Oliver GL. Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view. *Arch Ophthalmol* 1971; 86: 150–155.

13. Hartnett MA. *Pediatric Retina. Second Edition*, 2014, Lippincot Williams&Wilkins/Wolters Kluwer

14. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24: 77-81.

15. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41: 1217–1228.

16. Laqua H. Familial exudative vitreoretinopathy. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1980; 213: 121–133.

17. Lin KL, Hirose T, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Prospects for treatment of pediatric vitreoretinal diseases with vascular endothelial growth factor inhibition. *Semin Ophthalmol* 2009; 24: 70–76.

18. Miyakubo H, Hashimoto K, Miyakubo S. Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1524–1530.

19. Musada G, Jalali S Anjli Hussain A et al. Mutation spectrum of the Norrie disease pseudoglioma (NDP) gene in Indian patients with FEVR. *Mol Vis*. 2016; 22: 491–502.

20. Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A, CEv Nouhuys, Boonstra FN, Blokland EA et al. Next-generation sequencing of a 40Mb linkage interval reveals TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 240–247.

21. Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW,

- Riveiro-Alvarez R, Boonstra FN, Hooymans JM et al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. *Hum Mutat* 2010; 31: 656–666.
22. van Nouhuys CE. Signs, complications, and platelet aggregation in familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 34–41.
23. Pefkianaki M, Hasanreisoglu M, Suchy SF, Shields CL. Familial Exudative Vitreoretinopathy With a Novel LRP5 Mutation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Jul 30;53:e39-42. doi: 10.3928/01913913-20160719-02.
24. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology* 1998; 105: 1015–1023.
25. Pau MS, Gao S, Malbon CC, Wang HY, Bertalovitz AC. The Intracellular Loop 2 F328S Frizzled-4 Mutation Implicated in FEVR Impairs Dishevelled Recruitment. *J Mol Signal*. 2015 Nov 24;10:5
26. Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, Rice A, Kondo H, Hayashi K et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 248–253.
27. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011; 100: 343-353.
28. Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, Sheldahl LC, Zeisler J, Dubé M et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 2002; 32: 326–330.
29. Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, Wang H, Wang F, Nguyen D, Wang K, Luo H, Wen C, Shi C, Lin D, Zhang K, Chen R. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1937–46.
30. Schulman J, Jampol LM, Schwartz H. Peripheral proliferative vitreoretinopathy in full-term infant. *Am J Ophthalmol* 1980;90:509-514.
31. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 323–328.
32. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995; 15: 4738–4747.
33. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.
34. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA et al. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 721–730.
35. Wang Y, Rattner A, Zhou Y, Williams J, Smallwood PM, Nathans J. Norrin/Frizzled4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell* 2012; 151: 1332–1344.
36. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014 Nov;158(5):1049-55.
37. Yonekawa Y, Wu WC, Kusaka S et al. Immediate Sequential Bilateral Pediatric Vitreoretinal Surgery: An International Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1802-8.

Рецензент: Доц. Борислав Кючуков д.м