



Ailevi Eksudatif Vitreoretinopati

Familial Exudative Vitreoretinopathy

Selçuk Sızmaz*, Yoshihiro Yonekawa**, Michael T. Trese**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Associated Retinal Consultants Pc, Royal Oak, Michigan, Amerika Birleşik Devletleri

Özet

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR), özellikle çocukluk çağında görme kaybına yol açan kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığa, NDP, FZD4, LRP5 ve TSPAN12 genlerinde mutasyonun neden olduğu gösterilmiştir. AEVR için X'e bağlı resesif, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastalığın hem genotipik, hem de fenotipik özellikleri değişkenlik göstermektedir. Hastalığa neden olan yeni mutasyonlar da bildirilmektedir. Perifer retinanın avasküler olması, hastalığın ilk ve en belirgin bulgusudur. Hastalık ilerledikçe, genotipik özelliklere de bağlı olarak, retinada neovaskülarizasyon, subretinal eksudasyon, kısmi veya total retina dekolmanı meydana gelir. Erken tanı ve lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF enjeksiyonlarını içeren dikkatli takip ile görme kaybı önlenir. Retina dekolmanı meydana geldiğinde pars plana vitrektomi, tek başına veya skleral çökertme ile birlikte uygulanır. Sessiz bulguları olan asemptomatik aile bireylerinin tespiti önemlidir. Floresein anjiyografi ile kombine geniş açı görüntüleme sistemleri önemli yarar sağlar. Ayırıcı tanıda Norrie hastalığı, premature retinopatisi ve Coat's hastalığı düşünülmelidir. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 164-168)

Anahtar Kelimeler: Ailevi eksudatif vitreoretinopati, NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12

Summary

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a hereditary disease associated with visual loss, particularly in the pediatric group. Mutations in the NDP, FZD4, LRP5, and TSPAN12 genes have been shown to contribute to FEVR. FEVR has been reported to have X-linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive inheritances. However, both the genotypic and phenotypic features are variable. Novel mutations contributing to the disease have been reported. The earliest and the most prominent finding of the disease is avascularity in the peripheral retina. As the disease progresses, retinal neovascularization, subretinal exudation, partial and total retinal detachment may occur, which may be associated with certain mutations. With early diagnosis and prompt management visual loss can be prevented with laser photocoagulation and anti-VEGF injections. In case of retinal detachment, pars plana vitrectomy alone or combined with scleral buckling should be considered. Identifying asymptomatic family members with various degrees of insidious findings is of certain importance. Wide-field imaging with fluorescein angiography is crucial in the management of this disease. The differential diagnosis includes other pediatric vitreoretinopathies such as Norrie disease, retinopathy of prematurity, and Coats' disease. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 164-168)

Key Words: Familial exudative vitreoretinopathy, NDP, FZD, LRP5, TSPAN12

Giriş

Ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) ilk olarak 1969 yılında Criswick and Schepens¹ tarafından tanımlandı. Karakteristik klinik özelliklerin temelinde periferik retinada meydana gelen ve şiddeti çeşitlilik gösteren vasküler değişiklikler bulunur. Bu değişiklikler arasında periferik retinanın avasküler olması, periferik retinada neovaskülarizasyon, maküler sürüklenme, subretinal eksudasyon, vitreoretinal traksiyon, ve retina dekolmanı sayılabilir. Vasküler özellikler ilk olarak 1976 yılında Canny ve Oliver² tarafından florese anjiyografi (FA) kullanılarak gösterildi. 1998 yılında Pendergast ve Trese³ AEVR için bir sınıflama şeması oluşturdular ve bu sınıflama yakın zamanda güncellendi⁴ (Tablo 1). Klinik görünüm asemptomatik periferik retinanın avasküler olmasından görme kaybına sebep olabilen retina dekolmanına kadar değişkenlik gösterir. Hastalığın ailesel geçişli olduğu bilinmekle birlikte, fenotipik özellikler aile içinde değişken olabilir.^{5,6,7}

Ailevi eksudatif vitreoretinopati ömür boyu süren bir hastalıktır ve tedaviye rağmen ilerleyerek körlüğe neden olabilir. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyri değişkenlik gösterdiği için tanısı ve tedavisi zordur.⁵

Kalıtım ve Patofizyoloji

Olguların %20-40'ında aile öyküsünün mevcut olduğu bildirilmiştir.⁸ Şu ana kadar hastalığın üç kalıtım şekili bilinmektedir: Otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR), ve X'e bağlı resesif (XR). OD en sık rastlanan formdur. Ancak kalıtım paterni, ekspresyon miktarı heterojenite gösterir, aynı şekilde klinik özellikler ve hastalığın prognozu da değişkenlik gösterir.^{6,9}

Dört gende AEVR ile ilişkili mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu genlerin ürünleri Norrin hastalığı proteini (NDP), Frizzled-4 (FZD4), düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 5 (LRP5) ve tetraspanin-12'dir (TSPAN12). NDP geni X kromozomunda (Xp11.4), FZD4 ve LRP5 geni 11. kromozomda (sırasıyla 11q14.2 ve 11q13.2), ve TSPAN12 ise 7. kromozomda (7q31.31) bulunur. İlgili genler ve neden oldukları hastalıklar şunlardır: NDP geni X'e bağımlı resesif AEVR veya Norrie hastalığı, FZD4 geni AD AEVR, LRP5 geni hem AD hem AR AEVR, ve TSPAN12 AD AEVR.^{10,11,12,13,14} Bu genlerin protein ürünleri Wnt ve Norrin sinyal yolları ile ilişkilidir. Memelilerde, gözün organogenezi ve anjiogenezi için Wnt sinyal yolağı gereklidir. NDP tarafından kodlanan Norrin, FZD4 reseptörüne yüksek affinite gösterir. Bu yolla, LRP5, FZD4'ün koreseptörüdür. Ligand ve reseptör kompleksine TSPAN12 aracılık eder. TSPAN12 bir yardımcı transmembran proteindir ve Norrin multimerlerine bağlanarak FZD4 multimerizasyonunu ve kümelenmesini güçlendirir. Norrin reseptör kompleksi Wnt yolağını aktive eder.^{9,10,11,15,16} Norrin bağlanma yolağının baskılandığı durumlarda, sinyal iletimi aksar, ve bunun sonucu olarak hedef proteinin üretimini azaldığı görülür.¹⁵ NDP mutasyonları hem Norrie hastalığı hem AEVR ile ilişkili olsa da, mutasyonların çoğu Norrie hastalığı ile ilgilidir, ancak bu mutasyonların küçük bir yüzdesi X'e bağımlı AEVR gelişimine

neden olur. NDP'de görülen mutasyonların ayrıca persistan fetal vasküler sendrom, Coats hastalığı ve prematüre retinopatisi ile ilgili olabildiği bildirilmiştir.^{11,12}

AEVR'si olan Hollandalı ailelerin %60'ında AEVR ile ilişkili genlerde mutasyonlar bulundu. FZD4 mutasyonları %25 sıklıkta tespit edildi.¹³ AEVR'li Çinli hastaların %31,3'ünde on iki FZD4 mutasyonunun etkili olduğu bulundu. Bu çalışmada, FZD4 geninden tek mutasyonu olan olgulara kıyasla birden çok mutasyonu olan olgularda AEVR seyrinin daha ağır olduğu bildirildi. Bu bulgu yazarların daha kompleks genotiplerin, daha kompleks fenotiplerle ilişkili olduğunu düşünmesine neden olmuştur.⁹ Japonya'da yapılan bir çalışmada AEVR hastalarında NDP mutasyonlarına olguların %6'sında rastlanmıştır.¹⁷ Başka bir çalışmada ise yarısı yeni tanımlanan FZD4 mutasyonlarının oranı %18 bulunmuştur. Bu çalışmada aynı ailenin bireylerinde hastalığın ağır ve hafif formlarının görüldüğü ve anlamlı aile içi değişkenlik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar, mutasyon tipinin (missense, delesyon, insersiyon, stop) hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.¹⁰ AEVR, %5-40 oranında FZD4, %12-18 oranında LRP5 geni mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸ TSPAN12 mutasyonlarına ise AEVR olgularının %10'unda rastlanmıştır. Yazarlar, mutant allel sayısı arttıkça hastalık şiddetinin arttığını bulmuşlar ve iki alleli etkilenen hastaların daha ağır bulguları olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁵ Benzer şekilde, iki LRP5 mutasyonu taşıyan iki hastanın, anne babasından daha ağır klinik özellikleri olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Ayrıca, FZD4 geninde çift sekans değişikliği rapor edilmiştir.²⁰ Ancak tüm bu dört gende görülen mutasyonların oküler bulguları anlamlı değişiklik göstermez.²¹

Hem FZD4 hem LRP5 mutasyonları olan AEVR hastaları bildirilmiştir, ancak bu birlikteliğin fenotipin ağırlaşmasına neden olduğu tanımlanmamıştır.^{11,15} Shastri ve Trese²² AEVR hastalarında V-Leiden faktörü mutasyonunun FZD4 mutasyonu ile birlikteliğini rapor etmiştir.

Boonstra ve ark.¹³ AEVR penetrasyonunu %90 olarak hesaplamıştır. Penetrasyon görülmemesinin ise mutasyonu taşıyanların yarısı ile üçte birinde olabileceği bildirilmiştir.^{11,23,24}

Hastalığın kalıtımında görülen değişkenlik gözönüne alındığında, klinik özelliklerin geniş spektrumu şaşırtıcı değildir.

Tablo 1. Ailevi eksudatif vitreoretinopati için güncel klinik sınıflama⁴

Evre	Eksuda*		Klinik özellikler
	Olmayan	Olan	
1	A	B	Periferik retinanın avasküler olması
2	A	B	Ekstraretinal neovaskülarizasyon
3	A	B	Makulayı içine almayan retina dekolmanı
4	A	B	Makulayı içine alan retina dekolmanı
5	A (açık huni)	B (kapalı huni)	Total retina dekolmanı
*: Evre 1-4 için			

Klinik Özellikler-Tanı

AEVR tanısında aşağıdaki durumlar esas alınmalıdır:

- En az bir gözde periferik retina vasküler gelişiminin bulunmaması,
- Prematürite veya preterm doğum öyküsünün bulunmaması, prematüre retinopatisi seyri ile benzerlik göstermemesi,
- Değişken düzeylerde vitreoretinal traksiyon, subretinal eksudasyon, veya herhangi bir yaşta retina neovaskülarizasyonu.⁸

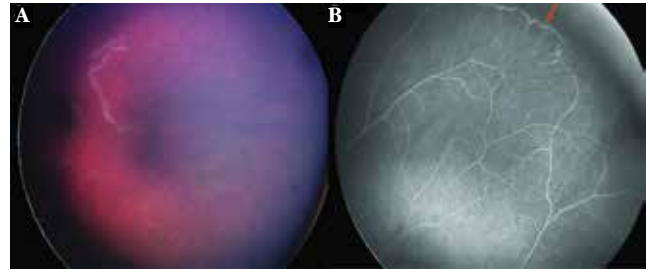
Perifer retinanın avasküler olması, AEVR'nin en önemli ve en sık görülen bulgusudur. Bunun nedeni gözün organogenezinde görev alan genlerde daha önce sözü edilen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan olgunlaşmamış retinal anjiogenezdir.^{13,25} Elbette, tüm hastalarda bu evrenin saptanması zor olduğu için, bu en önemli ve en sık görülen bulgu olarak görülmektedir. Maküler sürüklenme, radyal retinal katlanmalar, retina neovaskülarizasyonu, preretinal vitreus organizasyonu, vitreoretinal proliferasyon, subretinal eksudasyon ve retina dekolmanı çeşitli kombinasyonlarda gözlenebilir. Vitreoretinal adezyonlar, ven-ven anastomozları, aşırı sayıda vasküler dallanma ve V-şeklinde retinokoroidal dejenerasyon hastalığın daha hafif formlarında periferik retinanın avasküler olmasının yanında bulunabilir. Retinal damarlar, hem arterler hem venler, dik açılı bifürkasyonları olan aşırı dallanmalar gösterir.

Hastalığın ilerleyen evrelerinde, klinik bulgular ağırlaşır, neovaskülarizasyon, sub/intra retinal kanama ve eksudasyon, retinal katlanmalara neden olabilen vaskülerize preretinal membranlar, maküler sürüklenme ve retina dekolmanı ortaya çıkar. Avasküler duruma ve patolojik vitreoretinal adezyonlara bağlı olarak kapiller perfüzyonun olmaması bu ileri belirtilerin oluşması için ortam sağlar.

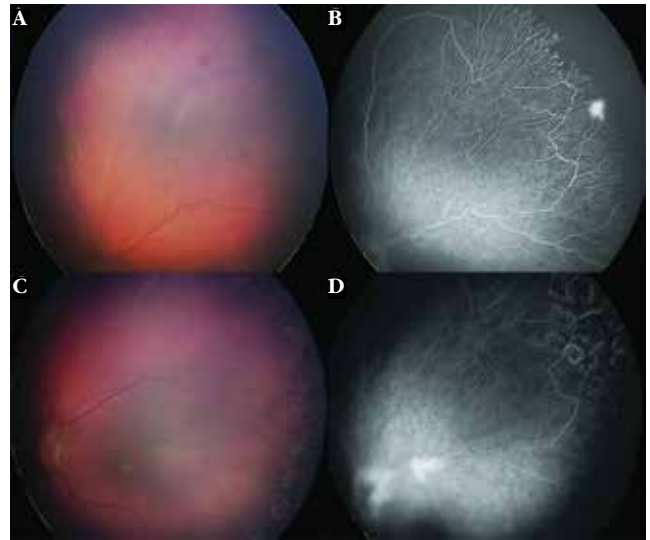
Hastalık her zaman evreler sırayla gelişmez, ve her iki göz her zaman simetrik olarak aynı bulguları göstermez. Bazı bulgular, örneğin optik sinirden bazen siliyer cisime kadar uzanabilen bıçak şeklinde radyal retinal katlanmalar kuvvetle AEVR'yi düşündürür ancak dikkatli bir muayene yapılması zorunludur.^{6,8,26} Retinoskizis beklenmeyen bir bulgu değildir.²⁶ Traksiyonel (çekintili) retina dekolmanının yanısıra regmatojen (yırtıklı) retina dekolmanı da klinik tabloyu komplike edebilir.²⁷

Aile öyküsünün olması tanı konmasına yardım eder. Ancak aile öyküsünün olmaması yeni mutasyonlar ortaya çıkabileceği için AEVR tanısını dışlatmaz. Diğer taraftan, fenotipik heterojenite nedeniyle, asemptomatik aile bireylerinin belirlenmesi önemlidir. Kashani ve ark.⁶ AEVR hastalarının asemptomatik aile bireylerinde %58 oranında evre 1 ve %35 oranında evre 2 AEVR bildirmiştir.

Günümüzde, doğru tanı için, detaylı muayene ile birlikte floresein anjiyografi ile kombine geniş açı görüntüleme gereklidir (Şekil 1, 2, 3). Floresein anjiyografi diyagnostik duyarlılığı artırır çünkü periferde veya posterior kutupta bile hafif vasküler değişiklikler konvansiyonel fundoskopi sırasında kolayca gözden kaçabilir. Geniş açı retinal görüntüleme ayrıca hastaların asemptomatik aile bireylerinin saptanmasında da yardımcıdır. Hastalığın insidansı beklenenden daha yüksek



Şekil 1. Evre 1 ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR): (A) RetCam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, Kaliforniya, ABD) renkli fundus görüntülemesi Evre 1 hastalığın funduskopide yanıltıcı şekilde normal görünebileceğine işaret ediyor. (B) Ancak geniş açı floresein anjiyografi, anormal periferik damarlanmayı ve perfüze olmayan bölgeyi gösteriyor. Venöz-venöz vasküler halkalar (ok ile işaretli) AEVR'nin karakteristik özelliğidir



Şekil 2. Evre 2B ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) (A) Anjiyografide çok daha belirgin olmakla beraber RetCam renkli fundus görüntülemesi vasküler halkaları, ılımlı venöz dilatasyon ve kıvrılmaları gösteriyor. (B) Geniş açı floresein anjiyografi venöz-venöz halkalar, ampül şeklinde telanjiektazik sonlanmaları olan damar dallanmaları, sızıntı odakları ve periferik perfüze olmayan alanlar gibi anormal vasküler oluşumları net olarak gösteriyor. (C-D) Periferik avasküler retinaya lazer tedavisi uygulanmış ve vasküler sızıntının önüne geçilmiştir



Şekil 3. Bu olguda sağ gözde tam retina dekolmanı ile karakterize Evre 5 (A), ve sol gözde Evre 4 (B) ailevi eksudatif vitreoretinopati (AEVR) (B) ile baş vurdu. Sol gözde bıçak şeklinde retinal katlanmalar ile birlikte sızıntı ve anormal damarların olduğu periferik avasküler alanlar bulunuyor (C). Katlanmanın tabanında retina pigment epiteli değişiklikleri farkediliyor

olabilir. Genetik danışmanlık ve neonatal tarama için çocuk doğurma yaşındaki asemptomatik aile bireylerinin belirlenmesi önemlidir.⁶ Hastalık, onlu yaşların sonlarında ve yirmili yaşların başlarında sessiz seyretme eğilimindedir ancak daha sonra sıklıkla klinik gidişin öngörülemeyen geç alevlenmeler ortaya çıkar.⁶

Ayırıcı Tanı

AEVR'nin Norrie hastalığı, prematüre retinopatisi (ROP) ve Coats hastalığından ayırımı zor olabilir.⁸ NDP mutasyonları her iki hastalığında patogenezinde sorumlu olduğu için AEVR, Norrie hastalığından ayırt edilmelidir. Gende meydana gelen delesyon ve trunkasyon mutasyonları istisnasız Norrie hastalığına neden olur. Ancak missense (kayıp) mutasyonları, Norrie hastalığı veya AEVR'ye neden olabilir. Norrie hastalığında, hastaların yaklaşık dörtte birinde retinadaki vasküler değişikliklere mental retardasyon ve işitme kaybı eşlik eder. Genetik değişikliklerin yanı sıra AEVR, ilerleyişin yavaş olması ile Norrie hastalığından ayrılır.^{8,17} NDP geninde sistein rezidülerini içeren mutasyonlar Norrie hastalığına neden olurken, sistein olmayan rezidüleri içeren mutasyonlar AEVR ile ilişkilidir.²⁸ Norrie hastalığı kadar, Persistan fetal vaskülatür sendromu (PFVS) da ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. PFVS, Norrie hastalığına çok benzer fenotipik özelliklere sahiptir ancak genetik geçişli olduğuna dair delil yoktur. AEVR'den farklı olarak bu her iki hastalıkta periferik retina belirgin şekilde avasküler olmasına rağmen preretinal neovaskülarizasyon görülmez.²⁹

Prematüre retinopatisinden farklı olarak AEVR hastaları term doğumlu bebeklerdir. ROP spontan gerileme gösterebilir ve sekel ile sonuçlansa da geç rekürens görülmez.⁸ Ancak ROP'de NDP geninin rolü ile ilgili veriler çelişkilidir. Yakın zamanda aynı FZD4 mutasyonları her iki hastalıkta da bildirilmiştir.³⁰ Bu durum ayırıcı tanıyı zorlaştırır. FZD4 mutasyonlarının agresif posterior ROP'a katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹⁶

İlk olarak Criswick ve Schepens,¹ AEVR'nin klinik özelliklerini kısaca tanımlayıp, hastalığın genetik geçişli olabileceğini önerdiler ancak genetik geçişin paternini belirleyemediler. Çalışmalarına dahil ettikleri olgularda prematüre öyküsü olmadığı için ayırıcı tanıda özellikle Coats hastalığı üzerinde durdular ve hastalığı Coats hastalığından aile öyküsü, hastalığın periferik doğası ve vitreusun daha belirgin tutulumu ile ayırdılar. Coats hastalığından farklı olarak AEVR, erkeklerde baskın değildir.³¹ Yakın zamanda Robitaille ve ark.¹⁰ Coats hastalığı ve FZD4 mutasyonları arasında farklılık bildirdiler.

Tedavi

Evre 1 AEVR'de tedavi gerekli değildir ancak düzenli olarak izlenmelidir. AEVR'nin primer tedavisi lazer fotokoagülasyondur. FA'da sızıntı gösteren neovaskülarizasyon varlığında, periferik avasküler alanlara lazer ablasyon işlemi yapılmalıdır. Bu işlem seanslara bölünerek de yapılabilir. Evre 4 AEVR hastalarında bile lazer tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Her ne kadar artık bir seçenek olarak kabul edilmese de, küçük, genişlemeyen pupili olan veya ortamın bulanık olması durumunda neovaskülarizasyonun tedavisi için kriyoterapi kullanılmıştır. Retina dekolmanı olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Bu durumda, dekolmanı sınırlı olan hastalarda skleral çökertme yapılabilir ancak daha ağır olgular pars plana vitrektomi yapılmasını gerektirebilir. Erken tanı ve tedavide prognoz daha iyidir.^{3,25}

Wnt sinyal yolağında regülasyon bozukluklarının vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinin artması ile ilişkili olduğunu temel alan bir çalışmada, dirençli AEVR hastalarına, bir anti-VEGF ajan olan (pegaptanib sodyum) intravitreal enjeksiyon ile uygulanmış ve eksudasyon ve vasküler aktivitede azalma sağlanmıştır.⁵ Yakın zamanda, intravitreal bevacizumab uygulamasının, neovaskülarizasyonu hızla azalttığı rapor edilmiştir.³²

Traksiyonel retina dekolmanı için pars plana vitrektomi yapılan olgularda, posterior hyaloidin gergin doğası göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda vitreomaküler arayüzün daha iyi ayrılması ve retinal yüzeyden vitreus tabakalarının daha iyi cerrahi diseksiyonu için, intravitreal otolog plazmin enjeksiyonu önerilmiştir.³³ Skleral çökertme traksiyonun azaltılmasına yardım etse de, vitrektominin esas avantajı membranlardan ve proliferatif dokudan oluşan proliferasyonun çıkartılmasıdır. Avasküler alanın lazer fotokoagülasyonu faydalı olabilir.²⁷

Kulaçoğlu ve ark.'nın³⁴ hasta serisinde 5 AEVR olgusu rapor edilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde prematüre doğum öyküsü olmadığı ve çeşitli evrelerde hastalığa sahip oldukları bildirilmiştir. Klinik bulguların ise asimetrik olduğu gözlenmiştir. Hastaların sadece birinde aile öyküsünün olduğu, çoğunun geç tanı aldığı ve prognozun kötü olduğu bulunmuştur. Türkçe makalede yayınlanan bu olgu serisinin, hastalığın rapor edilen özellikleri ile uyumlu olduğu fikrini taşıyoruz.

Konsept: Selçuk Sızmaz, Michael T. Trese

Dizayn: Selçuk Sızmaz, Michael Trese, Yoshihiro Yonekawa

Veri Toplama veya İşleme: Selçuk Sızmaz, Yoshihiro Yonekawa

Analiz veya Yorumlama: Selçuk Sızmaz, Michael T. Trese

Literatür Arama: Selçuk Sızmaz, Yoshihiro Yonekawa

Yazan: Selçuk Sızmaz, Yoshihiro Yonekawa

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir

Kaynaklar

1. Criswick VG, Schepens CL. 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;94:1114-1120.
3. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. Ophthalmology. 1998;105:1015-1023.
4. Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121:2220-2227.
5. Quiram PA, Drenser KA, Lai MM, Capone A Jr, Trese MT. Treatment of vascularly active familial exudative vitreoretinopathy with pegaptanib sodium (Macugen). Retina. 2008;28:8-12.
6. Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121:262-268.

7. Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:473-521.
8. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:2070-2075.
9. Jia LY, Li XX, Yu WZ, Zeng WT, Liang C. Novel frizzled-4 gene mutations in Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1341-1349.
10. Robitaille JM, Zheng B, Wallace K, Beis MJ, Tatlidil C, Yang J, Sheidow TG, Siebert L, Levin AV, Lam WC, Arthur BW, Lyons CJ, Jaakkola E, Tsilou E, Williams CA, Weaver RG Jr, Shields CL, Guernsey DL. The role of Frizzled-4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy and Coats disease. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:574-579.
11. Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW, Riveiro-Alvarez R, Boonstra FN, Hooymans JM, Mukhopadhyay A, Shears D, van Bers M, de Wijs IJ, van Essen AJ, Sijmons RH, Tilanus MA, van Nouhuys CE, Ayuso C, Hoefsloot LH, Cremers FP. 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.
12. Pelcastre EL, Villanueva-Mendoza C, Zenteno JC. Novel and recurrent NDP gene mutations in familial cases of Norrie disease and X-linked exudative retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38:367-374.
13. Boonstra FN, van Nouhuys CE, Schuil J, de Wijs IJ, van der Donk KP, Nikopoulos K, Mukhopadhyay A, Scheffer H, Tilanus MA, Cremers FP, Hoefsloot LH. Clinical and molecular evaluation of probands and family members with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:4379-4385.
14. Xia CH, Liu H, Cheung D, Wang M, Cheng C, Du X, Chang B, Beutler B, Gong X. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LRP5 mutations. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1605-1612.
15. Poulter JA, Davidson AE, Ali M, Gilmour DF, Parry DA, Mintz-Hittner HA, Carr IM, Bottomley HM, Long VW, Downey LM, Sergouniotis PI, Wright GA, MacLaren RE, Moore AT, Webster AR, Inglehearn CF, Toomes C. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2873-2879.
16. Drenser KA, Dailey W, Vinekar A, Dalal K, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1649-1654.
17. Kondo H, Qin M, Kusaka S, Tahira T, Hasebe H, Hayashi H, Uchio E, Hayashi K. Novel mutations in Norrie disease gene in Japanese patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1276-1282.
18. Yang H, Li S, Xiao X, Wang P, Guo X, Zhang Q. Identification of FZD4 and LRP5 mutations in 11 of 49 families with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis.* 2012;18:2438-2446.
19. Fei P, Zhang Q, Huang L, Xu Y, Zhu X, Tai Z, Gong B, Ma S, Yao Q, Li J, Zhao P, Yang Z. Identification of two novel LRP5 mutations in families with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis.* 2014;20:395-409.
20. Kondo H, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K. Frizzled 4 gene (FZD4) mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy with variable expressivity. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1291-1295.
21. Yang H, Xiao X, Li S, Mai G, Zhang Q. Novel TSPAN12 mutations in patients with familial exudative vitreoretinopathy and their associated phenotypes. *Mol Vis.* 2011;17:1128-1135.
22. Shastri BS, Trese MT. Cosegregation of two unlinked mutant alleles in some cases of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Eur J Hum Genet* 2004;12:79-82.
23. Toomes C, Bottomley HM, Scott S, Mackey DA, Craig JE, Appukuttan B, Stout JT, Flaxel CJ, Zhang K, Black GC, Fryer A, Downey LM, Inglehearn CF. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2083-2090.
24. Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA, Craig JE, Jiang L, Yang Z, Trembath R, Woodruff G, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K, Parker MJ, Black GC, Downey LM, Zhang K, Inglehearn CF. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. *Am J Hum Genet.* 2004;74:721-730.
25. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, Perumalsamy N. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51:323-328.
26. Miyakubo H, Hashimoto H, Miyakubo S. Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 1984;91:1524-1530.
27. Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, Tsujikawa K, Koizumi K, Sawa H, Yasuhara T, Maeda K, Kinoshita S. Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 1999;106:1081-1085.
28. Wu WC, Drenser K, Trese M, Capone A Jr, Dailey W. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:225-230.
29. Walsh MK, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina.* 2010;30:2-8.
30. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, Craig JE, Tengtrisor S, Carden SM, Maclean H, Mackey DA. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:682-688.
31. Sigler E, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;59:30-46.
32. Tagami M, Kusuhara S, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Rapid regression of retinal hemorrhage and neovascularization in a case of familial exudative vitreoretinopathy treated with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1787-1789.
33. Joshi MM, Ciaccia S, Trese MT, Capone A Jr. Posterior hyaloid contracture in pediatric vitreoretinopathies. *Retina.* 2006;26:38-41.
34. Kulaçoğlu DN, Gürelik G, Özdek Ş, Aydın B, Hasanreisioğlu B. Ailevi eksüdatif vitreoretinopatiye görsel ve anatomik sonuçlar. *Ret-Vit* 2003;11:142-149.