

家族性渗出性玻璃体视网膜病变的筛查与诊断

丁洁, 龚健杨

引用: 丁洁, 龚健杨. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的筛查与诊断. 国际眼科杂志 2021; 21(4): 652-655

作者单位: (230022) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 丁洁, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 龚健杨, 男, 博士, 硕士研究生导师, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 眼底病、眼眶病. Gongjianyang07@163.com

收稿日期: 2020-06-16 修回日期: 2021-03-02

摘要

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR) 是一种遗传性玻璃体视网膜疾病, 主要临床特点为周边视网膜血管发育异常, 眼底检查的特征性改变包括周边视网膜无血管区、血管分支增多以及异常吻合等。其临床表型多样, 可无明显症状, 易被漏诊, 也可表现为视网膜脱离、视网膜皱褶、玻璃体积血等, 给患者的视力造成严重影响。以往多认为 FEVR 是一种罕见病, 但近来在新生儿眼底筛查中发现 FEVR 的发病率可达 1%。目前 FEVR 的诊断主要通过其临床特点、眼底荧光素造影、致病基因检测等途径。广角眼底照相技术具有无创、快速便捷等特点, 可应用于 FEVR 患者的快速筛检和诊断。本文总结了 FEVR 的临床特点和诊断及广角眼底照相在 FEVR 筛查中的应用价值。

关键词: 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 玻璃体视网膜病; 广角眼底照相

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.17

Screening and diagnosis of familial exudative vitreoretinopathy

Jie Ding, Jian-Yang Gong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Correspondence to: Jian - Yang Gong. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China. Gongjianyang07@163.com

Received: 2020-06-16 Accepted: 2021-03-02

Abstract

• Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is an inherited vitreoretinopathy characterized by vascular dysplasia of periphery retina. Typical fundus findings consist of avascular periphery retina, increasing branching and abnormal anastomosis of retinal vessels. Having diversified clinical phenotypes, FEVR patients can

be asymptomatic, which can often be missed, or with severe complications including retinal detachment, retinal folds, vitreous hemorrhage, causing vision loss. While FEVR had been thought to be rare in previous studies, the incidence was found to reach up to 1% in recent studies of fundus screening in the newborn. Diagnosis is usually based on clinical features, fundus fluorescein angiography, and detection of pathogenic genes. Ultra-wide-field imaging is a noninvasive and convenient way for the screening and diagnosis of FEVR. In this review, clinical features and diagnostic approaches of FEVR are concluded, and application value of ultra-wide-field imaging in its screening is discussed.

• **KEYWORDS:** familial exudative vitreoretinopathy; vitreoretinopathy; Ultra-wide-field imaging

Citation: Ding J, Gong JY. Screening and diagnosis of familial exudative vitreoretinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(4): 652-655

0 引言

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是一种以周边视网膜血管先天性发育异常为特点的遗传性疾病, 于 1969 年首次由 Criswick^[1] 在 2 个家系共 6 个病例中报道, Canny 等^[2] 在 1976 年进一步描述和总结了 FEVR 的眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 表现和临床特征。FEVR 的临床表型多样, 在同一家系中既有无明显症状的患者, 也有出现视网膜脱离等并发症而致盲的严重病例。既往研究多通过从确诊为 FEVR 的先证者追溯到家系中其他成员的遗传病研究路径, 认为 FEVR 是一种罕见的遗传性疾病^[3-5], 而随着接触式婴幼儿广角眼底照相技术和新生儿眼底筛查的普及, FEVR 在婴幼儿中的发病率可达 0.63%~1.19%^[6-8], 是一种并不罕见的遗传性疾病, 应当得到重视。FEVR 患者病变区域位于周边视网膜, 缺乏特征性, 在未发生视网膜脱离、玻璃体积血等严重并发症时无明显的临床症状, 因此对 FEVR 的防治应建立在社会人群筛查的基础上。随着广角眼底照相技术的应用, FEVR 的快速筛检和无创性诊断已成为可能。本文就 FEVR 的临床特点和诊断及广角眼底照相在 FEVR 筛查诊断中的应用进行综述如下。

1 FEVR 的临床特点

FEVR 的发病机制主要为先天性视网膜血管发育障碍, 约 50% 的患者有阳性的家族史^[9]。目前已经发现明确与 FEVR 相关的致病基因包括卷曲蛋白 4 (frizzled 4, FZD4)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP5)、Norrie 病基因 (NDP)、四跨膜蛋白 12 (tetraspanin 12, TSPAN12)、锌指蛋

白408(zinc finger protein 408, ZNF408)、驱动蛋白11(kinesin family member 11, KIF11)六种^[9-10]; JAG1、RCBTB1、CTNBN1等基因的突变也可能与FEVR有一定的相关性^[11-13]。FZD4、LRP5、TSPAN12以及NDP基因突变主要通过影响Wnt/Norrin- β -catenin信号通路的正常激活导致视网膜血管发育缺陷;而ZNF408、KIF11的作用机制尚不明确^[14-15]。约38.7%~48.9%的FEVR患者可以检测出以上6种基因的突变,其中以LRP5及FZD4较多见^[9-10,16-17]。

FEVR的临床表现多种多样,双眼表现可高度不对称,典型特征为颞侧周边视网膜血管发育缺陷,可表现为无血管区、血管走行陡直、分支增多以及末梢异常吻合等^[18]。在正常视网膜与无血管区的交界可发生新生血管,纤维血管膜增生、收缩牵拉进一步导致了视网膜脱离及皱褶等。FEVR是儿童期主要的致盲性眼病之一;Yokoyama等^[19]回顾性研究发现49例儿童视网膜脱离患者中FEVR相关的占13%;而在Chen等^[20]研究中,与FEVR相关的视网膜脱离占20%;此外,杨宇等^[21]在对10~30岁视网膜脱离患者的研究分析中,发现FEVR相关的可达20.18%。Nishina等^[22]研究也发现,FEVR视网膜血管发育缺陷是导致先天性视网膜皱褶最主要的病因。而在FEVR患者家系的研究中,张琦等^[23]发现FEVR患者中发生视网膜脱离比例达33.66%。大多数成人患者无明显临床症状,病情较为稳定,但也可突然发生疾病的进展^[24],导致一定的视力损失,因此需要及时有效的干预和终身定期的随访。

在治疗上,对于出现了视网膜新生血管的患者,尤其是年龄在3岁以下的婴幼儿,应尽早行视网膜激光光凝,但要避免在无血管区光凝,以防造成医源性的视网膜裂孔^[25]。而对于伴有视网膜脱离、视网膜皱褶等的患者,应根据FEVR分期和具体的眼底情况,采取巩膜扣带手术和(或)玻璃体切割手术进行干预。其他治疗方法如抗血管内皮细胞生长因子药物的应用,因其可能加重纤维血管膜的收缩导致更严重的视网膜脱离,仍需进一步的研究^[26-27]。虽然病变较轻的患者最终可以恢复部分视力,但可能需要反复进行多次手术;病变严重的患者视力往往难以提升^[28-30]。

2 FEVR 的诊断

FEVR的临床表现常无特征性,与先天性白内障、永存原始玻璃体增生症、孔源性视网膜脱离等其他眼科疾病难以鉴别,容易误诊和漏诊^[31];在完全单眼发病、对侧眼未见明显视网膜异常以及早产儿、低出生体质量儿病例中^[23,32],FEVR的诊断更加困难。目前FEVR的临床诊断多根据其受累较轻的一侧眼眼底表现、FFA、有无家族史以及早产史、吸氧史来确定,但家族史阴性不能完全排除FEVR^[33];FEVR的致病基因检测由于阳性率不高,通常仅用于临床诊断的补充以及产前诊断、遗传咨询中^[34-35]。

传统的眼底检查如眼底彩色照相、前置镜等,难以发现颞侧周边部视网膜的异常,对FEVR的诊断帮助不大;而双目间接检眼镜、三面镜等虽然可以观察到周边视网膜,但往往需要充分的散瞳,检查时间较长。作为一种遗传性视网膜血管疾病,FFA目前被认为是FEVR临床诊断的金标准,其典型表现为视网膜周边无灌注区及血管异

常,包括视网膜周边无灌注区,血管回折,分支增多,周边血管在赤道部呈扇形突然终止,血管末梢扩张迂曲及异常吻合,血管末端可呈毛刷样改变;伴有新生血管形成时,晚期可见明显的荧光渗漏^[36-38]。严重的病例可以表现为全视网膜脱离、牵连至晶状体赤道部的视网膜皱褶以及黄斑异位等。目前FEVR的临床分期标准多采用2014年Kashani等^[39]提出了新的FEVR 5期分期法:1期:视网膜周边无血管区或视网膜内异常新生血管形成(1A:不伴有视网膜渗出;1B:伴有视网膜渗出);2期:视网膜周边无血管区伴视网膜外新生血管形成(2A:不伴有视网膜渗出;2B:伴有视网膜渗出);3期:未累及黄斑区的视网膜脱离(3A:不伴有视网膜渗出;3B:伴有视网膜渗出);4期:累及黄斑区的视网膜脱离(4A:不伴有视网膜渗出;4B:伴有视网膜渗出);5期:全视网膜脱离(5A:开放漏斗型;5B:闭合漏斗型)。1~2期的患者可终生无任何临床症状,3~5期的患者由于发生了视网膜脱离等往往发展为致盲性的结局。

3 FEVR 的筛查

FEVR作为一种终身性、可致盲的遗传性眼病,早期发现、密切随访和及时干预是疾病防治的关键。传统眼底检查在FEVR中的诊断价值有限,且检查效率不高;FFA作为FEVR诊断的金标准,是一种有创性的检查,需要静脉注射造影剂,检查时间长,也不适合用于大范围人群的筛查。广角眼底成像系统作为一种新型的眼底检查设备,可以迅速地一次性完成大范围的眼底图像采集,尤其是在观察周边视网膜上更具优势,并且兼具无创、经济等可作为筛查工具的优点^[40-42]。在使用广角眼底照相相对糖尿病视网膜病变的患者进行筛查和诊断的研究中,微动脉瘤、视网膜出血及视网膜新生血管的检出率均高于标准7视野眼底彩色照相^[43-44]。在Manjunath等^[45]1023例糖尿病患者的研究中,广角眼底照相相对增殖性糖尿病视网膜病变检出率高于散瞳后的直接检眼镜眼底检查,敏感度为73%、特异度为96%。广角眼底照相可作为糖尿病视网膜病变筛查、诊断、评估的重要工具^[46]。而Lyu等^[5]研究报告,以FFA为诊断标准,单纯使用广角眼底照相诊断FEVR的敏感度为93.0%、特异度为97.5%,广角眼底照相在FEVR患者中也具有很高的筛查和诊断价值。同样,接触式的婴幼儿RetCam III广域眼底成像系统已经在新生儿眼底筛查中进行了普及,是婴幼儿FEVR患者的诊断和随访的重要手段。Tang等^[8]在199851例新生儿应用RetCam III进行眼底筛查中,FEVR患儿占1.19%,仅次于视网膜出血;赵宏等^[47]应用RetCam III在89例婴幼儿中检出FEVR患儿19例。广角荧光素眼底血管造影在广角眼底照相的基础上结合FFA,更容易观察到周边视网膜血管异常,且操作简便,成像迅速,有助于FEVR患者的诊断、评估及指导治疗^[48-50]。但由于广角眼底照相与传统眼底检查在图像的范围、色彩等方面均存在一定差别,图像的判读和诊断要求有丰富阅片经验的眼底病医生来进行,这也从一定程度上妨碍了其在人群筛查中的应用和推广。而随着人工智能技术的兴起,人工智能辅助诊断系统目前已经在糖尿病视网膜病、年龄相关性黄斑变性等视网膜疾病的筛查诊断中取得了良好的效果,灵敏度和特异度均较高^[51-52];并且在早产儿视网膜病变、青光眼、白内障等其

他眼科常见病中的应用也正在逐步展开^[53-55]。未来可通过收集大量 FEVR 患者的广角眼底图像,构建起 FEVR 的人工智能辅助诊断筛查模型,从而建立一种快速有效、便捷经济的社会人群筛查方法。

4 小结

FEVR 作为一种可致盲的遗传性眼病,早期诊断,早期治疗,预防严重并发症,是改善患者视力预后的关键所在。广角眼底照相技术的广泛应用,无论是在 FEVR 的人群筛查还是在 FEVR 的临床诊断中都有重要意义;并且在此基础上对 FEVR 发病机制及致病基因的研究也能够更加深入,未来有望出现更加精准有效的治疗方法,降低 FEVR 的致盲率。

参考文献

- 1 Criswick VG. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1969;68:578-594
- 2 Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1976;94(7):1114-1120
- 3 马雪云,沈吟,邢怡桥. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(12):2270-2273
- 4 Kashani AH, Learned D, Nudleman E, et al. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014; 121(1):262-268
- 5 Lyu J, Zhang Q, Wang SY, et al. Ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy assists in the clinical detection and evaluation of asymptomatic early-stage familial exudative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(1):39-47
- 6 苏满想,张国明,李战,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变临床研究. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2016;24(4):23-24,49,50
- 7 宁静静,黄学林,杨璇. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的临床研究. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2161-2163
- 8 Tang H, Li N, Li Z, et al. Fundus examination of 199 851 newborns by digital imaging in China: a multicentre cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2018;102(12):1742-1746
- 9 Li JK, Li Y, Zhang X, et al. Spectrum of Variants in 389 Chinese Proband With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(13):5368-5381
- 10 Rao FQ, Cai XB, Cheng FF, et al. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 Genes Account for 38.7% of Chinese Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2623-2629
- 11 Zhang L, Zhang X, Xu H, et al. Exome sequencing revealed Notch ligand JAG1 as a novel candidate gene for familial exudative vitreoretinopathy. *Genet Med* 2020;22(1):77-84
- 12 Wu JH, Liu JH, Ko YC, et al. Haploinsufficiency of RCBTB1 is associated with Coats disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Hum Mol Genet* 2016;25(8):1637-1647
- 13 Dixon MW, Stem MS, Schuette JL, et al. CTNBN1 mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phenotype. *Ophthalmic Genet* 2016;37(4):468-470
- 14 Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, 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(24):9856-9861
- 15 Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, et al. Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by KIF11 mutations. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1393-1399

- 16 Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(3):1937-1946
- 17 Chen C, Sun L, Li S, et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 2020;192:107941
- 18 Shukla SY, Kaliki S. Asymmetry of familial exudative vitreoretinopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49:5-8
- 19 Yokoyama T, Kato T, Minamoto A, et al. Characteristics and surgical outcomes of paediatric retinal detachment. *Eye* 2004;18(9):889-892
- 20 Chen SN, Jiunn - Feng H. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment in taiwan. *Retina* 2006;26(4):410-414
- 21 杨宇,袁敏而,于珊珊,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变相关的孔源性视网膜脱离患者对侧眼临床特征. *中山大学学报(医学科学版)* 2015;36(2):313-316
- 22 Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, et al. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):81-87
- 23 张琦,赵培泉,蔡璇,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的临床特征. *中华眼底病杂志* 2014;30(4):374-377
- 24 Tasman W, Augsburger JJ, Shields JA, et al. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:211-226
- 25 Temkar S, Azad SV, Chawla R, et al. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in pediatric retinal vascular diseases. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(6):788-794
- 26 Henry CR, Sisk RA, Tzu JH, et al. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *J AAPOS* 2015;19(6):541-548
- 27 Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, et al. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;158(5):1049-1055
- 28 Chen SN, Hwang JF, Lin CJ. Clinical characteristics and surgical management of familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2012;32(2):220-225,237
- 29 何广辉,陈松,王健,等. 巩膜扣带手术和玻璃体切割手术治疗不同分期家族性渗出性玻璃体视网膜病变合并孔源性视网膜脱离的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(5):510-513
- 30 王熙娟,梁建宏,尹虹,等. 巩膜扣带手术和玻璃体切割手术治疗家族性渗出性玻璃体视网膜病变疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016;32(1):36-39
- 31 张婧,邓光达,赵琦,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变误漏诊病例分析. *眼科* 2019;28(5):354-358
- 32 Tian T, Chen C, Zhang X, et al. Clinical and Genetic Features of Familial Exudative Vitreoretinopathy With Only-Unilateral Abnormalities in a Chinese Cohort. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(9):1054-1058
- 33 Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(10):2070-2075
- 34 苏宁,秦利涛,王红丹,等. 一个渗出性玻璃体视网膜病变家系致病基因突变的鉴定. *中华医学遗传学杂志* 2018;35(2):193-196
- 35 Liu J, Zhu J, Yang J, et al. Prenatal diagnosis of familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(1):e00503
- 36 郑志坤,黎铎,李娟娟,等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的荧光素眼底血管造影分析. *临床眼科杂志* 2011;19(6):542-544
- 37 张琦,赵培泉. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的荧光素眼底血管造影特征及其诊断价值. *中华眼底病杂志* 2011;27(3):263-266
- 38 马文尊. 眼底荧光血管造影对家族性渗出性玻璃体视网膜病变早期的诊断和筛查价值. *医学影像学杂志* 2013;23(6):159-160

- 39 Kashani AH, Brown KT, Chang E, *et al.* Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2220-2227
- 40 霍妍佼, 魏文斌. 眼底成像技术新进展——共聚焦激光扫描检眼镜. *国际眼科纵览* 2015;39(4):224-228
- 41 付彩云, 王刚, 郑燕, 等. 广角激光扫描检眼镜筛查近视眼前眼底病变的临床研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2019;9(4): 233-239
- 42 杜葵芳, 陈超, 谢连永, 等. 超广角眼底照相与前置镜眼底检查在 HIV 感染者或 AIDS 患者眼底病筛查中的一致性比较. *中华眼科杂志* 2019;55(10):763-768
- 43 许阿敏, 陈长征, 易佐慧子, 等. 糖尿病视网膜病变超广角荧光素眼底血管造影检查与标准 7 视野检查结果的对比分析. *中华眼底病杂志* 2017;33(1):23-26
- 44 Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2015;9: 527-531
- 45 Manjunath V, Papastavrou V, Steel DH. Wide-field imaging and OCT vs clinical evaluation of patients referred from diabetic retinopathy screening. *Eye* 2015; 29(3): 416-423
- 46 李晓莉, 孟倩丽, 谢洁, 等. 新型眼底影像检查技术在糖尿病视网膜病变诊断中的应用. *中华眼底病杂志* 2019;35(1): 90-94
- 47 赵宏, 狄浩浩, 杜敏, 等. RetCam III 数字化广域成像系统在婴幼儿眼病中的应用. *国际眼科杂志* 2016;16(4):776-778
- 48 李忆安, 张琦, 彭婕, 等. 儿童广角荧光素眼底血管造影在激光光凝治疗家族性渗出性玻璃体视网膜病变中的应用价值及疗效观察. *中华眼底病杂志* 2016; 32(3): 248-251
- 49 王文美, 叶晓峰. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的超广角荧光造影分析. *湖北民族学院学报(医学版)* 2018; 35(4):32-34
- 50 Temkar S, Azad SV, Chawla R, *et al.* Ultra-widefield fundus fluorescein angiography in pediatric retinal vascular diseases. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(6): 788-794
- 51 Kanagasigam Y, Xiao D, Vignarajan J, *et al.* Evaluation of Artificial Intelligence-Based Grading of Diabetic Retinopathy in Primary Care. *JAMA Netw Open* 2018; 1(5): e182665
- 52 龚雁, 顾在旺, 胡衍, 等. 基于深度学习 OCT 辅助诊断湿性年龄相关性黄斑变性算法的应用. *中华实验眼科杂志* 2019;37(8): 658-662
- 53 Wang J, Ju R, Chen Y, *et al.* Automated retinopathy of prematurity screening using deep neural networks. *EBioMedicine* 2018;35:361-368
- 54 Devalla SK, Liang Z, Pham TH, *et al.* Glaucoma management in the era of artificial intelligence. *Br J Ophthalmol* 2020;104(3):301-311
- 55 Ting DSJ, Ang M, Mehta JS, *et al.* Artificial intelligence-assisted telemedicine platform for cataract screening and management: a potential model of care for global eye health. *Br J Ophthalmol* 2019;103(11): 1537-1538