

引文格式:陈春丽,赵培泉,李筱荣. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)患者临床表现的多样性及基因特点[J].

眼科新进展, 2020, 40(6): 538-541. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0123

【应用研究】

# 家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)患者临床表现的多样性及基因特点<sup>△</sup>

陈春丽 赵培泉 李筱荣

作者简介:陈春丽,女,1984年1月出生,山东东营人,博士,副主任医师。主要研究方向:眼底病。联系电话:18606460820; E-mail: chen Chunli125@163.com; ORCID: 0000-0002-4093-2828

通信作者:李筱荣,男,1964年8月出生,天津人,天津医科大学眼科医院院长,教授,博士生导师。主要研究方向:眼底病。E-mail: xi-aorli@163.com; ORCID: 0000-0003-0641-2797

注:赵培泉与李筱荣对本文有同等贡献。

收稿日期:2019-08-21

修回日期:2019-11-12

本文编辑:董建军

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81870675)

作者单位:300000 天津市,天津医科大学眼科医院,眼视光学院,眼科研究所(陈春丽,李筱荣); 257000 山东省东营市,胜利油田中心医院眼科(陈春丽); 200092 上海市,上海交通大学医学院附属新华医院眼科(赵培泉)

**【摘要】** 目的 探讨家族性渗出性玻璃体视网膜病变(FEVR)患者临床表现的多样性及基因特点。**方法** 收集自2010年1月至2018年12月间诊断为FEVR 976例患者的病史、临床表现及基因检测资料信息。依据患者及其父母的眼底表现进行分类,分析FEVR患者及其父母的临床表现及眼底特征。探讨患者与父母眼底表现的相同点和差异性;对比每类表现患者不同基因突变情况。**结果** 本研究中伴有其他眼部异常表现的FEVR患者共有43例(4.4%, 43/976),其中有早产史患儿17例,视网膜色素变性3例,牵牛花综合征3例,反向Drag-Disc病变4例,上睑下垂3例,黄斑前膜2例,脉络膜新生血管2例,Coats-like患者2例,永存原始玻璃体增生症1例,脉络膜缺损1例,小视盘1例,视盘血管炎1例,外伤性玻璃体积血1例,类眼眶蜂窝织炎1例,类葡萄膜炎反应1例。43例患者中有28例患者经基因检测确诊FEVR,其中LRP5基因突变位点16个,TSPAN12基因突变位点4个,KIF11基因突变位点3个,ZNF408基因突变位点3个,NDP基因突变位点2个,FZD4基因突变位点2个。有3例患者父母双方基因突变均阳性,1例父母均有ZNF408基因突变,1例父母均有LRP5基因突变,1例父母分别为NDP及ZNF408基因突变,还有1例为母源的LRP5双位点基因突变,未检测到FEVR相关基因变异15例。最常见FEVR基因突变位点为LRP5,占53.3%。**结论** FEVR患者的临床表现和并发症具有多样性;LRP5为FEVR基因突变最常见位点。

**【关键词】** 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 临床表现; 基因位点; 多样性

**【中图分类号】** R774.1

家族性渗出性玻璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)是一种视网膜血管发育异常性疾病,呈常染色体显性遗传,由Criswiek和Schepens在1969年首先描述<sup>[1]</sup>。本病的显著特征是周边视网膜的血管化不完全及异常和(或)视网膜血管分化异常,眼底改变类似早产儿视网膜病变。Pendergast等<sup>[2]</sup>对该病提出了全面的系统分类方法。FEVR的临床表现具有多样性,部分患者可无明显症状,甚至无周边视网膜血管异常,有的患者可发生视网膜脱离而致失明。本研究通过对FEVR患者的病例进行回顾分析,研究其临床表现的多样性及其基因特点。

## 1 资料与方法

收集天津医科大学眼科医院和上海交通大学附属新华医院眼科自2010年1月至2018年12月间诊断为FEVR 976例患者的病史、临床表现及基因检测资料信息。分析统计FEVR患者的主诉、性别、孕周、眼别、视力、眼压、眼部检查、影像学检查、家族史、治疗史等基线资料。从患者病例资料中收集临床数据,对该队列的患者进行广角荧光素眼底血管造影(FFA)和(或)靶向基因测序。对伴发其他眼部表现的FEVR患者的临床表现、分期及相关基因突变类型进行归纳总结。收集FEVR患者及其父母外

周血,利用目标区域捕获与二代测序技术对患者白细胞基因组DNA进行LRP5、FZD4、TSPAN12、NDP、ZNF408及KIF11基因检测,并对父母样本行Sanger测序验证;对检测结果进行正常人群频率过滤(1000G、ESP6500、ExAC等正常人群数据库),保留MAF人群数≤0.001的位点,并根据ACMG指南以及患者、兄妹及其父母的临床表现评估所检测出基因突变的致病性。依据患者及其父母的眼底表现进行分类,分析FEVR患者及其父母FFA特征。探讨患者与父母眼底表现的相同点和差异性;对比每类表现中不同基因突变占比。该研究通过本院医学伦理委员会审核批准,参与研究的患者均签署知情同意书。

## 2 结果

**2.1 FEVR患者的不同临床表现及基因特点** 临床病例总结发现,FEVR患者可并发多种眼部疾病及不同并发症。本组患者中伴有其他眼部异常表现的FEVR患者共有43例(4.4%, 43/976),其中早产史患儿17例,视网膜色素变性3例,牵牛花综合征3例,反向Drag-Disc病变4例,上睑下垂3例,黄斑前膜2例,脉络膜新生血管2例,Coats-like患者2例,永存原始玻璃体增生症1例,脉络膜缺损1例,小视

盘1例,视盘血管炎1例,外伤性玻璃体积血1例,类眼眶蜂窝织炎1例及类葡萄膜炎反应1例。先证者主要表现为不能追视(33.3%)、白瞳症(21.4%)、斜视(16.7%)、眼球震颤(14.3%)。

2.1.1 早产 FEVR 患者的临床表现及其基因特点

共收集到早产 FEVR 先证者17例,包括12个家系及5例散发患者。有14例基因检测结果为阳性,其

中7例为 LRP5 基因突变,2例为 TSPAN12 基因突变,3例为 NDP 基因突变,2例为 KIF11 基因突变,1例为 ZNF408 基因突变。本次共检测到15个突变位点,其中4个为已报道突变位点。且有1例为 NDP 和 ZNF408 双基因突变,另外1例父母双方均为 LRP5 基因突变阳性及1例 LRP5 双位点基因突变。早产 FEVR 先证者基因检测结果见表1。

表 1 早产 FEVR 患者的基因特点

ID	基因	染色体位置	转录本	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	遗传方式	纯合/杂合	致病来源
1	NDP	chrX-43817758	NM_000266	exon2	c. 134T > G	p. V45G	XR	hom	母源
2	NDP	chrX-43817758	NM_000266	exon2	c. 134T > G	p. V45G	XR	hemi	母源
3	NDP	chrX-443809266	NM_000266	exon3	c. 181C > A	p. L61I	XR	hemi	母源
	ZNF408	chr11-46727237/40	NM_001184751	exon5	c. 1963_1966del	p. R655fs	AD	het	父源
4	TSPAN12	chr7-120450593	NM_012338	exon6	c. 392T > C	p. L131S	AD	het	母源
5	TSPAN12	chr7-120428875	NM_012338	exon8	c. 689T > C	p. I230T	AD	het	父源
6	KIF11	chr10-94413455	NM_004523	exon22	c. A3073G	p. R1025G	AD	het	父源
7	KIF11	chr10-94397295	NM_004523	exon16	c. 2153A > T	p. H718L	AD	het	父源
8	LRP5	chr11-68207386	NM_002335	exon21	c. 4488 + 2T > G	splicing	AD/AR	het	母源
9	LRP5	chr11-68179016	NM_002335	exon11	c. A2431G	p. I811V	AD/AR	het	母源
10	LRP5	chr11-68191099	NM_002335	exon14	c. 3170C > T	p. A1057V	AD/A R	het	父源
11	LRP5	chr11-68205937	NM_002335	exon20	c. 4135G > A	p. D1379N	AD/AR	het	父源
	LRP5	chr11-68206153	NM_002335	exon20	c. 4348 + 3A > C	splicing	AD/AR	het	母源
12	LRP5	chr11-68115489	NM_002335	exon2	c. 266A > G	p. Q89R	AD/A R	hom	母源
13	LRP5	chr11-68174186	NM_002335	exon9	c. 1996G > A	p. D666N	AD/A R	het	父源
14	LRP5	chr11-68153913	NM_002335	exon6	c. 1145C > T	p. P382L	AD/AR	het	母源
	LRP5	chr11-68115489	NM_002335	exon2	c. 266A > G	p. Q89R	AD/AR	het	母源

2.1.2 伴有视网膜色素变性的 FEVR 患者的临床表现及基因特点

共收集到伴有视网膜色素变性表现的 FEVR 先证者3例,包括2个家系及1例散发患者。3例基因检测结果为阳性,其中1例父母双方均为 ZNF408 (c. 1493G > A, p. R498H; c. 353G > A, p. S118N)基因突变;1例为 TSPAN12 (c. 542G > T, p. C181F) 及 PDE6A (c. 1349T > C, p. F450S) 基因突变;1例为 FZD4 (c. 1589G > A, p. G530E) 及 USH2A (c. 4758 + 3A > G, splicing; c. 6276G > A, p. M2092I; c. 3364T > G, p. S1122A) 基因突变。共检测到8个突变位点,其中1个为已报道突变位点。

典型病例为女性患儿,5岁。家长发现患儿右眼斜视就诊,否认早产吸氧史。眼科常规检查:右眼视力为手动,左眼视力为0.6;右眼眼压为8.0 mmHg (1 kPa = 7.5 mmHg),左眼眼压为16.5 mmHg;双眼前节未见明显异常。眼底:右眼视盘界清色淡白,视盘向颞侧轻度牵拉,视网膜散在大量骨细胞样改变。左眼视盘界清色红,视网膜平伏,双眼视网膜周围可见无血管区(图1A-图1B)。患儿 FFA 检查可见右眼椒盐样视网膜改变,双眼周边部可见无血管区,左眼周边视网膜末梢血管多(图1C-图1D)。患儿母亲 FFA 检查可见视网膜周边血管末梢多且平直,远离周边部视网膜可见无血管区(图1E-图1F)。基因检测结果显示,患儿携带 TSPAN12 基因 c. 542G > T (p. C181F) 杂合突变;经家系验证分析,该位点变异

来源于母亲。此外,还检测到患者视网膜色素变性相关 PDE6A 基因杂合突变 c. 1349T > C (p. F450S)。诊断:双眼 FEVR;右眼视网膜色素变性。

2.1.3 伴有反向 Drag-Disc 的 FEVR 患者的临床表现及基因特点

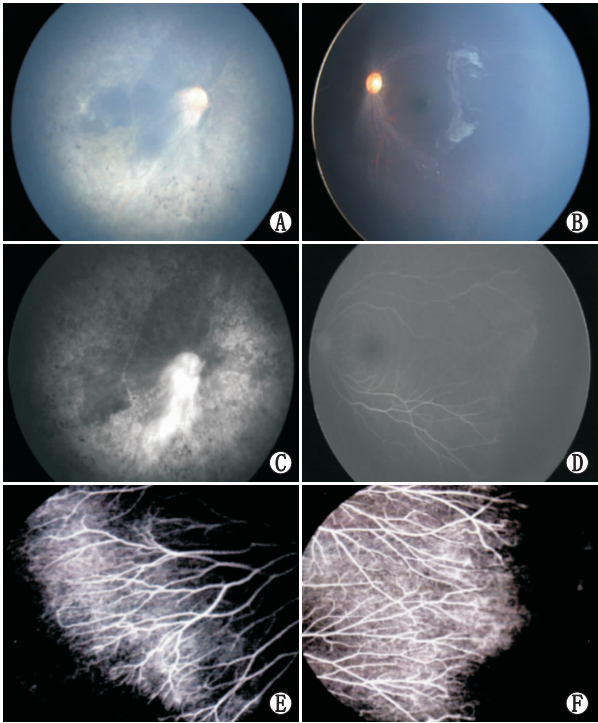
共收集到伴有反向 Drag-Disc 表现的 FEVR 先证者4例,4例基因检测结果均为 LRP5 基因突变。共检测到4个突变位点,分别为 c. 1193G > A, p. R398H; c. 2431A > G, p. I811V; c. 3637 + 4C > T, splicing; c. 290C > T, p. A97V;均为新突变位点,未见临床报道。

典型病例为男性患儿,8岁,足月,无吸氧史。眼前节检查:双眼前节未见明显异常。眼底检查:右眼视盘向鼻侧牵拉,周边可见无血管区,左眼未见明显异常(图2A-图2D),患儿父母 FFA 检查可见其父视网膜周边出现“loop”样血管吻合改变(图2E),其母未见明显异常。患儿及父母基因检测结果显示,患儿携带 LRP5 基因 (c. 1193G > A, p. R398H) 杂合突变,经家系验证分析,该位点变异来源于父亲(图2F)。诊断为:右眼单眼 FEVR。

2.1.4 伴有上睑下垂的 FEVR 患者的临床表现及基因特点

共收集到伴有上睑下垂表现的 FEVR 先证者3例,包括2个家系及1例散发患者,2例基因检测结果为阳性,其中1例为 LRP5 (c. 4111G > A, p. E1371K) 基因突变;1例为 FZD4 (c. 678G > A, p. W226X) 基因突变;1例为 SALL2 (c. 2353G > C,





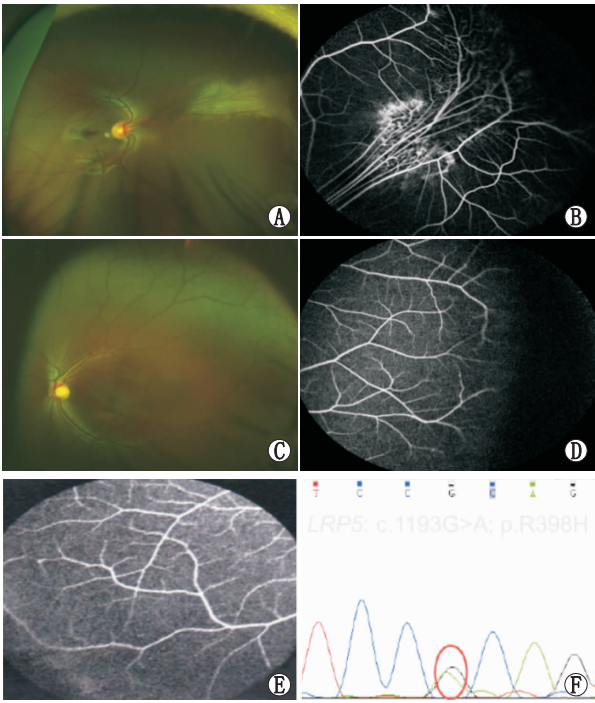
**图1 右眼伴有视网膜色素变性的双眼 FEVR 患儿及母亲的眼底检查结果** A: 患儿右眼视盘界清色淡白,视盘向颞侧轻度牵拉,视网膜散在大量骨细胞样改变,周边视网膜可见无血管区;B: 患儿左眼周边视网膜可见无血管区;C: FFA 示患儿右眼视盘及颞下方膜样片状高荧光,椒盐样视网膜改变,周边视网膜可见无血管区;D: FFA 示患儿左眼周边视网膜可见无血管区;E、F: 患儿母亲 FFA 检查结果显示远离周边部视网膜可见无血管区

p. G785R) 基因突变。共检测到 3 个突变位点,其中 1 个为已报道突变位点。

**2.2 临床表现与不同基因型的相关性** 43 例患者中有 28 例患者经基因检测确诊 FEVR,其中 LRP5 基因突变位点 16 个,TSPAN12 基因突变位点 4 个,KIF11 基因突变位点 3 个,ZNF408 基因突变位点 3 个,NDP 基因突变位点 2 个,FZD4 基因突变位点 2 个。有 3 例患者父母双方基因突变均为阳性,1 例父母均有 ZNF408 基因突变,1 例父母均有 LRP5 基因突变,1 例父母分别为 NDP 及 ZNF408 基因突变,还有 1 例为母源的 LRP5 双位点基因突变,未检测到 FEVR 相关基因变异 15 例。最常见 FEVR 基因突变位点为 LRP5,占 53.3%。

3 讨论

FEVR 是一种视网膜血管发育异常性疾病,多见于足月儿,无吸氧史,双眼发病,以颞侧周边部视网膜存在多且平直血管或无血管区和(或)增生病变为特点。FEVR 的临床表现具有多样性,FEVR 可合并或被误诊为多种眼部疾病,如黄斑板层裂孔<sup>[3]</sup>、黄斑裂孔<sup>[4]</sup>、脉络膜视网膜病变<sup>[5]</sup>、黄斑毛细血管扩张症 1 型<sup>[6]</sup>或 Coats 病<sup>[7]</sup>、玻璃体黄斑界面疾病<sup>[8]</sup>、永存



**图2 单眼伴有反向 Drag-Disc 的 FEVR 患者的眼底表现** A: 患儿右眼视盘向鼻侧牵拉;B: FFA 示患儿右眼周边视网膜可见无血管区;C、D: 患儿左眼眼底未见明显异常;E: 患儿父亲右眼周边可见“loop”样血管吻合改变;F: 患儿为父源的 LRP5 基因(c. 1193G>A, p. R398H) 杂合突变

玻璃体动脉残留<sup>[9]</sup>等。

本研究共发现 43 例有特殊临床表现的 FEVR 患者,其中 17 例早产患儿通过 FFA 和(或)家族基因检测证实为 FEVR 患者,且有 1 例早产儿,其母患有牵牛花综合征伴 FEVR。FEVR 的眼底改变与早产儿视网膜病变的改变相似,均表现为视网膜血管发育不完全未至锯齿缘,但 FEVR 多发生在足月儿,有家族史,家族成员中眼底周边视网膜有血管牵引或无灌注区。以往认为,FEVR 患者不是早产儿,并且不受早产儿的极端异常生理条件的影响,但在临床工作中发现很多 FEVR 患儿早产。张琦等<sup>[10]</sup>研究中亦有 13.61% 低出生体质量儿和低孕周的早产儿,最终被诊断为 FEVR。FEVR 并不是均见于足月儿,根据眼底照相、FFA 及家族基因检测综合分析,早产儿中也有 FEVR 患者,所以 FEVR 和早产儿视网膜病变的鉴别诊断需要进一步完善。FEVR 基因是筛选早产儿视网膜病变的最佳候选基因,因为两者的表型相似。NDP、FZD4 和 LRP5 基因变异在早产儿视网膜病变患儿中都被发现<sup>[11]</sup>。这些发现表明,FEVR 基因可能与早产儿视网膜病变有关。

另外,本研究发现 4 例 FEVR 合并反向 Drag-Disc 患者,3 例分别合并视网膜色素变性、牵牛花综合征及上睑下垂,2 例分别合并 Coats-like 及脉络膜新生血管。除 FEVR 患儿合并多种其他眼部症状外,部分 FEVR 患儿父母亦可表现为或伴有其他除

FEVR 外的眼部症状,如牵牛花综合征、视网膜色素变性等,均表明多种眼部疾病之间可能有潜在的基因联系。FEVR 伴发类眼眶蜂窝织炎及类葡萄膜炎反应均是病情进展过快所导致的眼外表现。临床上遇到 FEVR 伴发上睑下垂患儿,我们要考虑可能存在眼底病变的问题。其中,FEVR 合并视盘血管炎、脉络膜新生血管、外伤性玻璃体积血及 Coats-like 样反应等均为血管异常相关的伴发表现。这提示临床上行 FFA 检查时一定要注意视网膜周边有无病变,对于外伤患者,一定要检查对侧眼,排除原发疾病的可能。

本组 43 例先证者中 28 例基因检测阳性,且 LRP5 基因变异检出百分比最高。相比患儿,大部分先证者的父母病情较轻。Toomes 等<sup>[12]</sup>发现重度 4 期或 5 期 FEVR 患者的一级亲属尽管有相同的 FEVR 突变,但往往表现出轻度或无症状的疾病。与 Toomes 等<sup>[12]</sup>的研究相一致,本研究中不同散发患者及父母之间 FEVR 的表现也各不相同,散发病例也可能表现出较强的临床异质性,FEVR 患者表型的差异可能也与外显率及其他表现遗传修饰有关。

## 参考文献

- [1] CRISWIEK V G, SCHEPENS C L. Familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1969, 68(4): 578-594.
- [2] PENDERGAST S D, TRESE M T. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(6): 1015-1023.
- [3] LIU J, ZHAO P. Lamellar macular hole with lamellar hole-as-

- sociated epiretinal proliferation in familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2018, 12(6): 748-752.
- [4] KHWARG J W, BOULA D, GONZALES C A, SCHWARTZ S D. Familial exudative vitreoretinopathy and macular hole exhibited in same individual[J]. *Semin Ophthalmol*, 2007, 22(2): 85-86.
- [5] LI J K, FEI P, LI Y A, HUANG Q J, ZHANG Q, ZHANG X, et al. Identification of novel KIF11 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and a phenotypic analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26564.
- [6] SIMUNOVIC M P, MABERLEY D A. Familial exudative vitreoretinopathy mimicking macular telangiectasia type 1[J]. *Can J Ophthalmol*, 2014, 49(1): e28-e30.
- [7] LAVEZZO M M, BARREIRA A K, ZACHARIAS L C, TAKAHASHI W Y. Familial exudative vitreoretinopathy simulating Coats disease: case report[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2011, 74(4): 292-295.
- [8] SHIMOUCHI A, TAKAHASHI A, NAGAOKA T, ISHIBAZAWA A, YOSHIDA A. Vitreomacular interface in patients with familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2013, 33(6): 711-715.
- [9] ERRAIS K, AMMOUS I, KAMOUN R, BOUSSEN I, ANENE R, ZHIOUA R, et al. Familial exudative vitreoretinopathy associated with persistence of hyaloid artery[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2008, 31(1): e3.
- [10] 张琦, 赵培泉, 蔡璇, 费萍, 许宇, 董洋, 等. 家族性渗出性玻璃体视网膜病变的临床特征[J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30(4): 374-377.
- [11] ZHANG Q, ZHAO P Q, CAI X, FEI P, XU Y, DONG Y, et al. Clinical features of familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2014, 30(4): 374-377.
- [12] ELLS A, GUERNSEY D L, WALLACE K, ZHENG B, VINCER M, ALLEN A, et al. Severe retinopathy of prematurity associated with FZD4 mutations[J]. *Ophthalmic Genet*, 2010, 31(1): 37-43.
- [12] TOOMES C, BOTTOMLEY H M, SCOTT S, MACKEY D A, CRAIG J E, APPUKUTTAN B, et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(7): 2083-2090.

# Diversity of clinical manifestations and genetic characteristics of patients with familial exudative vitreoretinopathy

CHEN Chunli<sup>1,2</sup>, ZHAO Peiquan<sup>3</sup>, LI Xiaorong<sup>1</sup>

1. Department of Ophthalmology, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300000, China
2. Department of Ophthalmology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257000, Shandong Province, China
3. Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital, Affiliated to Medicine School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: LI Xiaorong, E-mail: xiaorli@163.com

**[Abstract] Objective** To explore the diverse clinical manifestations and genetic characteristics of patients with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). **Methods** The medical history, clinical manifestations and gene detection data were collected from 976 patients diagnosed with FEVR from January 2010 to December 2018. According to the fundus manifestations of the patients and their parents, the clinical manifestations and fundus characteristics of FEVR patients and their parents were analyzed. The similarities and differences of fundus manifestations were analyzed and evaluated between patients and their parents, and the different gene mutations were compared for each type of patients. **Results** There were 43 FEVR patients with other ocular abnormalities (4.4%, 43/976), including 17 cases with preterm delivery, 3 cases with retinitis pigmentosa, 3 cases with morning glory syndrome, 4 cases with reverse Drag-Disc disease, 3 cases with ptosis, 2 cases with epimacular membrane, 2 cases with choroidal neovascularization, 2 cases with Coats-like disease, 1 case with persistent primary vitreous hyperplasia, 1 case with coloboma of choroid, 1 case with small optic disc, 1 case with optic disc vasculitis, 1 case with traumatic vitreous hemorrhage, 1 case with orbital cellulitis, and 1 case with uveitis. Among the 43 patients, 28 patients were diagnosed with FEVR by gene detection, including 16 mutation sites in LRP5 gene, 4 mutation sites in TSPAN12 gene, 3 mutation sites in KIF11 gene, 3 mutation sites in ZNF408 gene, 2 mutation sites in NDP gene and 2 mutation sites in FZD4 gene. Both parents had positive gene mutations for three patients, respectively ZNF408 gene mutation for parents of one case, LRP5 gene mutation for parents of another case, and NDP and ZNF408 gene mutation for parents of the last one case. There were 15 cases without detection of FEVR related gene mutation. The most common mutation site of FEVR gene was LRP5, accounting for 53.3%. **Conclusion** The clinical manifestations and complications of FEVR patients are diverse, and LRP5 is the most common site of FEVR gene mutation.

**[Key words]** familial exudative vitreoretinopathy; clinical manifestation; gene site; diversity