

Familiyal Eksüdatif Vitroretinopati Hastalarının Tanı, Takip Ve Tedavisinde Geniş Açılı Fluoresein Anjiografinin Yeri

The Role of Wide Angle Fluorescein Angiography in the Diagnosis, Follow-up and Treatment of Patients with Familial Exudative Vitreoretinopathy

Aslı DEĞER VURAL¹, Bengi DEMİRAYAK¹, Özge Pınar AKARSU¹, Utku FURUNCUOĞLU²

ÖZ

Amaç: Kliniğimize refere edilen familiyal eksüdatif vitreoretinopati (FEVR) klinik tanılı hastalarda, flöresein anjiyografi bulgularının hastalığın tanı, sınıflandırma, takip ve tedavisindeki katkılarının incelenmesi ve sonuçların bildirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal metod: Klinik bulgularına dayanılarak FEVR tanısı almış 14 hastanın 28 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara sedasyon altında geniş açılı flöresein anjiyografi (FA) tetkikleri RetCam III (Imaging System Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA) kullanılarak yapıldı ve evreleme anjiyografi bulgularına dayanılarak gerçekleştirildi. Tüm bulgular retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum haftaları ortalama 38,57±1,45 (36-40) hafta, doğum kiloları ortalama 2745±731,09 (800-4000) gram ve ortalama yaşları 47,75 ±51,09 (3-168) ay olarak kaydedildi. Tüm gözlerin 11'inde (%39,28) evre 1a, 2'sinde (%7,14) evre 1b, 1'inde (%3,75) evre 2a, 11'inde (%39,28) evre 2b, 1'inde (%3,75) evre 3, 2'sinde (%7,14) evre 5 FEVR tespit edildi. Flöresein anjiyografide neovaskülarizasyona bağlı sızdırma tespit edilen tüm gözlerle lazer fotokoagülasyon (LFK) uygulandı. İki hastanın birer gözü evre 5 FEVR sebebiyle vitreoretinal cerrahi geçirmişti. Bu hastaların diğer gözlerine tespit edilen evre3 ve 1a hastalık tanılarını ile LFK uygulandı.

Sonuç: Geniş açılı flöresein anjiyografi; familiyal eksüdatif vitreoretinopati hastalığının tanısının konulması, tedavi kararı ve takip sürecinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda sedasyon altında uygulanması sayesinde, FEVR hastalığının görmeyi tehdit eden komplikasyonları henüz gelişmeden progresyon riskinin tespit edilmesine olanak sağladığından kıymetlidir.

Anahtar Kelimeler: Familiyal eksüdatif vitreoretinopati, Geniş açılı flöresein anjiyografi.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the contribution of fluorescein angiography findings to the diagnosis, classification, follow-up and treatment of the disease in patients with the diagnosis of familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) that were referred to our clinic.

Materials and Methods: Twenty-eight eyes of 14 patients diagnosed with FEVR based on clinical findings were included in the study. Wide-angle fluorescein angiography (FA) was performed with the RetCam III (Imaging System Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA) in all patients under sedation and staging of the disease was performed based on angiographic findings.

Results: The mean gestational age of the patients in the study was 38.57 ± 1.45 (36-40) weeks, the mean birth weight was 2745 ± 731.09 (800-4000) grams and the mean age was 47.75 ± 51.09 (3- 168) months. Eleven eyes (39.28%) had stage 1a, 2 eyes (7.14%) had stage 1b, 1 eye (3.75%) had stage 2a, 11 eyes (39.28%) had stage 2b, 1 eye (3.75%) had stage 3 FEVR and stage 5 FEVR was detected in 2 eyes (7.14%) of 2 patients. Laser photocoagulation was performed to all eyes with leakage on fluorescein angiography. Two eyes of 2 patients had vitreoretinal surgery for stage 5 FEVR. Laser photocoagulation was applied to the fellow eyes of these patients with the diagnoses of stage3 and 1a disease.

Conclusion: Wide-angle fluorescein angiography is important in the diagnosis, treatment decision and follow-up of FEVR. With sedation for children under 5 years of age, the detection of the risk of progression before development of vision-threatening complications of FEVR is possible.

Key Words: Familial exudative vitreoretinopathy, Wide-angle fluorescein angiography.

1- Uz. Dr., Bakırköy Dr. Sadıkonuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

2- Asist. Dr., Bakırköy Dr. Sadıkonuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 03.11.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 25.12.2018

Ret-Vit 2019; 28: 270-274

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aslı DEĞER VURAL

Bakırköy Dr. Sadıkonuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 446 212 2222

E-mail: asli.deger@hotmail.com

GİRİŞ

İlk kez Criswick and Schepens tarafından 1969 yılında tanımlanmış olan familial eksüdatif vitreoretinopati (FEVR), neovaskularizasyon, eksüdasyon, hemoraji ve retina dekolmanı gibi patolojik bulguların görülebildiği, anormal vasküler gelişim ile karakterize, herediter bir vitreoretinopatidir¹. Vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanına sebep olarak ağır görme kaybı ile sonuçlanabilecek fibrovasküler membranların oluşmasına yol açabilir.² Tedavisinde hastalığın ileri evrelere gidişinin önlenmesi birincil amaçtır. Erken evrelerde tedavi görsel prognozun daha iyi olmasını sağlamaktadır.³

Geniş açılı flöresein anjiyografi; hastalığın evrelemesi ve zamanında doğru tedavinin seçilmesi ve takip aşamalarında önemli bir yere sahiptir. Flöresein anjiyografide izlenen vasküler bulgular 1976 yılında ilk olarak Canny and Oliver tarafından tarif edilmiştir.⁴ Görmeyi tehdit eden komplikasyonların önlenmesi ve düzeltilmesi tedavideki önemli amaçlardır. Güncel tedavi yaklaşımı avasküler retina alanlarının lazer ile ablasyonu ve retina dekolmanının tedavisi amacı ile vitreoretinal cerrahidir. Çalışmamızda geniş açılı flöresein anjiyografi kullanılarak yapılan evreleme ve bu evrelemeye dayanılarak hastalık progresyon riski olan gözlere uygulanan tedavi ele alınmıştır.

MATERYAL VE METOD

Retrospektif vaka kontrolüne dayanan bu çalışma lokal etik komite tarafından onay almıştır. Çalışmada kliniğimize refere edilen, klinik bulgularına dayanılarak FEVR tanısı konulmuş 14 hastanın 28 gözü incelendi. Hastaların 9'u (%64,28) erkek, 5'i (%35,71) kadındı. Hastaların ortalama yaşları $47,75 \pm 51,09$ (3-168) ay arasında değişmekte idi. Tüm hastaların değerlendirmeleri binoküler indirekt oftalmoskopik muayene ve 0.01mg/kg dozda intravenöz midazolam ile gerçekleştirilen sedasyon altında flöresein anjiyografi (FA) Ret-Cam III (Imaging System Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Flöresein anjiyografi intravenöz olarak 0.1 ml/kg dozda 10%'luk flöreseinini takiben 3.0-ml izotonik verilerle uygulandı. Klinik ve anjiyografik bulgulara dayanılarak

evreleme gerçekleştirildi (tablo 1^{5,6}). Klinik tanı; 1) En az bir gözde periferik vasküler gelişimin olmaması, 2) Erken doğum öyküsünün olmaması ve 3) Herhangi bir yaşta değişken derecelerde vitreoretinal traksiyon, subretinal eksüdasyon veya retinal neovaskularizasyon gelişiminin görülmesi kriterlerine dayanılarak konuldu.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve evreleri tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların sedasyon altında yapılan geniş açılı anjiyografi sonuçlarına dayanılarak evre 2b olarak sınıflandırdığımız 11 gözden 6'sında eksüdasyon gözlemezken kapiller kapanma alanları ve geç dönemde flöresein sızıntısı (LAPPEL belirtisi (Late-phase Angiographic Posterior and PERipheral vascular Leakage))⁷ tespit ettik. Eksüdasyon ve optik disk ile maküla da yer değiştirmeye sebep olan çekinti tespit ettiğimiz 5 göz ve çekinti izlenmeksizin sızdırma izlenen 6 göz olmak üzere toplam 11 göze %39,28 lazer fotokoagülasyon uyguladık. Her iki gözünde de retina dekolmanı tespit edilen bir hastada bir göze farklı bir merkezde evre 5 FEVR tanısı ile pars plana vitrektomi uygulanmıştı. Diğer göze ise kliniğimizde evre 3 FEVR tanısı ile lazer fotokoagülasyon uygulandı. Bir gözünde retina dekolmanı gelişmiş başka bir hastanın diğer gözünde evre 1a tespit etmemize karşın lazer tedavisi uygulamayı olası komplikasyonları önlemek için gerekli gördük. Bunun dışındaki evre 1a veya 1b tespit ettiğimiz 12 göze tedavisiz izlem önerdik. Takip sürecinde yılda 2 defa FA ile inceleme uyguladık.

TARTIŞMA

Familiyal eksüdatif vitreoretinopatili gözlerin değerlendirilmesinde klinik muayene özellikle hastalığın erken evrelerinde yetersiz kalmaktadır. Geniş açılı flöresein anjiyografi gözle ayırt edilmesi zor olan periferik avasküler alanlar, vasküler aşırı dallanma, telanjiektazik damarlar ve vitreoretinal yapışıklıkların ayırt edilmesinde önem taşımaktadır^{6,8}. Ayrıca özellikle hastalığın asimmetrik gittiği vakalarda evre 1 FEVR olan gözler ancak geniş açılı FA ile tanımlanabilir. Bu nedenle özellikle bu grupta tanıda çok değerlidir. Önceki çalışmalarda FEVR hastalarında geniş

Tablo 1. Klinik ve Fluoresein Anjiyografik Bulgulara Dayanılarak Evreleme.

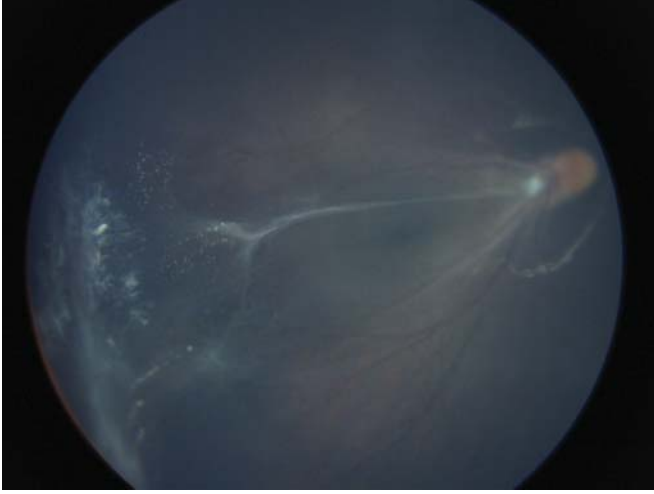
Evre 1A	Eksüdasyon veya Fluoresein sızıntısı olmaksızın avasküler periferik retina veya anormal retinal vaskularizasyon
Evre 1B	Eksüdasyon veya Fluoresein sızıntısı varlığında avasküler periferik retina veya anormal retinal vaskularizasyon
Evre 2A	Eksüdasyon veya Fluoresein sızıntısı olmaksızın neovaskularizasyonun eşlik ettiği avasküler periferik retina
Evre 2B	Eksüdasyon veya Fluoresein sızıntısı varlığında neovaskularizasyonun eşlik ettiği avasküler periferik retina
Evre 3	Makülayı etkilemeyen traksiyonel veya eksüdatif retina dekolmanı
Evre 4	Makülayı etkileyen traksiyonel veya eksüdatif retina dekolmanı
Evre 5	Total retina dekolmanı açık (5A) veya kapalı (5B)

Tablo 2. Demografik veriler FA bulguları ve Tedavi							
Hasta no	DH (hf)	DK (gr)	TANI YAŞI (ay)	FA BULGULARI		TAKİP/TEDAVİ	
				SAĞ	SOL	SAĞ	SOL
1	40	4000	3	EVRE 1A	EVRE 1B	TAKİP	TAKİP
2	38	3250	58	EVRE 1B	EVRE 1A	TAKİP	TAKİP
3	36	2190	3	EVRE 5	EVRE 1A	PPV	LFK
4	38	2050	4	EVRE 1A	EVRE 1A		
5	40	3100	168	EVRE 2B + MAKÜLADA YERDEĞİŞTİRME, RADİAL KATLANTI	EVRE 2B	LFK	LFK
6	38	3000	77	EVRE 1A	EVRE 2B + MAKÜLADA YERDEĞİŞTİRME	TAKİP	LFK
7	38	2750	5	EVRE 1A	EVRE 2A + MAKÜLADA YERDEĞİŞTİRME	TAKİP	LFK
8	40	2500	96	EVRE 2B + MAKÜLADA YERDEĞİŞTİRME, RADİAL KATLANTI	EVRE 2B	LFK	LFK
9	40	3040	13	EVRE 1A	EVRE 2B	TAKİP	LFK
10	40	2850	47	EVRE 2B	EVRE 2B + MAKÜLADA YERDEĞİŞTİRME	LFK	LFK
11	38	2800	7,5	EVRE 2B	EVRE 1A	LFK	TAKİP
12	36	800	86	EVRE 2B	EVRE 1A	LFK	TAKİP
13	38	3060	5	EVRE 1A	EVRE 2B + VİTRE İÇİ BANTLAR	TAKİP	LFK
14	40	3050	96	EVRE 5	EVRE 3	PPV	LFK

açılı FA kullanılarak tespit ettikleri çok çeşitli vasküler bulgular tanımlanmıştır.^{6,8,9} Patolojik süreçteki anahtar bulgu çoğunlukla temporal bölgede izlenen periferik retinada avasküler alanlar ve damarların distalinde izlenen vasküler anomalilerdir.⁹ Flöresein anjiyografi, klinik muayene ile kesin olarak tespit edilemeyen avasküler zonların ayırımını, vasküler anomalileri ve perfüzyon dinamiğini daha net tespit edebilir.¹⁰ Kapiller kayıp alanlarının posterior bölgede tespit edilmesi ve FA'nın geç döneminde LAPPEL belirtisi olarak da adlandırılan flöresein sızıntısının izlenmesi ile eksüstasyon oluşumu ve hastalığın kötüye gitme olasılığı ön görülebilir.⁷ Böylelikle tedavinin daha zorlaştığı eksüdatif aşamaya gelmeden müdahale mümkün olur. Eksüstasyon varlığı lazer tedavisini komplike edebildiğinden bu sürece gelmeden sızıntının tespiti ve tedavi planlanması kritik önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda ortalama yaşı $47,75 \pm 51,09$ ay (3-168 ay) olan hastaların sedasyon altında yapılan geniş açılı anjiyografi sonuçlarına dayanılarak evre 2b olarak sınıflandırdığımız 11 gözden 6'sinde eksüstasyon gözlemeksizin sızıntı tespit ettik ve eksüstasyon olsun olmasın sızdırma tespit edilen gözlerin tümüne lazer fotokoagülasyon uyguladık. Eksüstasyon izlenen 5 gözde de makula ve optik diskte temporale çekilme ve 2 gözde buna ilaveten radial retinal katlantı mevcuttu (figür1A,B). Eksüstasyon olmaksızın flöresein sızıntısı aşamasında tespit ettiğimiz 6 gözde erken aşamada lazer tedavisi uygulanarak komplikasyon gelişimi önlemiş olduk (Figür 2A,B).

Flöresein anjiyografi incelemesinde sızdırma izlenmeyen fakat optik disk ve makulada temporale yer değiştirme mevcut olan bir göz evre 2a olarak sınıflandırıldı. Bu gözde sızıntı izlememize karşın komplikasyona sebep olmuş neovaskülarizasyon varlığından dolayı avasküler alanlara lazer fotokoagülasyon uyguladık.

Klinik bulgular tipik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde ilerleyici bir seyir izlese de 20 yaş sonrası latent bir sürece girmektedir.⁸ Bununla beraber son yapılan çalışmalarda sessiz bir süreç sonrası hastalığın neovaskülarizasyon, hemoraji ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlarının herhangi bir yaşta ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir.^{3,11,12} Hastalığın tanı konulma yaşı, prognozunu kişiden kişiye değişkenlik göstermesine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kashani ve arkadaşları⁶, yayınladıkları vaka serilerinde ortalama tanı konulma yaşını 7 yaş (yaş aralığı laydan küçük ile 47 yaş arası değişmekte) olarak bildirmişler. Shukla ve arkadaşlarının³ 38 hasta ve 23 aile bireyini inceledikleri çalışmalarında hastaların ortalama tanı konulma yaşı 23,6 yıldır. Bu çalışma grubundaki ağır hastalık oranı 10 yaş üstü hastalar arasında yaklaşık %50 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşları $47,75 \pm 51,09$ ay (3-168) olup ağır hastalık sadece 3 gözde (%10,71) tespit edilmiştir. Bu sonuç bize hastalığın erken yaşta tespitinin önemini göstermektedir. Çalışmamızdaki tüm hastalar 20 yaş altında ve tüm hastaların %64,28'i 5 yaşın altındadır.



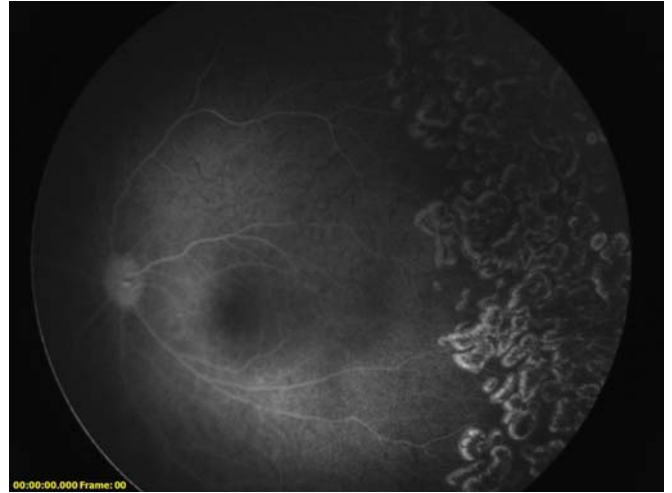
Resim 1A. Ret-Cam renkli fundus fotoğrafında 96 aylık (8 yaş) bayan hastanın sağ gözünde optic diskten temporele uzanan radial katlantı, makülada temporele çekilme ve vasküler avasküler birleşke yerinin çevresinde eksüdasyon izleniyor.



Resim 1B. Aynı hastanın geniş açılı FA görüntüsünde temporele çekilmiş olan damarlarda düzleşme, avasküler alanlar ve temporal damar uçlarından hafif flöresein sızıntısı görülüyor.



Resim 2A. Geniş açılı FA görüntüsünde 47 aylık erkek hastanın sol gözünde flöresein sızıntısı ve periferde avasküler alan izleniyor.



Resim 1B. Aynı hastanın LFK sonrası 2. ayda çekilen control FA'sında sızıntının kaybolduğu ve LFK spotlarına ait hipoflöresan alanlar izleniyor.

Tanı konulma yaşının küçük olması ve gelişebilecek olası komplikasyonların ön bulgularının FA yardımıyla daha erken tespit edilmesi normal anatomisinin korunmasını sağlayarak görme prognozunun daha iyi olmasını sağlamıştır. Beş yaş altındaki hastaların tanıları rutin göz muayenesi sırasında gerçekleştirilen fundus muayenesi ile konulmuştur. Fundus incelemesi sırasında arka kutbun yanı sıra periferik retinanın da taranması, bu bölgede bulgu veren hastalıkların tespitinde önemlidir.

Hastalığın ortaya çıkış yaşına göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar değişmektedir. Prematüre retinopatisi, Norrie hastalığı, inkontinentia pigmenti, Coats hastalığı gibi FEVR ile karışabilen hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Zamanında veya birkaç hafta erken doğmuş bebekte oksijen desteği almamış olmanın yanı sıra hastalığın ilerleyici

karakteri prematüre retinopatisinden ayırmakta yardımcı olur¹³. Prematüre retinopatisinde FEVR ile çakışan retinal bulgular olmakla birlikte premature retinopatide hastalık progresyonu zaman içerisinde tahmin edilebilir bir sıralamayı takip etme eğilimindedir ve çoğulukla kendiliğinden geriler. Sekel oluşumu izlenebilirken geç dönemde rekürens, tedavisiz gerileyen olgularda bildirilmemiştir. Buna karşın FEVR'de retinal bulgular ve hastalığın progresyonu zaman içerisinde belli bir sıralamayı takip etmez ve hastalığın progresyonu ve aktivitesi tüm hayat boyunca devam edebilir.^{8,13} Flöresein anjiyografi incelemesinde saptanan vasküler-avasküler birleşke yerindeki damarsal filizlenmeler, büllöz vasküler sonlanmalar, noktasal hiperfloresans, segmental sızıntı ve artiovenöz yerine venöz/venöz şantların izlenmesi gibi bulgular zamanından önce doğmuş vakalarda

dahi bizi prematüre retinopatiden uzaklaştırmakta ve FEVR tanısını desteklemektedir.¹⁰ Aile öyküsünün varlığı tanıyı destekleyici bir diğer unsurdur. Familial eksüdatif vitreoretinopati olgularının yaklaşık yarısından sorumlu gen mutasyonları bildirilmiştir.^{2,14} Bununla beraber gen hastalık ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Önceki bir çalışmada; FZD4, LRP5, TSPAN12, ZNF408, LGR4 ve ATOH7 mutasyonlarını içeren tarama paneli ile kendi guruplarında yaklaşık %35 oranındaki hastanın tanısını genetik olarak kanıtlamışlardır.¹⁵ Çalışmamızda takip ettiğimiz hastaların 5'inde (%35,71) aile öyküsü mevcuttu fakat genetik analiz yapılmadığından tanının bu açıdan desteklenmesi mümkün olamamıştır.

Sonuç olarak familial eksüdatif vitreoretinopati hastalığının tanısının konulması, tedavi kararı ve takip sürecinde geniş açılı flöresein anjiyografi önemli bir yere sahiptir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda sedasyon altında gerçekleştirilen FA ile hastalığın erken safhasında; görmeyi tehdit eden komplikasyonlar daha henüz gelişmeden kapiller kapanma bölgelerinin tespitine olanak sağladığından kıymetlidir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1969;68(4):578-94.
2. 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(6):656-66.
3. 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(4):323-8.
4. Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1976;94(7):1114-20.
5. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1015-23.
6. 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(11):2220-7.
7. Thanos A, Todorich B, Trese MT. A Novel approach to understanding pathogenesis and treatment of capillary dropout in retinal vascular diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47:288-92.
8. 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(1):262-268.
9. Sızmaz S, Yonekawa Y, T Trese M. Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45(4):164-168.
10. John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016;47(1):14-9.
11. Kahraman HG, Koç F, Yurdakul NS. Familial Exudative Retinopathy: A Case and Family Analysis. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48:212-214.
12. Cebeci Z, Yıldız Ekinci D, Bayraktar Ş, Kır N. Familial exudative vitreoretinopathy: Follow-up and treatment results. *Turk J Ophthalmol.* 2014;44:370-373.
13. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:2070-5.
14. Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial Exudative Vitreoretinopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(3):176-182.
15. Seo SH, Yu YS, Park SW, Kim JH, Kim HK, Cho SI, Park H, Lee SJ, Seong MW, Park SS, Kim JY. Molecular Characterization of FZD4, LRP5, and TSPAN12 in Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:5143-51.