

# Tổng quan về bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết có tính chất gia đình

Dương Thu Trang<sup>1,2</sup>, Nguyễn Minh Phú<sup>3</sup>, Phạm Minh Châu<sup>3</sup>, Đỗ Mạnh Hưng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hải Hà<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Bệnh viện Mắt Trung ương, 85 Bà Triệu, phường Nguyễn Du, quận Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 27/8/2021; ngày chuyển phản biện 1/9/2021; ngày nhận phản biện 20/9/2021; ngày chấp nhận đăng 24/9/2021

## Tóm tắt:

Bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết có tính chất gia đình (Familial exudative vitreoretinopathy - FEVR) là một rối loạn di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi sự phát triển bất thường của mạch máu võng mạc. Đặc điểm điển hình của mắt bị bệnh là vùng vô mạch ở võng mạc chu biên, tùy vào mức độ nghiêm trọng có thể dẫn đến các biến chứng đe dọa thị lực. Những tổn thương nhãn cầu của FEVR tương tự như bệnh võng mạc do sinh non, tuy nhiên hầu hết bệnh nhân FEVR đều sinh đủ tháng. Cho đến nay, nhiều gen đã được xác định có đột biến gây bệnh FEVR, với các kiểu di truyền như: gen trội/lặn trên nhiễm sắc thể (NST) thường và gen lặn liên kết NST X. Những khiếm khuyết trong con đường tín hiệu Norrin/Frizzled4 được cho là có liên quan đến bệnh FEVR. Chụp mạch huỳnh quang là một phương pháp quan trọng trong việc chẩn đoán FEVR, giúp phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và những thành viên gia đình không có triệu chứng. Hiện nay, việc điều trị FEVR tập trung vào ngăn chặn sự tiến triển của bệnh, trong đó có sử dụng laser quang đông trên những vùng võng mạc vô mạch để điều trị tân mạch và xuất tiết, can thiệp phẫu thuật đối với bệnh nhân tiến triển nặng hơn kèm với bong võng mạc.

**Từ khóa:** bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết có tính chất gia đình (FEVR), di truyền, võng mạc vô mạch.

**Chỉ số phân loại:** 3.1

## 1. Mở đầu

Bệnh FEVR là một rối loạn di truyền đặc trưng bởi sự phát triển bất thường của mạch máu võng mạc, dẫn đến sự hình thành mạch máu võng mạc chu biên không hoàn chỉnh và kém biệt hóa. Bệnh này được báo cáo lần đầu bởi Criswick và Schepens vào năm 1969 [1]. Phần lớn bệnh nhân FEVR có mạch máu võng mạc chu biên không hoàn chỉnh, tuy nhiên biểu hiện bệnh khác nhau đáng kể giữa các bệnh nhân và ngay cả giữa các thành viên trong cùng một gia đình. Bệnh có thể biểu hiện ra ở bất cứ độ tuổi nào, nhưng nếu bệnh biểu hiện sớm ở giai đoạn trẻ em hoặc thanh thiếu niên thì sẽ có tiên lượng kém hơn so với giai đoạn trưởng thành.

FEVR là một bệnh di truyền hiếm gặp với tỷ lệ mắc bệnh vẫn chưa xác định được cho đến nay. Tỷ lệ số ca bệnh giữa nam và nữ không có sự khác biệt. Có 3 kiểu di truyền của FEVR đã được xác định, bao gồm: di truyền lặn liên kết NST X, di truyền trội trên NST thường và lặn trên NST thường. Ngoài ra, bệnh cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử gia đình.

## 2. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh FEVR có thể biểu hiện ra ở bất cứ độ tuổi nào, tuy nhiên phổ biến nhất là ở thời kỳ thơ ấu. Đặc biệt, nếu bệnh khởi phát ở giai đoạn trẻ sơ sinh thì tiên lượng sẽ rất kém [2]. Những bệnh nhân khởi phát muộn có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên bệnh vẫn có thể diễn tiến với biến chứng không lường trước được. Sự tiến triển của bệnh thường diễn ra nhanh nhất ở giai đoạn trẻ em và thanh thiếu niên, hiếm khi xảy ra sau tuổi 20 [2].

Một đặc điểm quan trọng của bệnh FEVR là hầu hết các mắt bị bệnh đều có vùng võng mạc vô mạch (hình 1). Vùng vô mạch thường được quan sát thấy ở võng mạc chu biên phía thái dương và có dạng hình chữ V. Ở những trường hợp bệnh nhẹ, vùng võng mạc vô mạch nhỏ không gây triệu chứng và chỉ có thể phát hiện bằng phương pháp chụp mạch huỳnh quang. Ở những trường hợp bệnh mức độ trung bình và nặng, xuất hiện tân mạch và gờ xơ giữa vùng võng mạc có mạch máu và vùng vô mạch, gây co kéo mạch máu võng mạc và vùng võng mạc hoàng điểm (hình 2) [3, 4]. Ở những

\*Tác giả liên hệ: Email: nguyenhaiha@igr.ac.vn

# Familial exudative vitreoretinopathy: An overview

Thu Trang Duong<sup>1,2</sup>, Minh Phu Nguyen<sup>3</sup>,  
Minh Chau Pham<sup>3</sup>, Manh Hung Do<sup>1,2</sup>, Hai Ha Nguyen<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate University of Science and Technology, VAST,  
18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Institute of Genome Research, VAST,  
18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>Vietnam National Eye Hospital,  
85 Ba Trieu Street, Nguyen Du Ward, Hai Ba Trung District, Hanoi, Vietnam

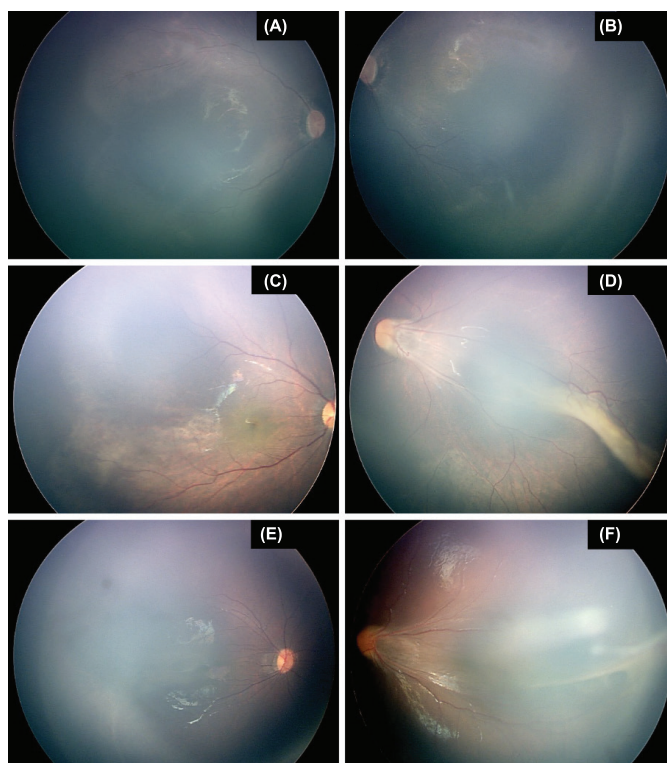
Received 27 August 2021; revised 20 September 2021; accepted 24 September 2021

## Abstract:

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare inherited disorder, characterised by the abnormal development of retinal blood vessels. FEVR is marked by an avascular peripheral retina, which may give rise to a range of sight-threatening complications depending on the severity of the disease. FEVR and retinopathy of prematurity almost share the same ocular manifestations, but most FEVR cases are full-term. To date, several pathogenic genes have been reported to be associated with FEVR whose inheritance pattern may be autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked. It has been proposed that defects in the *Norrin/ Frizzled4* signalling pathway play a role in the pathogenesis of FEVR. Fluorescein Angiography stands out as a standard approach for an accurate diagnosis, especially in early stages and asymptomatic cases. Regarding current treatments, laser coagulation of retinal avascular zones is a key for managing neovascularization and exudation, and surgical intervention is required in severe cases with progressive retinal detachment.

**Keywords:** familial exudative vitreoretinopathy (FEVR), genetics, retinal avascularity.

**Classification number:** 3.1

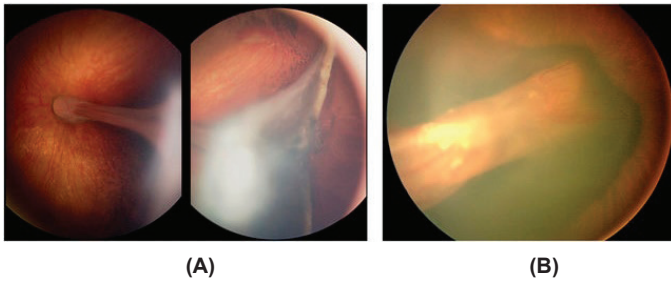


Hình 1. Vùng võng mạc vô mạch chu biên với sự phát triển mạch máu không hoàn chỉnh ở mắt phải (A) và trái (B) của một bé trai 4 tháng tuổi; vùng vô mạch chu biên với sự phát triển mạch máu không hoàn chỉnh ở mắt phải (C) và lệch vị trí hoàng điểm ở mắt trái (D) của một bé gái 4 tháng tuổi; màng xơ mạch ngoài võng mạc xuất hiện cùng với đường viền vô mạch thái dương ở mắt phải (E) và bong võng mạc ngoài hoàng điểm vùng võng mạc chu biên ở mắt trái (F) của một bé trai 20 tháng tuổi [5].

ca bệnh nặng, sự co kéo này có thể dẫn đến bong võng mạc và các nếp gấp võng mạc, đây là các biến chứng nguy hiểm vì gây giảm và mất thị lực (hình 3). Đặc điểm thường thấy ở bệnh nhân FEVR là sự bất cân xứng về tổn thương dịch kính võng mạc giữa hai mắt, thường một mắt có thể không có hoặc có biểu hiện nhẹ nhưng mắt còn lại tổn thương rất nặng.



Hình 2. Mạch máu võng mạc bị kéo do sự co lại của các mô xơ hóa võng mạc [4].



**Hình 3. Nếp gấp võng mạc hướng về phía vùng xơ hóa (A) và vùng vô mạch (B) [3].**

Theo đánh giá của D.F. Gilmour (2015) [3], bong võng mạc là biến chứng phổ biến của bệnh FEVR, với các hình thái như có vết rách, co kéo và bong thanh dịch võng mạc. Bong võng mạc do co kéo dẫn đến các nếp gấp võng mạc hướng tâm, là hình ảnh điển hình ở hình thái FEVR nặng (hình 3). Ngoài ra, các biểu hiện khác ở mắt có thể gặp bao gồm: xuất tiết võng mạc, xuất huyết dịch kính, hình thành màng trước võng mạc thứ phát, tách lớp võng mạc ở chu biên, tăng nhãn áp thứ phát, viêm màng bồ đào, u mao mạch võng mạc và tồn lưu mạch máu [3].

Các nhà khoa học đã xây dựng nên một số hệ thống phân loại khác nhau cho bệnh FEVR. Năm 1998, S.D. Pendergast và cs [6] đã đưa ra một hệ thống phân loại gồm 5 giai đoạn với mức độ nặng tăng dần của FEVR dựa vào các kết quả soi đáy mắt (bảng 1). Hệ thống phân loại này đưa ra sự mô tả bao quát nhất so với những sự phân loại trước đó. Giai đoạn 1 đặc trưng bởi vùng võng mạc vô mạch, thường là ở võng mạc chu biên phía thái dương. Ở giai đoạn 2, mắt bị bệnh có vùng vô mạch ở võng mạc chu biên và sự hình thành mạch ngoài võng mạc, không đi kèm với xuất tiết (2A) hoặc đi kèm với xuất tiết (2B). Giai đoạn 3 mô tả mắt bị bong võng mạc một phần không liên quan đến vùng hoàng điểm, trong khi đó giai đoạn 4 đề cập đến mắt bị bong võng mạc một phần có liên quan đến vùng hoàng điểm. Ở giai đoạn 3 và 4, biểu hiện mắt đều được chia thành 2 nhóm nhỏ là chủ yếu xuất tiết (3A và 4A) và co kéo (3B và 4B). Bong võng mạc được đánh giá là chủ yếu do co kéo nếu có những đặc điểm sau: các lớp màng dịch kính - võng mạc hoặc khối xơ bám vào thể thủy tinh hoặc dịch kính phía trước, bề lõm võng mạc, không có nhiều xuất tiết hoặc xuất huyết dưới võng mạc, các mạch máu bị kéo với mức độ đáng kể và lệch vị trí hoàng điểm. Trái lại, bong võng mạc được đánh giá là do xuất tiết trong trường hợp có một lượng đáng kể chất lỏng và xuất tiết tích tụ dưới võng mạc, bong võng mạc xuất tiết có cấu trúc lồi hơn. Giai đoạn 5 mô tả mắt bị bong võng mạc hoàn toàn với dạng phễu mở (5A) hoặc đóng (5B). Tuy nhiên, sự phân loại này không đại diện cho sự tiến triển của bệnh FEVR và bệnh nhân FEVR có thể không phải trải qua lần lượt từng giai đoạn như vậy.

**Bảng 1. Các giai đoạn lâm sàng của bệnh FEVR.**

| Giai đoạn của bệnh | Đặc điểm lâm sàng                                                            |                                                                              |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Được đề xuất năm 1998                                                        | Được sửa đổi năm 2014                                                        |
| 1                  | Vùng vô mạch ở võng mạc chu biên, không có sự hình thành mạch ngoài võng mạc | Vùng vô mạch ở võng mạc chu biên hoặc các mạch máu bất thường trong võng mạc |
| 1A                 |                                                                              | Không có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                        |
| 1B                 |                                                                              | Có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                              |
| 2                  | Vùng vô mạch ở võng mạc chu biên, có sự hình thành mạch ngoài võng mạc       | Vùng vô mạch ở võng mạc chu biên, có sự hình thành mạch ngoài võng mạc       |
| 2A                 | Không có xuất tiết                                                           | Không có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                        |
| 2B                 | Có xuất tiết                                                                 | Có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                              |
| 3                  | Bong võng mạc ngoài vùng hoàng điểm                                          | Bong võng mạc ngoài vùng hoàng điểm                                          |
| 3A                 | Chủ yếu xuất tiết                                                            | Không có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                        |
| 3B                 | Chủ yếu co kéo                                                               | Có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                              |
| 4                  | Bong một phần võng mạc có liên quan vùng hoàng điểm                          | Bong một phần võng mạc có liên quan vùng hoàng điểm                          |
| 4A                 | Chủ yếu xuất tiết                                                            | Không có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                        |
| 4B                 | Chủ yếu co kéo                                                               | Có xuất tiết hoặc rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang                              |
| 5                  | Bong võng mạc hoàn toàn                                                      | Bong võng mạc hoàn toàn                                                      |
| 5A                 | Dạng phễu mở                                                                 | Dạng phễu mở                                                                 |
| 5B                 | Dạng phễu đóng                                                               | Dạng phễu đóng                                                               |

Năm 2014, A.H. Kashani và cs (2014a) [7] đã đề xuất một số sửa đổi trong hệ thống phân loại lâm sàng dựa trên các đặc điểm chụp mạch huỳnh quang. Họ đã lưu ý sự rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang trong chụp mạch khi không có xuất tiết chính là dấu hiệu báo trước cho giai đoạn xuất tiết của bệnh. Ngoài ra, việc phát hiện rò rỉ thuốc nhuộm huỳnh quang trong chụp mạch rất quan trọng đối với việc điều trị bệnh kịp thời. Vì những lý do này, họ đã sửa đổi và bổ sung đặc điểm rò rỉ trong chụp mạch vào hệ thống phân loại (bảng 1). Bên cạnh đó, họ cũng bổ sung thêm đặc điểm mạch máu bất thường vào giai đoạn 1 của bệnh, không đi kèm (1A) hoặc có đi kèm (1B) rò rỉ trong chụp mạch.

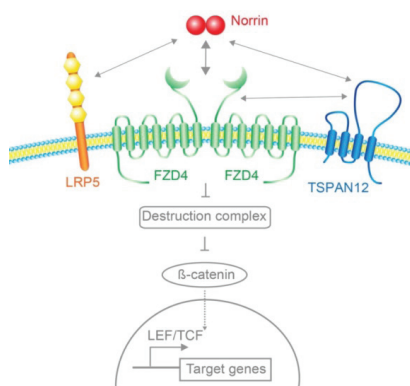
Ngoài các đặc điểm ở mắt, sự suy giảm khối lượng xương có thể xảy ra ở một số bệnh nhân FEVR có đột biến trên gen *LRP5*. Hiện tượng giảm thính lực tiến triển và thiếu năng trí tuệ xuất hiện ở những bệnh nhân có biến đổi nghiêm trọng trên gen *NDP*. Bên cạnh đó, tật đầu nhỏ cũng được tìm thấy ở các ca bệnh FEVR [8-11].

### 3. Sinh bệnh học và các biến đổi di truyền gây bệnh

Cho đến nay, có ít nhất 12 gen đã được báo cáo là có liên quan đến FEVR, bao gồm: Frizzled-4 (*FZD4*), Low-density lipoprotein receptor related protein-5 (*LRP5*), Norrie disease pseudoglioma (*NDP*), Tetraspanin-12 (*TSPAN12*), Zinc finger protein-408 (*ZNF408*), Kinesin family member 11 (*KIF11*), Cadherin-associated protein, beta (*CTNBN1*), Jagged 1 (*JAG1*), RCC1 và BTB domain containing protein 1 (*RCBTB1*), Atonal bHLH transcription factor 7 (*ATOH7*),

Dedicator of Cytokinesis 6 (*DOCK6*) và RHO GTPase-activating protein 31 (*ARHGAP31*). Hầu hết các gen được cho là có đột biến gây bệnh đã được xác định có liên quan đến một trong số các dạng di truyền đã được nhắc đến ở trên là: di truyền dạng trội trên NST thường: *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, *ZNF408*, *KIF11*, *CTNNB1*, *JAG1*, *ARHGAP31*; di truyền dạng lặn trên NST thường: *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, *RCBTB1*, *ATOX1*, *DOCK6*; di truyền dạng lặn liên kết NST X: *NDP*.

Trong số những gen nêu trên, có 4 gen (*FZD4*, *NDP*, *LRP5* và *TSPAN12*) mã hóa các protein tương tác với nhau trong con đường truyền tín hiệu Wnt (Wnt signaling) - con đường sinh học được xác định có liên quan đến FEVR. Con đường tín hiệu Norrin/Frizzled-4 (*FZD4*) hay Norrin/ $\beta$ -catenin là một trong những con đường Wnt và trực tiếp liên quan đến quá trình phát triển của mạch máu trong võng mạc. Vai trò của con đường này là điều hòa sự hình thành và phát triển bình thường của mạch máu võng mạc, hoạt động này có liên quan đến sự kích hoạt *FZD4*, *LRP5* và *TSPAN12* (các protein được mã hóa bởi các gen lặn là *FZD4*, *LRP5* và *TSPAN12*). Cụ thể, Norrin (protein mã hóa bởi gen *NDP*) có chức năng như một phối tử liên kết với thụ thể *FZD4* trên tế bào nội mô võng mạc và bằng cách đó, tín hiệu Wnt được kích hoạt (hình 4). *LRP5* là một đồng thụ thể Wnt, còn *TSPAN12* được cho rằng có vai trò giúp ổn định phức hợp Norrin/*FZD4* và làm tăng khả năng chọn lọc phối tử của thụ thể *FZD4* [12].



**Hình 4. Con đường tín hiệu Norrin/Frizzled-4 tại tế bào nội mô võng mạc** [13]. Sự liên kết của yếu tố tăng trưởng Norrin với thụ thể *FZD4* trên màng tế bào kết hợp với đồng thụ thể *LRP5* và protein *TSPAN12* dẫn đến việc kích hoạt tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin. Phức hợp phân giải  $\beta$ -catenin bị bất hoạt, dẫn đến sự ổn định và di chuyển của  $\beta$ -catenin vào trong nhân, nơi nó tương tác với yếu tố phiên mã Tcf/Lef, từ đó kích hoạt quá trình phiên mã của các gen mục tiêu.

*CTNNB1* ( $\beta$ -catenin) là một protein trong tế bào chất và có vai trò quan trọng trong quá trình phiên mã của gen.  $\beta$ -catenin thực hiện chức năng này thông qua việc đi vào nhân tế bào và tương tác với protein Tcf/Lef. Protein này sau đó sẽ chuyển từ dạng chất kìm hãm phiên mã sang dạng chất

kích hoạt phiên mã, nhờ đó kích hoạt quá trình biểu hiện các gen mục tiêu của Tcf [14, 15]. Sự biểu hiện của các gen mục tiêu này sẽ điều chỉnh sự tăng sinh và biệt hóa của các tế bào trong các mô cụ thể. Protein  $\beta$ -catenin chỉ có thể thực hiện được nhiệm vụ này khi nó được bảo vệ khỏi quá trình phosphoryl hóa và tiêu hủy bởi proteasome, điều này chính là nhờ con đường tín hiệu Wnt. Khi các thụ thể *FZD4* và *LRP5* được kích hoạt, con đường Wnt sẽ được kích hoạt và các tín hiệu được gửi đi để ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa  $\beta$ -catenin, do vậy giúp ổn định mức  $\beta$ -catenin trong tế bào chất [14, 15].

Đột biến xảy ra ở những gen ảnh hưởng đến tín hiệu Wnt có thể dẫn đến một số bệnh lý dịch kính ở trẻ em, chẳng hạn như FEVR, Norrie và hội chứng osteoporosis - pseudoglioma (một hội chứng đặc trưng bởi tình trạng loãng xương và mất thị lực).

Protein *RCBTB1* (mặc dù chưa rõ vai trò cụ thể) cũng được cho là có tham gia vào con đường tín hiệu Norrin/ $\beta$ -catenin thông qua việc điều hòa mức  $\beta$ -catenin tích tụ trong nhân tế bào [16]. Các đột biến dị hợp trên gen *KIF11* cũng là một nguyên nhân phổ biến gây bệnh FEVR dạng di truyền trội trên NST thường [11]. Ngoài các vấn đề mắt, những bệnh nhân mang đột biến gen *KIF11* có thể mắc thêm các tình trạng khác, bao gồm tật đầu nhỏ, phù bạch huyết hoặc thiếu năng trí tuệ [11]. Gần đây đã có bằng chứng cho thấy, protein *KIF11* biểu hiện và khu trú ở các tế bào cảm thụ ánh sáng ở võng mạc [17]. Một số gen khác cũng dần được phát hiện có đột biến liên quan đến bệnh FEVR, trong đó, Tao và cs (2021) [18] đã tìm thấy các đột biến ở 2 gen gây hội chứng Adams-Oliver gồm *DOCK6* và *ARHGAP31* ở 2 bệnh nhân có biểu hiện FEVR và tật đầu nhỏ.

## 4. Phương pháp chẩn đoán và điều trị

### 4.1. Chẩn đoán trên lâm sàng

**Soi đáy mắt bằng máy soi đáy mắt gián tiếp dưới gây mê toàn thân:** Phương pháp này giúp thu được hình ảnh vùng vô mạch nhỏ ở võng mạc chu biên. Nếu bệnh mức độ trung bình và nặng sẽ xuất hiện tân mạch và gờ xơ giữa vùng võng mạc có mạch máu và vùng vô mạch, gây co kéo mạch máu võng mạc và vùng võng mạc hoàng điểm. Nếu nặng hơn sẽ có co kéo võng mạc, có thể dẫn đến bong võng mạc và các nếp gấp võng mạc.

**Siêu âm B nhãn cầu:** Tùy từng mức độ biểu hiện bệnh, có thể có hình ảnh dải tăng sinh kéo từ đĩa thị ra phía trước kèm bong võng mạc (khi bệnh ở giai đoạn 4 và 5), tuy nhiên khó quan sát được chi tiết võng mạc.

**Chụp mạch huỳnh quang:** Đây là một phương pháp quan trọng để chẩn đoán, phân giai đoạn và theo dõi tiến triển

bệnh FEVR, đồng thời có tác động lớn đến việc điều trị bệnh. Chụp mạch máu võng mạc huỳnh quang phổ rộng có thể phát hiện được nhiều bất thường trong mạch máu, ngay cả ở những thành viên gia đình không triệu chứng [7, 19]. Một số phương pháp có thể sử dụng kết hợp bao gồm chụp cắt lớp quang học (OCT) hoặc phân tích mô bệnh học. Ngoài ra, gần đây phương pháp soi đáy mắt bằng quét laser trường rộng (Ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy) cũng được báo cáo là một công cụ hỗ trợ phát hiện sớm và đánh giá lâm sàng giai đoạn đầu ở những thành viên gia đình không triệu chứng [20]. Ngoài ra, những bệnh nhân dương tính với đột biến gen *LRP5* cần được chụp DEXA để kiểm tra mật độ khoáng của xương.

**Chẩn đoán phân biệt:** Thông tin tiền sử gia đình có người bị giảm hoặc mất thị lực sẽ rất hữu ích để xác định nguy cơ mắc FEVR. Tuy nhiên, có nhiều trường hợp không có tiền sử gia đình, điều này là do người bệnh FEVR không có triệu chứng, hoặc có triệu chứng nhưng chưa đi khám cũng như chưa được chẩn đoán chính xác. Bên cạnh đó, nếu bệnh nhân mang đột biến *de novo* thì việc khai thác tiền sử gia đình sẽ không hỗ trợ được việc chẩn đoán. Bệnh FEVR có nhiều đặc điểm nhân cầu tương tự với một số bệnh dịch kính - võng mạc khác, nhất là bệnh võng mạc ở trẻ sinh non. Tuy nhiên, trẻ mắc bệnh FEVR được sinh đủ tháng và không sử dụng liệu pháp ôxy thì các tổn thương nhân cầu tiến triển chậm.

Di chứng của tân mạch võng mạc là mối đe dọa nguy hiểm đối với thị lực, cho nên chẩn đoán và điều trị bệnh sớm là rất cần thiết. Các thành viên trong gia đình của bệnh nhân FEVR cũng cần được khuyến khích khám sàng lọc bệnh. Đặc biệt, đối với những thành viên đang trong độ tuổi sinh đẻ, sàng lọc còn giúp ích cho việc tư vấn di truyền, để những đứa trẻ sinh ra tránh được nguy cơ mắc bệnh. Nghiên cứu của A.H. Kashani và cs (2014b) [19] đã cho thấy, tỷ lệ đáng chú ý những thành viên gia đình của bệnh nhân FEVR không có triệu chứng có thể mắc bệnh ở một mức độ nào đó. Cụ thể, trong số 57 người không có triệu chứng, có 58% số ca khi kiểm tra có biểu hiện lâm sàng ở giai đoạn 1 hoặc 2 và 21% ở giai đoạn 3, 4 hoặc 5.

#### 4.2. Chẩn đoán di truyền

Xét nghiệm gen rất hữu ích cho việc chẩn đoán đúng bệnh trong những trường hợp đặc điểm lâm sàng không rõ ràng, chẳng hạn như để phân biệt với các bệnh lý dịch kính - võng mạc khác có điểm tương đồng với FEVR như: Norrie, tồn lưu dịch kính nguyên thủy, rối loạn sắc tố da dầm dề và võng mạc do sinh non.

Để xác định đột biến gen gây bệnh FEVR, người ta thường kết hợp giải trình tự gen nhằm phát hiện các đột

biến gen loại nhỏ với lai phân tử hoặc khuếch đại gen (PCR) để phát hiện các thay đổi DNA lớn. Nhìn chung, giải trình tự Sanger cho từng gen đơn và giải trình tự toàn bộ hệ gen mã hóa (Whole exome sequencing - WES) là 2 phương pháp được sử dụng rộng rãi hơn cả. Hệ gen mã hóa của người chiếm chưa đến 2% bộ gen, nhưng lại chứa khoảng 85% các biến thể liên quan đến các bệnh do đột biến gen đã biết. Vì vậy, phương pháp WES có ưu điểm là giảm chi phí và công phân tích so với phương pháp giải trình tự toàn bộ gen (Whole genome sequencing - WGS). Ngoài ra, giải trình tự bộ gen đích (Gene panel), tập trung vào phân tích các vùng gen mục tiêu có liên quan tới bệnh đã biết cũng được sử dụng tương đối phổ biến. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là các biến thể quan trọng bên ngoài các vùng được nhắm mục tiêu có thể không được phát hiện. Đối với các biến đổi DNA lớn như các đột biến mất và lặp đoạn gen, có thể sử dụng các phương pháp như PCR, Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) hoặc lai array-CGH. Các đột biến gen gây bệnh FEVR và phương pháp phát hiện tương ứng được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2. Đột biến gen gây bệnh đã được phát hiện ở bệnh nhân FEVR.**

| Tên gen         | Kiểu di truyền               | Đột biến                                                                                | Phương pháp phát hiện                   | Tham khảo |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|
| <i>FZD4</i>     | Di truyền trội               | c.1501_1502, c.662_663insA, c.1507_1508del                                              | Targeted NGS                            | [21]      |
|                 |                              | c.313A>G, c.1282_1285del                                                                | Sanger sequencing                       | [16]      |
|                 |                              | Mất toàn bộ gen                                                                         | MLPA                                    | [22]      |
| <i>NDP</i>      | Di truyền lặn liên kết NST X | c.112C>T, c.112C>T, c.362G>A, c.196G>T, c.393C>A                                        | Targeted NGS                            | [21]      |
| <i>LRP5</i>     | Di truyền trội               | c.2300del, c.2716_2719del, c.2737dupT, c.2635C>T, c.4087G>A, c.4517C>T                  | Targeted NGS                            | [21]      |
| <i>TSPAN12</i>  | Di truyền trội               | c.218_219insGCTCTT, c.419T>A, c.68T>G, c.361-1_361-5del, c.149p3A>G, c.302T>A, c.629T>G | Sanger sequencing                       | [23]      |
|                 |                              | c.308T>C, c.440C>A                                                                      | Targeted NGS                            | [21]      |
|                 |                              | Mất exon 4, hoặc mất toàn bộ gen                                                        | Semiquantitative multiplex PCR và ddPCR | [5]       |
| <i>ZNF408</i>   | Di truyền trội               | c.443G>A, p.R148Q                                                                       | Targeted NGS                            | [21]      |
| <i>KIF11</i>    | Di truyền trội               | c.1844_1846del, c.808G>T, c.2267p1G>A                                                   | Targeted NGS                            | [17]      |
|                 |                              | c.131_132dupAT, c.2230C>T, c.2863C>T, c.2952_2955del                                    | WES                                     | [11]      |
| <i>CTNNA1</i>   | Di truyền trội               | c.2142_2157dup, c.2128C>T, c.1434_1435insC                                              | WES                                     | [24]      |
| <i>JAG1</i>     | Di truyền trội               | c.413C>T, c.1415G>A, c.2884A>G                                                          | WES                                     | [25]      |
| <i>RCBTB1</i>   | Di truyền lặn                | c.1172+1G>A                                                                             | WES                                     | [16]      |
| <i>ATOH7</i>    | Di truyền lặn                | c.106_129del                                                                            | Sanger sequencing                       | [26]      |
| <i>DOCK6</i>    | Di truyền lặn                | c.3190_3191del                                                                          | WES                                     | [18]      |
| <i>ARHGAP31</i> | Di truyền trội               | c.3524G>A                                                                               | WES                                     | [18]      |

### 4.3. Điều trị

FEVR là một bệnh kéo dài suốt đời, có thể biến chuyển xấu và không đoán trước được, do đó bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên. Điều trị FEVR tập trung vào việc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh và điều trị các biến chứng có nguy cơ ảnh hưởng xấu đến thị lực.

Các phương pháp được áp dụng sẽ phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng của bệnh. Bệnh nhân ở giai đoạn 1 và 2 chủ yếu được điều trị bằng laser cho vùng võng mạc vô mạch, có thể phải điều trị bằng laser nhiều lần hoặc phối hợp với tiêm anti-VEGF khi có xuất tiết. Laser quang đông là phương pháp điều trị chính cho bệnh FEVR. Trong một số trường hợp, bệnh nhân có đặc điểm thường xuyên xuất tiết nhiều và tân mạch mạc dù đã điều trị bằng các liệu pháp tiêu chuẩn, thì anti-VEGF có thể được dùng như một phương pháp hỗ trợ giúp giảm tình trạng xuất tiết và tân mạch. Tuy nhiên, anti-VEGF có thể gây ra tác dụng phụ như làm cho tình trạng kéo võng mạc trở nên xấu hơn [27]. Vì vậy, tính an toàn của anti-VEGF trong chữa trị FEVR vẫn cần được nghiên cứu thêm. Ở giai đoạn 3, khi bong võng mạc xuất hiện, có thể kết hợp lạnh đông vùng vô mạch và tháo dịch dưới võng mạc. Phẫu thuật đặt đai củng mạc giúp làm giảm co kéo võng mạc. Ở giai đoạn 4 và 5, để điều trị bong võng mạc do co kéo, cần phẫu thuật cắt dịch kính, bóc màng xơ co kéo võng mạc, bóc màng trước võng mạc giúp trải phẳng võng mạc, nhất là vùng võng mạc hậu cực. Bệnh nhân ở giai đoạn 3, 4 và 5 thường có tiên lượng thị lực thấp.

### 5. Kết luận

FEVR là một bệnh dịch kính - võng mạc hiếm gặp, gây ảnh hưởng đến sự hình thành và phát triển mạch máu võng mạc. Người bệnh cần được kiểm tra lâm sàng kỹ để xác định rõ tình trạng bệnh, nhờ đó các phương pháp điều trị dịch kính - võng mạc được can thiệp phù hợp và kịp thời với mục đích ngăn chặn bệnh tiến triển, giúp bệnh nhân cải thiện, duy trì thị lực. Việc tìm hiểu về gen gây bệnh cũng rất được quan tâm vì nó không những tạo điều kiện thuận lợi cho tư vấn di truyền, mà mỗi gen mới và biến thể gen mới gây bệnh FEVR được xác định còn giúp làm tăng hiểu biết về các cơ chế phân tử gây bệnh. Ngoài ra, các nghiên cứu sâu hơn về phương pháp điều trị cũng rất cần được thực hiện trong tương lai để giúp nâng cao hiệu quả việc kiểm soát và điều trị bệnh.

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện bởi nguồn kinh phí từ đề tài “Nghiên cứu các biến thể gen liên quan đến bệnh võng mạc - dịch kính xuất tiết có tính chất gia đình ở người Việt Nam” (mã số đề tài GUST.STS.DT2020-SH06) do Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam quản lý. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] V.G. Criswick, C.L. Schepens (1969), “Familial exudative vitreoretinopathy”, *American Journal of Ophthalmology*, **68**(4), pp.578-594, DOI: 10.1016/0002-9394(69)91237-9.
- [2] W. Tasman, J.J. Augsburger, J.A. Shields, et al. (1981), “Familial exudative vitreoretinopathy”, *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **79**, pp.211-226.
- [3] D.F. Gilmour (2015), “Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies”, *Eye (London, England)*, **29**(1), pp.1-14, DOI: 10.1038/eye.2014.70.
- [4] The Retina Reference (2021), “Familial exudative vitreoretinopathy”, [retinareference.com/diseases/57137a898c28a9d5/](http://retinareference.com/diseases/57137a898c28a9d5/), accessed 18 June 2021.
- [5] S.H. Seo, M.J. Kim, S.W. Park, et al. (2016), “Large deletions of TSPAN12 cause familial exudative vitreoretinopathy (FEVR)”, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**(15), pp.6902-6908, DOI: 10.1167/iovs.16-20585.
- [6] S.D. Pendergast, M.T. Trese (1998), “Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management”, *Ophthalmology*, **105**(6), pp.1015-1023, DOI: 10.1016/S0161-6420(98)96002-X.
- [7] A.H. Kashani, K.T. Brown, E. Chang, et al. (2014a), “Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy”, *Ophthalmology*, **121**(11), pp.2220-2227, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.029.
- [8] R.G. Coussa, Y. Zhao, M.J. DeBenedictis, et al. (2020), “Novel mutation in CTNNB1 causes familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) and microcephaly: Case report and review of the literature”, *Ophthalmic Genetics*, **41**(1), pp.63-68, DOI: 10.1080/13816810.2020.1723118.
- [9] S. Hull, G. Arno, P. Ostergaard, et al. (2019), “Clinical and molecular characterization of familial exudative vitreoretinopathy associated with microcephaly”, *American Journal of Ophthalmology*, **207**, pp.87-98, DOI: 10.1016/j.ajo.2019.05.001.
- [10] D.W. Karjosukarso, F.P.M. Cremers, C.E. van Nouhuys, et al. (2018), “Detection and quantification of a KIF11 mosaicism in a subject presenting familial exudative vitreoretinopathy with microcephaly”, *European Journal of Human Genetics: EJHG*, **26**(12), pp.1819-1823, DOI: 10.1038/s41431-018-0243-y.
- [11] H. Hu, X. Xiao, S. Li, et al. (2016), “KIF11 mutations are a common cause of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy”, *The British Journal of Ophthalmology*, **100**(2), pp.278-283, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306878.
- [12] H.J. Junge, S. Yang, J.B. Burton, et al. (2009), “TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin- but not Wnt-induced FZD4/β-catenin signaling”, *Cell*, **139**(2), pp.299-311, DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.048.

- [13] M.B. Lai, C. Zhang, J. Shi, et al. (2017), "TSPAN12 is a norrin co-receptor that amplifies Frizzled4 ligand selectivity and signaling", *Cell Reports*, **19**(13), pp.2809-2822, DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.004.
- [14] S.M. Warden, C.M. Andreoli, S. Mukai (2007), "The Wnt signaling pathway in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease", *Seminars in Ophthalmology*, **22**(4), pp.211-217, DOI: 10.1080/08820530701745124.
- [15] H. Clevers (2006), "Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in development and disease", *Cell*, **127**(3), pp.469-480, DOI: 10.1016/j.cell.2006.10.018.
- [16] J.H. Wu, J.H. Liu, Y.C. Ko, et al. (2016), "Haploinsufficiency of RCBTB1 is associated with Coats disease and familial exudative vitreoretinopathy", *Human Molecular Genetics*, **25**(8), pp.1637-1647, DOI: 10.1093/hmg/ddw041.
- [17] J. Birtel, M. Gliem, E. Mangold, et al. (2017), "Novel insights into the phenotypical spectrum of KIF11-associated retinopathy, including a new form of retinal ciliopathy", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**(10), pp.3950-3959, DOI: 10.1167/iovs.17-21679.
- [18] Z. Tao, S. Bu, F. Lu (2021), "Two AOS genes attributed to familial exudative vitreoretinopathy with microcephaly: Two case reports", *Medicine*, **100**(9), DOI: 10.1097/MD.00000000000024633.
- [19] A.H. Kashani, D. Learned, E. Nudleman, et al. (2014), "High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy", *Ophthalmology*, **121**(1), pp.262-268, DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.010.
- [20] J. Lyu, Q. Zhang, S.Y. Wang, et al. (2017), "Ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy assists in the clinical detection and evaluation of asymptomatic early-stage familial exudative vitreoretinopathy", *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **255**(1), pp.39-47, DOI: 10.1007/s00417-016-3415-x.
- [21] J. Salvo, V. Lyubasyuk, M. Xu, et al. (2015), "Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**(3), pp.1937-1946, DOI: 10.1167/iovs.14-16065.
- [22] S.H. Seo, Y.S. Yu, S.W. Park, et al. (2015), "Molecular characterization of FZD4, LRP5, and TSPAN12 in familial exudative vitreoretinopathy", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**(9), pp.5143-5151, DOI: 10.1167/iovs.14-15680.
- [23] J.A. Poulter, M. Ali, D.F. Gilmour, et al. (2010), "Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy", *American Journal of Human Genetics*, **86**(2), pp.248-253, DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.012.
- [24] E.S. Panagiotou, C.S. Soriano, J.A. Poulter, et al. (2017), "Defects in the cell signaling mediator  $\beta$ -catenin cause the retinal vascular condition FEVR", *American Journal of Human Genetics*, **100**(6), pp.960-968, DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.05.001.
- [25] L. Zhang, X. Zhang, H. Xu, et al. (2020), "Exome sequencing revealed Notch ligand JAG1 as a novel candidate gene for familial exudative vitreoretinopathy", *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, **22**(1), pp.77-84, DOI: 10.1038/s41436-019-0571-5.
- [26] H. Kondo, I. Matsushita, T. Tahira, et al. (2016), "Mutations in ATOH7 gene in patients with nonsyndromic congenital retinal nonattachment and familial exudative vitreoretinopathy", *Ophthalmic Genetics*, **37**(4), pp.462-464, DOI: 10.3109/13816810.2015.1120316.
- [27] T. Yamane, T. Yokoi, Y. Nakayama, et al. (2014), "Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy", *American Journal of Ophthalmology*, **158**(5), pp.1049-1055, DOI: 10.1016/j.ajo.2014.08.009.