

Ailesel Eksüdatif Vitreoretinopati: Oküler Genetik Çalışmalar

Familial Exudative Vitreoretinopathy: Ocular Genetic Studies

¹Abdullah AĞIN / ORCID No: 0000-0001-7173-8617

²Yücel ÖZTÜRK / ORCID No: 0000-0002-8520-0073

¹Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/06/2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20/08/2025 **DOI:** 10.37783/CRJ-0517

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Haseki Sultan, Dr. Adnan Adıvar Cd. No:13, 34096 Fatih/İstanbul

Tel./Phone: +902124532000 **E-posta/E-mail:** abdullahagin@gmail.com

ÖZ

Ailevi Eksüdatif Vitreoretinopati (AEVR), retinal vasküler gelişim bozukluğu ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Bu derlemede, AEVR ile ilişkili genetik mutasyonların sıklıkları ve bunların klinik fenotiplerle olan ilişkisi güncel literatür ışığında incelenmiştir. LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP ve ZNF408 en sık mutasyon bildirilen genlerdir. NDP ve FZD4 mutasyonları daha ağır klinik seyir ile ilişkili bulunurken, TSPAN12 mutasyonları daha hafif fenotiplere yol açmaktadır. Çalışmalar, mutasyon tipine göre hastalık şiddetinin anlamlı ölçüde değiştiğini göstermiştir. Ayrıca, asimetrik fenotipik ifade, değişken penetrans ve çevresel faktörlerin etkisiyle açıklanmaktadır. Derlememiz, AEVR'nin genetik temelini halen tam olarak çözemediğini ve yeni genetik faktörlerin araştırılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Klinik yönetimde genotip-fenotip korelasyonlarının dikkate alınması, bireyselleştirilmiş takip ve tedavi planlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Ailevi eksüdatif vitreoretinopati, genetik mutasyonlar, AEVR, genotip, fenotip

Abstract

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a hereditary disease characterized by a retinal vascular development disorder. This review examines the frequencies of genetic mutations associated with FEVR and their correlations with clinical phenotypes based on current literature. LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, and ZNF408 are the most frequently reported mutated genes. NDP and FZD4 mutations are associated with more severe clinical manifestations, while TSPAN12 mutations present with milder phenotypes. Studies demonstrate significant variations in disease severity depending on mutation type. Moreover, asymmetric phenotypic expression is explained by variable penetrance and environmental influences. Our review emphasizes that the genetic background of FEVR is still not fully elucidated and highlights the need for further genetic research. Considering genotype-phenotype correlations in clinical management may contribute to the development of individualized follow-up and treatment strategies.

Keywords: Familial exudative vitreoretinopathy, genetic mutations, FEVR, genotype, phenotype

Giriş

Ailevi eksüdatif vitreoretinopati (AEVR), kalıtsal bir retinal vasküler gelişim bozukluğu olup genetik temelli bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak günümüzde bilinen genetik mutasyonlar, tüm AEVR vakalarının yalnızca yaklaşık %50-60'ını açıklayabilmektedir.¹⁻³ Bu durum, AEVR'in genetik zeminine sahip olduğunu ortaya

koymakla birlikte, her vakada mutasyon tespit edilemediğini göstermektedir. AEVR genetik olarak heterojen bir hastalıktır. En sık ilişkilendirilen genler arasında NDP, FZD4, LRP5 ve TSPAN12 yer almakta; bunlar Norrin/ β -katenin sinyal yoluna ait proteinleri kodlamaktadır.⁴ Bu sinyal yolu retinal anjiogenezde kritik rol oynar. Ayrıca ZNF408, KIF11,

CTNNB1, JAG1, RCBTB1, ATOH7 gibi daha nadir genlerde de AEVR ile ilişkili mutasyonlar bildirilmiştir.⁴ Hastalığın kalıtım şekli; otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif olabilir. Bununla birlikte, aynı aile bireyleri arasında ya da aynı bireyin iki gözü arasında bile hastalığın şiddeti farklılık gösterebilir. Bu değişken ifade (ekspresyon) ve düşük penetrans, tanıda zorluklara yol açmakta ve yalnızca genetik testlere dayanarak klinik öngöründe bulunmayı sınırlamaktadır. Genetik testlerle tanımlanamayan vakalar, muhtemelen henüz keşfedilmemiş genetik bölgeler veya epigenetik/yapısal varyantlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Son literatür, AEVR ile ilişkili olabilecek yeni genlerin keşfi yönünde ilerlemektedir. Bu nedenle genetik test negatif olsa dahi, AEVR kliniği gösteren bireylerde tanı göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak, AEVR genetik kökenli bir hastalık olsa da mevcut bilgiler tüm olguları açıklamak için yetersizdir. Bu durum, genetik analizlerin klinik değerlendirme ile yürütülmesini ve yeni genetik etkenlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

AEVR'in patogenezi karmaşık olup, klinik bulguları oldukça çeşitlidir. Hafif vakalarda, retina çevresinde damarsız alanlar ve neovaskülarizasyonu gibi belirtiler görülürken, bu durum genellikle klinik olarak semptomsuz seyreder. Ancak ağır hastalarda makula ve retinal damarları çeken fibröz proliferasyon gelişebilir; bunun sonucunda retina katlantıları oluşabilir ve bu durum vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlara ilerleyerek tam körlükle sonuçlanabilir.⁵ Daha önce yapılan bazı çalışmalar, AEVR'de genotip ile klinik fenotip arasındaki ilişkiyi incelemiş ve bu bilginin risk tahmini ile tedavi kararlarında faydalı olabileceğini öne sürmüştür.

Wang ve ark.⁶ gerçekleştirdiği geniş kapsamlı sistematik derleme ve meta-analiz, bugüne kadar AEVR ile ilişkili genetik mutasyonlar üzerine yapılmış en büyük veri havuzlarından birini sunmaktadır. Çalışma, 32 farklı yayından elde edilen toplam 3.257 hastanın verilerini bir araya getirmiştir. Bu popülasyonda en sık bildirilen mutasyonlar LRP5 (%13,6) ve FZD4 (%11,5) olup, bunları TSPAN12 (%6,7), KIF11 (%5,7), NDP (%4,6) ve ZNF408 (%1,6) mutasyonları izlemiştir. Bu oranlar, AEVR'in tek bir genetik mekanizmayla açıklanamayacak kadar heterojen bir yapıya sahip olduğunu açıkça göstermektedir.

Klinik evreleme açısından NDP mutasyonunun dikkat çekici biçimde ağır seyirli olduğu görülmüş; bu mutasyonu taşıyan hastaların yaklaşık %89'u ileri evre (3-5) hastalık tablosu ile başvurmuştur. Benzer şekilde FZD4 mutasyonu da yüksek oranda ağır evre ile ilişkili bulunmuştur (%78,6). Buna karşılık TSPAN12 mutasyonlarında fenotipin genellikle daha hafif seyrettiği, ancak bu grupta retinal

katlantı oranlarının görece yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu farklılıklar, mutasyonun tipine bağlı patofizyolojik etkilerin klinik tabloyu belirlemede önemli rol oynadığını düşündürmektedir.⁶

Meta-analizde yer alan çalışmaların odak noktaları çeşitlilik göstermektedir: 26'sı mutasyon sıklıklarını, 17'si mutasyon tipleri ile klinik evreler arasındaki bağlantıyı, 18'i ise mutasyonlar ile spesifik klinik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ancak, hasta seçim kriterleri, kullanılan genetik test yöntemleri ve incelenen gen bölgeleri arasındaki farklılıklar, sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştiren belirgin bir heterojeniteye yol açmıştır. Ayrıca, kalıtsal retina hastalıklarında fenotipin yalnızca genetik varyantlarla değil, penetrans farklılıkları ve çevresel etkenlerle de şekillendiği göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

Cinsiyet dağılımı verileri de dikkat çekicidir. On altı çalışmanın toplu analizi, özellikle NDP mutasyonu taşıyan hastalarda erkek cinsiyetin belirgin biçimde baskın olduğunu göstermiştir. Bu durum, NDP geninin X'e bağlı resesif geçiş göstermesiyle uyumludur. Buna karşın LRP5, FZD4 ve TSPAN12 mutasyonlarında cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.⁶

Hastalığın başlangıç yaşı genler arasında belirgin farklılık göstermektedir. NDP mutasyonlarında ortalama başlangıç yaşı 3 yıl civarındadır ve bu, diğer gen mutasyonlarına göre anlamlı derecede daha erkendir. LRP5 mutasyonlarında ortalama başlangıç yaşı 5 yıl, FZD4 mutasyonlarında ise 7,4 yıl olarak bildirilmiştir. TSPAN12 mutasyonlarında başlangıç yaşı yaklaşık 5,3 yıldır. Bu veriler, özellikle NDP mutasyonlu hastaların çok daha erken yaşlarda ağır klinik bulgularla karşı karşıya kaldığını ortaya koymaktadır.⁶

Klinik evreleme ve bulgular açısından genlere göre farklı paternler bildirilmiştir:

- LRP5 mutasyonu olan 73 hastanın yaklaşık %72'si ağır evrede (3-5) bulunmuştur. Bu grupta en sık retina dekolmanı (%51,9) saptanmış, ardından retinal katlantılar (%29,5) ve damarsız alanlar (%28,1) gelmiştir.⁶
- FZD4 mutasyonu taşıyan 109 hastanın %78,6'sı ağır evredeydi. Klinik olarak en sık avasküler bölgeler (%41,2) gözlenmiş, bunu retinal katlantılar (%30,1) ve makula ektopisi (%15,6) izlemiştir.⁶
- NDP mutasyonu taşıyan hastaların %88,8'i ağır fenotipe sahipti; bu grupta retina dekolmanı (%55,7) en yaygın bulgu olmuştur.⁶
- TSPAN12 mutasyonu ise daha dengeli bir dağılım göstermiştir; hastaların yaklaşık üçte biri hafif evrede bulunurken, retinal katlantılar (%57,3) en sık rastlanan anomalidir.⁶

Bu geniş ölçekli analiz, genetik mutasyon tipinin yalnızca hastalık riskini değil, aynı zamanda başlangıç yaşını, ilerleme hızını ve klinik fenotipi de etkilediğini göstermektedir. Özellikle NDP ve FZD4 mutasyonları, erken başlangıçlı ve ağır seyirli vakalarla yakından ilişkilidir. Bu nedenle, bu mutasyonların saptandığı bireylerde erken tanı ve sıkı takip protokollerinin uygulanması büyük önem taşımaktadır.⁶

AEVR'de Genotip-Fenotip İlişkileri ve Klinik Yansımaları

AEVR, retinanın anormal damar gelişimiyle karakterize ciddi bir kalıtsal retina hastalığıdır. AEVR'in erken teşhisi klinik olarak büyük önem taşımaktadır, ancak bu oldukça zordur; çünkü hastalar çoğunlukla şaşılık, nistagmus gibi komplikasyonlar gelişene kadar fark edilmeyebilir. Bazı vakalarda hastalık hızla ilerler ve zamanında müdahale edilmezse kalıcı görme kaybına yol açabilir.

AEVR'in klinik belirtileri oldukça çeşitlidir ve sıklıkla retinal katlantı veya epiretinal membran gibi atipik semptomlarla birlikte seyreder; bu da hastalığın yanlış teşhis edilme oranını artırmaktadır. Genetik tanı, yalnızca erken teşhisin doğruluğunu artırmakla kalmaz; aynı zamanda aile öyküsü pozitif olan bireyler için anlamlı genetik danışmanlık ve ömür boyu izlem olanağı sunar. Bu sayede hastalığın ilerlemesi önlenir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, aynı ailede veya aynı gen mutasyonuna sahip AEVR hastalarında klinik belirtilerin farklılık gösterdiğini ve dolayısıyla genotip-fenotip ilişkisinin bulunmadığını ileri sürmüştür.⁷⁻⁹ Ancak diğer bazı çalışmalarda ise, genetik mutasyon türü ile klinik fenotip arasında ilişki olduğunu göstermiştir.¹⁰ Bu çelişkili bulgular, önceki araştırmaların çoğunlukla vaka sunumu veya küçük örneklemli vaka serileri şeklinde olması ve dolayısıyla genelleme gücünün sınırlı kalmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan analizler, LRP5 ve NDP mutasyonuna sahip hastalarda en yaygın klinik bulgunun retina dekolmanı olduğunu ortaya koymuştur.¹¹ Retina dekolmanı, AEVR'de görme kaybının başlıca nedenidir. Bu durumda, hastaların görmesini kurtarmak amacıyla sıklıkla cerrahi tedaviye başvurulmaktadır. Ancak cerrahi etkinliği ve komplikasyon riskleri açısından ciddi belirsizlikler mevcuttur. LRP5 mutasyonlu hastaların çoğunluğu evre 4'tedir (%31,51), NDP mutasyonlu hastalarda ise evre 5 sıklıkla görülmektedir (%69,05). Hastalığın farklı evrelerine göre çeşitli tedavi stratejileri uygulanmaktadır.¹¹ Evre 3 hastalarda genellikle skleral çökertme, evre 4 ve 5 hastalarda ise vitrektomi tercih edilebilmektedir.⁶

Benzer şekilde, Wang ve ark.¹² 105 proband üzerinde yaptığı bir çalışmada, LRP5 mutasyonlu hastaların %48,39'unun evre 4'te olduğu ve NDP mutasyonlu hastaların %83,33'ünün ilk başvuruda evre 5'te olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, LRP5 veya NDP mutasyonu saptanan hastalarda yaşam boyu retina dekolmanı riskine karşı dikkatli olunması ve düzenli izlem yapılması önerilmektedir.

- NDP mutasyonuna sahip hastaların %88,8'i ağır fenotipe sahiptir ve en şiddetli klinik belirtileri gösteren gruptur.
- FZD4 mutasyonu, NDP'den sonra ikinci sırada gelmekte olup, hastaların %78,6'sı ağır klinik bulgular sergilemektedir.
- LRP5 ve TSPAN12 mutasyonlarına sahip hastalar ise genellikle daha hafif fenotiplere sahiptir; bu durum Li ve ark.² yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla da tutarlıdır.

Toplam 389 tek gen mutasyonu taşıyan hasta arasında:

- NDP mutasyonluların tamamı evre 5'tedir,
- LRP5 mutasyonluların %86,2'si,
- FZD4 mutasyonluların %51,6'sı evre 4 veya 5'tedir,
- TSPAN12 mutasyonu taşıyan hiçbir hasta evre 5'te değildir.²

Sonuç olarak:

- En ağır klinik tablo NDP mutasyonlarında,
- Sonra FZD4 ve LRP5,
- En hafif tablo ise TSPAN12 mutasyonlarında görülmektedir.²

Ayrıca, bazı AEVR hastalarında iki ya da üç genetik mutasyonun birlikte bulunduğu ve bu vakalarda klinik belirtilerin tek mutasyona sahip vakalara kıyasla daha ağır seyrettiği bildirilmiştir.¹³ Bu durum, AEVR klinik fenotipinin Norrin/ β -katenin sinyal yolunun bozulma derecesiyle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalar, gen mutasyonları ile AEVR'in gelişimi arasındaki ilişkiyi hayvan deneyleri ile araştırmıştır. NDP mutasyonlu farelerde yüzeysel retinal damar gelişiminin gerilediği ve derin damarların oluşmadığı saptanmıştır.¹⁴ FZD4 mutasyonunun etkileri, NDP mutasyonuna benzer şekilde gözlenmiştir.¹⁵ LRP5 geninin devre dışı bırakıldığı farelerde ise yalnızca kılcal damar incilmesi ve lümen kaybı gibi daha hafif anormallikler saptanmıştır.¹⁶ TSPAN12 geninin devre dışı bırakıldığı farelerde ise yukarıda sayılan tüm bozukluklar görülmüştür.¹⁷ Bu durum, TSPAN12'nin Norrin/ β -katenin sinyal yolunda katalitik bir rol oynadığına işaret etmektedir. TSPAN12 mutasyonu, diğer genlerin etkisini kısmen azaltmaktadır. Ancak TSPAN12 mutasyonunun neden olduğu retinal bozuklukların şiddeti hâlâ net değildir.

Ayrıca, Han ve ark.,¹⁸ farklı gen mutasyonlarının Norrin/ β -katenin sinyal yolunun aktivitesi üzerinde farklı derecelerde etkiler yarattığını ortaya koymuştur.

Tian ve ark.,¹⁹ 621 kişilik büyük bir Çinli kohortta yalnızca tek gözde AEVR bulgusu gösteren 20 hasta saptamış ve bunların %55'inde LRP5 mutasyonu, %20'sinde FZD4, %10'unda ZNF408, %10'unda TSPAN12 ve %5'inde NDP mutasyonu tespit edilmiştir. Bu bulgular, asimetrik fenotipin genetik zemine rağmen olabileceğini, yani değişken penetrans ve epigenetik etkilerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Chang ve ark.,²⁰ LRP5 geninde yeni bir Glu528Lys heterozigot missens varyantı tanımlamış, bu varyant aynı ailede asemptomatik hafif fenotip ile belirgin çekintili makula gibi ağır fenotip arasında farklılık göstermiştir. Bu bulgu, inter- ve intra-fenotipik çeşitliliği gözler önüne sermektedir. Jiang ve Wang,²¹ TSPAN12 geninde ekzon 7 delesyonu taşıyan bireylerde klasik periferik avaskülariteye ek olarak retinoskizis ve ERG anormallikleri bildirmiştir. Bu çalışmada TSPAN12 ile ilişkili mutasyonların daha geniş bir fenotipik spektruma neden olabileceği gösterilmiştir. Coussa ve ark.,²² CTNNB1 geninde frameshift mutasyonu taşıyan bir bebekte AEVR ile mikrosefali ve motor gelişim geriliği tanımlamıştır. CTNNB1 mutasyonları, yalnızca oküler değil, sendromik bulgularla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Şahinoğlu Keşkek ve ark.,²³ klasik Wnt/Norrin yolundan farklı olarak, Hedgehog sinyal yolunda yer alan genetik defektlerin AEVR-benzeri fenotipe yol açabileceğini göstermiştir. Bu durum, alternatif vaskülogenez yolları ile AEVR patogenezinin çeşitlenebileceğini düşündürmektedir. López-Cañizares ve ark.,²⁴ prematüre doğum sonrası ROP tanısı alan bir olguda yapılan mikrolezyon analiziyle 11q14 bölgesinde FZD4 genini etkileyen delesyon tespit etmiş ve bu vaka, genetik tanı olmadan ROP ile AEVR ayrımının zor olabileceğini vurgulamıştır. Xiao ve ark.²⁵ geniş çaplı literatür taramasıyla AEVR ile ilişkilendirilen NDP (26 mutasyon), FZD4 (121), LRP5 (58), TSPAN12 (40) mutasyonunu derlemiş ve bu mutasyonların özellikle hotspot bölgelerde kümелendiğini raporlamıştır. En sık görülen mutasyonlar arasında NDP: c.362G>A (p.R121Q) öne çıkmaktadır. Redden ve ark.²⁶ 2024 yılında yayımladığı çalışmada, 18 yaşında asemptomatik bir erkekte yıllar içinde değişmeyen preretinal beyaz granüler lezyonlar tanımlanmıştır. Multimodal görüntüleme (fundus fotoğrafı, optik koherens tomografi ve intravenöz florosein anjiyografi) bu lezyonların retina-vitreus ara yüzeyine lokalize hiperreflektif yapılar olduğunu ortaya koymuştur. Geniş kapsamlı genetik analizlerle (WES) yapılan değerlendirmede, bilinen AEVR ile ilişkili genler (NDP,

FZD4, LRP5, TSPAN12, ZNF408, CTNNB1) dahil olmak üzere 24 gen taranmış; ancak hiçbirinde patojenik ya da olası patojenik mutasyon saptanmamıştır. Bu durum, AEVR'in genetik spektrumunun henüz tam olarak açıklanamadığını ve yeni genetik etkenlerin keşfine ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca literatürde bu tarz granüler lezyonlara sahip yalnızca beş olgunun daha bildirilmiş olması, bu yapının nadir fakat AEVR ile ilişkili olabilecek özgün bir alt fenotipi temsil edebileceğini düşündürmektedir. Requejo Figueroa ve ark.,²⁷ CTNNB1 varyantı taşıyan NEDSDV hastalarında görme kaybı yaşanmadan önce floresein anjiyografi ile AEVR tanısı konulabildiğini ve bu yöntemin erken taramada etkin olduğunu göstermiştir. CTNNB1 ile ilişkili NEDSDV vakalarında, retinanın klinik muayenede normal görünmesine rağmen floresein anjiyografide ile belirgin non-perfüze alanlar tespit edilmiş, bu da fenotipin aldatıcı olabileceğini ortaya koymuştur.

2025 yılında Yaylıcıoğlu Tuncay ve ark.²⁸ eyeGENE veri tabanı üzerinden gerçekleştirdiği geniş ölçekli bir analiz, Kuzey Amerika'da AEVR genotip-fenotip korelasyonlarını değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biri olmuştur. Çalışmaya dahil edilen 122 AEVR hastasından 37'sinde (%32) Norrin/ β -katenin sinyal yoluna ait genlerde (LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP) patojenik veya muhtemel patojenik (P/LP) mutasyon saptanmıştır. Bu oran, Çin ve Avrupa merkezli çalışmalarda bildirilen mutasyon oranlarıyla benzerlik göstermektedir.

EyeGENE kohortunda en sık mutasyon saptanan gen LRP5 (%46,2) olurken, onu FZD4 (%23,1), TSPAN12 (%17,3) ve NDP (%13,4) izlemiştir. İlginç şekilde, TSPAN12 mutasyonu taşıyan hastalarda retina dekolmanı görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur ($p=0,017$). Aynı zamanda bu grup, hastalığın iki gözde simetrik seyretme ihtimalinin en yüksek olduğu gruptur. Çalışma ayrıca 18 yeni varyantın tanımlanmasıyla AEVR genetik spektrumuna önemli katkı sağlamıştır (Tablo).²⁸

Yazarlar, protein-truncating mutasyonlar (örn. nonsense, frameshift) ile retina dekolmanı arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu ve bu mutasyonların daha ağır fenotipe neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, aynı genetik varyantı taşıyan bireylerde gözlenen fenotipik farklılıklar, genetik dışı faktörlerin (epigenetik mekanizmalar, çevresel etmenler) AEVR'in klinik prezantasyonunu etkileyebileceğini desteklemektedir. Bu bulgular, AEVR yönetiminde yalnızca genetik analizlere değil; kapsamlı klinik takibe de ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.²⁸

Tablo: FEVR'de yeni varyantlar (eyeGENE 2025)²⁸

Gen	Nükleotid değişikliği	Protein değişikliği	Varyant tipi	Etkilenen bölge	ACMG sınıfı
LRP5	c.292G>A	p.Ala98Thr	Missense	β-propeller 1	VUS
LRP5	c.527T>C	p.Ile176Thr	Missense	β-propeller 1	VUS
LRP5	c.1169C>G	p.Thr390Arg	Missense	β-propeller 2	LP
LRP5	c.1879T>C	p.Cys627Arg	Missense	EGF-like domain	VUS
LRP5	c.2335G>A	p.Glu779Lys	Missense	β-propeller 3	VUS
LRP5	c.3220G>T	p.Val1074Phe	Missense	β-propeller 4	VUS
FZD4	c.504delC	p.Leu169Tyrfs*26	Frameshift	Extracellular loop	LP
FZD4	c.617dup	p.Tyr206Leufs*1	Frameshift	CRD	LP
FZD4	c.1501delC	p.Leu501Phefs*12	Frameshift	C-terminal motif	LP
FZD4	c.286-1G>A	N/A	Splicing	CRD	LP
FZD4	c.538G>T	p.Glu180*	Nonsense	CRD	LP
FZD4	c.976A>C	p.Thr326Pro	Missense	Transmembrane domain	VUS
TSPAN12	c.251_252insGGATGTTAGGATATTGT	p.Thr85Aspfs*6	Frameshift	Intracellular loop	LP
TSPAN12	c.420_428del	p.Leu140_Tyr143delinsPhe	In-frame deletion	EC loop 2	VUS
TSPAN12	c.568T>C	p.Ser190Pro	Missense	EC loop 2	VUS
TSPAN12	c.845G>T	p.Ser282Ile	Missense	C-terminal	VUS
NDP	c.259C>T	p.Gln87*	Nonsense	Norrin dimer interface	LP
NDP	c.329G>C	p.Cys110Ser	Missense	Cystine-knot domain	LP

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) sınıflandırmasına göre:

LP (Likely Pathogenic): Muhtemelen hastalıkla ilişkilidir. Literatür, in silico analizler veya ailevi veriler ile desteklenen varyantlardır. Klinik yorumlamada dikkate alınır.

VUS (Variant of Uncertain Significance): Klinik önemi belirsiz varyant. Mevcut verilerle hastalıkla ilişkili olup olmadığı net olarak belirlenememektedir. İzlem gerektirir ancak tek başına klinik karar için yeterli değildir.

Sonuç

AEVR, genetik heterojenitesi ve değişken klinik bulgularıyla tanımlanan karmaşık bir retinal vasküler hastalıktır. LRP5, FZD4, TSPAN12 ve NDP gibi anahtar genlerdeki mutasyonların, hastalığın fenotipik şiddetinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle NDP ve FZD4 mutasyonları, daha ağır klinik tablolara yol açarken; TSPAN12 mutasyonları görece daha hafif fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hastalık şiddetinde görülen değişkenlik, değişken penetrans ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. AEVR'in genetik temelini henüz tam olarak aydınlatılamamış olması, yeni genetik varyantların ve patogeneze yollarının araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Günümüzde yapılan geniş ölçekli genetik çalışmalar ve hayvan modelleri, bu hastalığın moleküler mekanizmalarına dair önemli ipuçları sunmaktadır. Özellikle Norrin/β-katenin sinyal yolundaki bozulmalar, AEVR'in klinik görünümünü belirlemede temel bir rol oynamaktadır. Genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılması, erken tanı, prognoz tahmini ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Gelecekte yapılacak geniş örneklemli, çok merkezli ve ileri genetik teknikleri içeren çalışmalarla AEVR'in genetik haritasının daha da netleşmesi beklenmektedir. Genotiplemenin günlük klinik uygulamalara entegrasyonu,

AEVR hastalarında erken müdahale fırsatlarını artırabilir. Bu doğrultuda, klinik ve genetik verilerin entegre edilmesi, AEVR hastalarının yönetiminde yeni ufuklar açacaktır.

Kaynaklar

- 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. doi:10.1016/j.exer.2020.107941
- Li JK, Li Y, Zhang X, et al. Spectrum of variants in 389 Chinese probands with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5368-5381. doi:10.1167/iovs.17-23541
- Tang M, Ding X, Li J, et al. Novel mutations in FZD4 and phenotype-genotype correlation in Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol Vis.* 2016;22:917-932.
- Wang Z, Chen C, Sun L, et al. Symmetry of folds in FEVR: a genotype-phenotype correlation study. *Exp Eye Res.* 2019;186:107720. doi:10.1016/j.exer.2019.107720
- Huang L, Lu J, Zhang L, et al. Whole-gene deletions of FZD4 cause familial exudative vitreoretinopathy. *Genes (Basel).* 2021;12(7):980. doi:10.3390/genes12070980
- Wang X, Chen J, Xiong H, Yu X. Genotype-phenotype associations in familial exudative vitreoretinopathy: a systematic review and meta-analysis on more than 3200 individuals. *PLoS One.* 2022;17(7):e0271326. doi:10.1371/journal.pone.0271326
- Flores Pimentel MA, De la Huerta I, Duncan JL, Slavotinek AM, Moore AT, de Alba Campomanes AG. Phenotypic heterogeneity in a family with X-linked familial exudative vitreoretinopathy with prevention of visual loss in an affected male child with laser treatment in infancy. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(3):324-329. doi:10.1097/ICB.0000000000000796

8. Omoto S, Hayashi T, Kitahara K, Takeuchi T, Ueoka Y. Autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy in two Japanese families with FZD4 mutations (H69Y and C181R). *Ophthalmic Genet.* 2004; 25(2):81-90. doi:10.1080/13816810490514270
9. Shurygina MF, Simonett JM, Parker MA, et al. Genotype phenotype correlation and variability in microcephaly associated with chorioretinopathy or familial exudative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(13):2. doi:10.1167/iops.61.13.2
10. Kondo H. Complex genetics of familial exudative vitreoretinopathy and related pediatric retinal detachments. *Taiwan J Ophthalmol.* 2015; 5(2):56-62. doi:10.1016/j.tjo.2015.04.002
11. Lin Y, Gao H, Chen C, et al. Clinical and next-generation sequencing findings in a Chinese family exhibiting severe familial exudative vitreoretinopathy. *Int J Mol Med.* 2018;41(2):773-782. doi:10.3892/ijmm.2017.3308
12. Wang S, Zhang X, Hu Y, et al. Clinical and genetical features of probands and affected family members with familial exudative vitreoretinopathy in a large Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105(1):83-86. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315598
13. Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K, Kondo H. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat.* 2005;26(2):104-112. doi:10.1002/humu.20191
14. Luhmann UF, Lin J, Acar N, et al. Role of the Norrie disease pseudoglioma gene in sprouting angiogenesis during development of the retinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3372-3382. doi:10.1167/iops.05-0174
15. Ngo MH, Borowska-Fielding J, Heathcote G, et al. Fzd4 haploinsufficiency delays retinal revascularization in the mouse model of oxygen induced retinopathy. *PLoS One.* 2016;11(8):e0158320. doi:10.1371/journal.pone.0158320
16. Xia CH, Liu H, Cheung D, et al. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LPR5 mutations. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(11):1605-1612. doi:10.1093/hmg/ddn047
17. Junge HJ, Yang S, Burton JB, et al. TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin- but not Wnt-induced FZD4/beta-catenin signaling. *Cell.* 2009;139(2):299-311. doi:10.1016/j.cell.2009.07.048
18. Han S, Sun J, Yang L, Qi M. Role of NDP- and FZD4-Related novel mutations identified in patients with FEVR in norrin/beta-catenin signaling pathway. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7681926. doi:10.1155/2020/7681926
19. Tian T, Chen C, Zhang X, Zhang Q, Zhao P. Clinical and genetic features of familial exudative vitreoretinopathy with only-unilateral abnormalities in a Chinese cohort. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(9):1054-1058. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.1493
20. Chang HH, Wang AG, Niu DM, Chen YR, Weng CC. Unveiling novel LRP5 pathogenic variant in familial exudative vitreoretinopathy: Diverse phenotypic expressions in a mother-daughter duo. *Eur J Ophthalmol.* 2024;34(5):NP8-NP12. doi:10.1177/11206721241254129
21. Jiang Z, Wang P. Novel exon 7 deletions in TSPAN12 in a three-generation FEVR family: a case report and literature review. *Genes (Basel).* 2023;14(3):587. doi:10.3390/genes14030587
22. Coussa RG, Zhao Y, DeBenedictis MJ, Babiuch A, Sears J, Traboulsi EI. Novel mutation in CTNBN1 causes familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) and microcephaly: case report and review of the literature. *Ophthalmic Genet.* 2020;41(1):63-68. doi:10.1080/13816810.2020.1723118
23. Sahinoglu Keskek N, Akkoyun I, Temiz A, Kutuk O. Hedgehog signal defect leading to familial exudative vitreoretinopathy-like disease and gastrointestinal malformation. *Turk J Ophthalmol.* 2022;52(3):174-178. doi:10.4274/tjo.galenos.2021.72929
24. Lopez-Canizares A, Lazzarini TA, Mendoza C, Berrocal AM. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) in a child with novel microarray-defined deletion of 11q14 previously diagnosed as retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmic Genet.* 2023;44(3):313-317. doi:10.1080/13816810.2022.2116648
25. Xiao H, Tong Y, Zhu Y, Peng M. Familial exudative vitreoretinopathy-related disease-causing genes and norrin/beta-catenin signal pathway: structure, function, and mutation spectrums. *J Ophthalmol.* 2019;2019:5782536. doi:10.1155/2019/5782536
26. Redden LD, Iaboni DSM, van der Ende S, et al. Multimodal imaging of white preretinal lesions in atypical familial exudative vitreoretinopathy: case report and literature review. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024;34:102051. doi:10.1016/j.ajoc.2024.102051
27. Requejo Figueroa GA, Morgan DJ, Jardine GJ, Young MP, Hwang ES. Utility of fluorescein angiography for early detection of familial exudative vitreoretinopathy in neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects due to CTNBN1 variants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2025;62(3):166-172. doi:10.3928/01913913-20241122-01
28. Yaylacioglu Tuncay F, Reeves MJ, Yousaf S, et al. Genotype-phenotype spectrum of eyeGENE patients with familial exudative vitreoretinopathy: novel variants in norrin/beta-catenin signaling pathway genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025;66(2):9. doi:10.1167/iops.66.2.9



Op. Dr. Abdullah AĞIN

1987 yılında Bursa'da doğmuştur. 2005 yılında Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi'nden mezun olmuştur. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında tıp doktoru olarak mezun olmuş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasını tamamlayarak 2017 yılında göz hastalıkları uzmanı unvanını almıştır. Uzmanlık sonrası yurtdışı eğitimlerini Massachusetts Eye and Ear Infirmary- Harvard Üniversitesi (ABD), Instituto de Microcirugía Ocular Barselona (İspanya) ve Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi (Almanya) gibi merkezlerde retina alanında gerçekleştirmiştir. Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina Birimi'nde görev yapmaktadır. European Society of Retina Specialists (EURETINA) ve Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) üyesidir. Ayrıca European Board of Ophthalmology Fellow (FEBO) unvanına sahiptir. Başlıca çalışma alanları vitreoretinal cerrahi ve medikal retina alanındadır.