



Pakikoroid Neovaskülopatinin Eşlik Ettiği Bir Best Hastalığı Olgusu

A Case of Best Disease Accompanied by Pachychoroid Neovasculopathy

® Figen Batioğlu*, ® Özge Yanık*, ® Sibel Demirel*, ® Çağatay Çağlar**, ® Emin Özmert*

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Öz

Bu olgu sunumunun amacı, pakikoroid neovaskülopatinin eşlik ettiği 22 yaşındaki bir Best vitelliform maküla distrofisi olgusunun oküler bulgularını tanımlamaktır. Hastanın renkli fundus fotoğrafı, fundus otofloresans (FOF), optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntüleri değerlendirildi. Fundoskopik muayenede bilateral sarı renkli vitelliform benzeri submaküler birikintiler mevcuttu. FOF görüntülemesinde bu birikintiler hiperotofloresan spotlar olarak ortaya çıktı. OKT'de, söz konusu submaküler birikintilere karşılık gelen sığ düzensiz pigment epitel dekolmanları izlendi. OKT koroidal kalınlaşmayı ve dış oval koroid damarlarının dilatasyonunu gösterdi. Hastanın gebe olması nedeniyle fundus flöresein anjiyografi çekilemedi. Koryokapillaris ait en-face OKTA görüntüleri koroidal neovasküler ağı ortaya koydu. Bu olgu sunumunda, flöresein anjiyografi için kontraendikasyonu bulunan bir olguda OKTA'nın neovasküler ağı gözler önüne sermesiyle Best vitelliform maküla distrofisinin pakikoroid neovaskülopati ile birlikteliği ilk kez tanımlanmış oldu.

Anahtar Kelimeler: Best hastalığı, optik koherens tomografi anjiyografi, pakikoroid neovaskülopati

Abstract

The aim of this case presentation is to describe ocular findings of a 22-year-old patient with Best vitelliform macular dystrophy accompanied by pachychoroid neovasculopathy. Color fundus photography, fundus autofluorescence (FAF), optical coherence tomography (OCT), and optical coherence tomography angiography (OCTA) images were reviewed. Fundoscopic examination showed bilateral yellowish vitelliform-like submacular deposits. FAF revealed these deposits as hyperautofluorescent spots. OCT showed flat irregular pigment epithelial detachments corresponding to these submacular deposits. OCT showed choroidal thickening and dilatation of the large outer oval choroidal vessels. Fundus fluorescein angiography could not be performed because the patient was pregnant. En face OCTA images of the choriocapillaris illustrated the choroidal neovascular network. In this case report, we describe for the first time the coexistence of Best vitelliform macular dystrophy and pachychoroid neovasculopathy with OCTA images enabling visualization of the neovascular network in a patient with contraindication for fluorescein angiography.

Keywords: Best disease, optical coherence tomography angiography, pachychoroid neovasculopathy

Giriş

Best vitelliform maküla distrofisi (Best hastalığı), genetik olarak yatkın bireylerde klasik yumurta sarısı görünümüne yol açan bir vitelliform maküler lezyon ile karakterizedir.¹ Bestrofin-1 proteinini kodlayan ve 11q12-q13'te bulunan *BEST1* geni (eskiden *VMD2* olarak adlandırılırdı) bu hastalıktan sorumludur.² Bestrofin, retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinin bazolateral tarafında bulunan bir transmembran proteinidir ve kalsiyum bağımlı klor taşınmasından sorumludur.^{3,4}

Best vitelliform lezyonun ciddi bir komplikasyonu sekonder koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişmesidir ve tam mekanizması bilinmemektedir. Özellikle görme keskinliğinde ani bir azalma olduğunda, neovasküler doku gelişiminden şüphelenilmelidir. KNV'yi görüntülemek için geleneksel boya anjiyografisi yapılmalıdır. Ancak, boya enjeksiyonu, alerji öyküsü olsun ya da olmasın hastalarda anafilaksi ve ürtiker tarzı reaksiyonlara neden olabilir ve karaciğer hastalıkları, hemodiyaliz ve gebelik boya enjeksiyonu için güçlü rölatif

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge Yanık, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 736 15 99 E-posta: oyanik05@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1822-8703

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

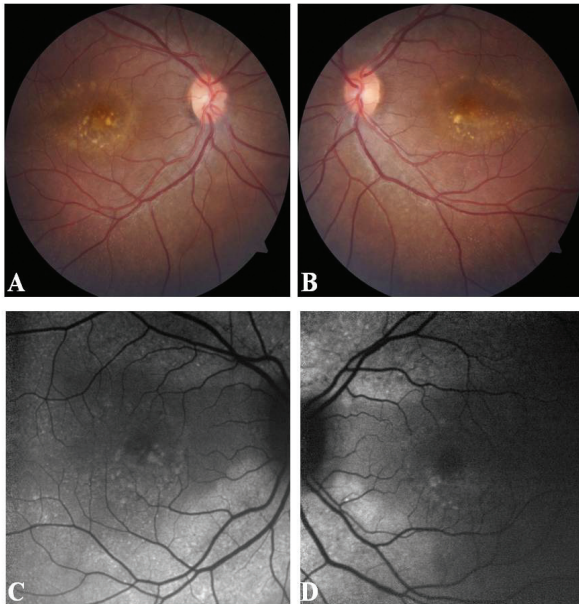
kontrendikasyonlardır.⁵ Böyle bir kontrendikasyon varlığında, koryoretinal mikrovasküler tabakanın kesitler halinde invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesini sağlayan optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) en iyi alternatiftir.

Literatürde OKTA kullanılarak Best lezyonuna ait mikrovasküler ayrıntıların bildirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{6,7} Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Best lezyonuna eşlik eden bilateral pakikoroid neovaskülopatinin bildirildiği ilk olgu sunumudur.

Olgu Sunumu

Yirmi iki yaşında kadın hasta rutin oftalmolojik muayenede sarı renkli submaküler birikintiler görülmesi nedeniyle retina kliniğimize sevk edildi. On dört haftalık gebe olması dışında, herhangi bir sistemik ya da oküler hastalık öyküsü yoktu. Hasta son birkaç ayda görmesinin kötüleştiğini ifade etti. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği sağ gözde 20/63 ve sol gözde 20/25 düzeyindeydi. Ön segment muayenesi normaldi. Arka segment muayenesinde bilateral sarımsı vitelliform benzeri submaküler birikintiler ve tüm fundus boyunca sarı renkli küçük noktalar görüldü (Şekil 1). Fundus otofloresan (FOF) görüntülemeye (Heidelberg Retina Angiograph 2®; Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Almanya) bu birikintiler hiperotofloresan odaklar olarak izlendi. Optik koherens tomografide (OKT) sağ düzensiz pigment epitel dekolmanı (PED) görüldü. Koroidal kalınlaşma ve büyük dış oval koroidal damarlarda genişleme izlendi.

Floresein ve indosiyanın yeşili anjiyografi hasta gebe olduğu için yapılamadı. Bu nedenle, retina ve koroid damarları

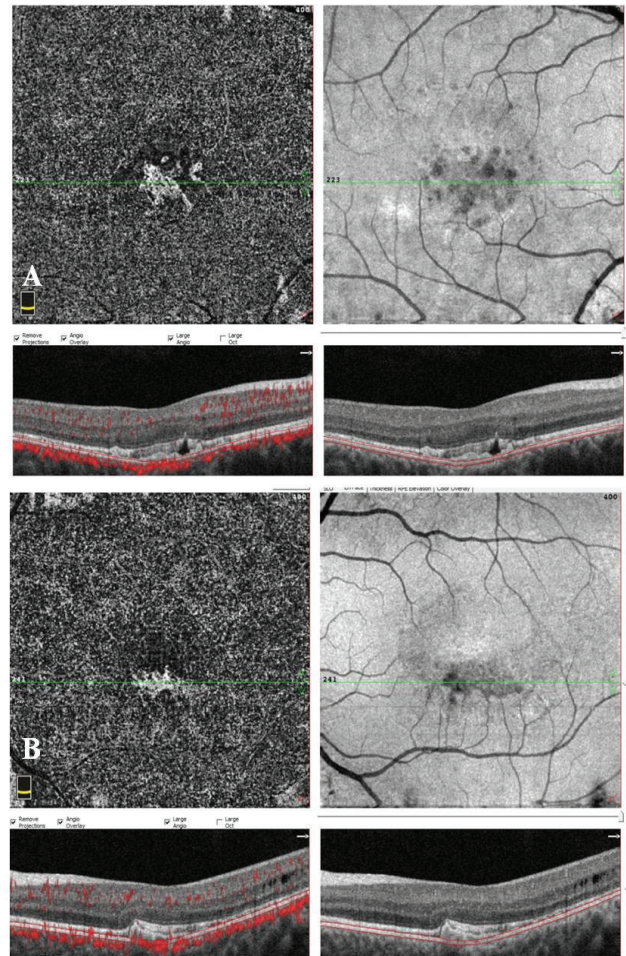


Şekil 1. Hastanın multimodal görüntüleme bulguları: (A, B) Bilateral sarı renkli submaküler vitelliform birikintileri ve tüm fundustaki küçük sarımsı lekeleri gösteren renkli fundus fotoğrafları. (C, D) Fundus otofloresans görüntülemeye renkli fundus fotoğraflarındaki sarımsı materyale karşılık gelen hiperotofloresan alanlar

RTVue-XR Avanti OKTA Sistemi (Optovue Inc, Fremont, CA) kullanılarak değerlendirildi. Koryopakiller tabakaya ait en face OKTA görüntülerinde, her iki gözde de polipoidal dilatasyonların eşlik ettiği yaygın dallanma gösteren koroidal neovasküler ağ görünümü izlendi (Şekil 2). Yapılan aile muayenesinde, hastanın erkek kardeşinde de RPE değişiklikleri, vitelliform birikinti ve küçük sarı renkli periferik lekeler tespit edildi. Hastaya gebe olduğu için herhangi bir tedavi uygulanamadı ve hasta takibe alındı. Ancak, hasta izlemine devam etmedi.

Tartışma

Best vitelliform maküla distrofisi tipik olarak yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar. Bununla birlikte, Best hastalığında vitelliform lezyonların daha geç geliştiği atipik durumlar da bildirilmiştir.^{8,9} Hamilelik sırasında hormonal, hemodinamik, vasküler ve immünolojik bazı değişiklikler ortaya çıkar ve yeni oküler değişikliklere veya önceden varolan hastalıkların kötüleşmesine neden olabilir.¹⁰ Hastamızda görme ile ilgili ilk



Şekil 2. Koryopakiller tabakaya ait optik koherens tomografi anjiyografi kesiti ve kırmızı akım katmanı ve segmentasyon sınır çizgilerini de içeren B-scan görüntüleri. Optik koherens tomografi anjiyografi görüntüleri koroidal neovasküler ağı hem (A) sağ hem de (B) sol gözde başarıyla göstermiştir. B-scan görüntülerde sağ düzensiz pigment epitel dekolmanı izlenmektedir

şikayetler gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkmıştı ve hasta ergenlik döneminde herhangi bir görme sorunu yaşamadığını ifade etmişti.

Sorumlu gen ve protein tanımlanmış olmasına rağmen, Best hastalığının altında yatan kesin mekanizma bilinmemektedir. Sorumlu proteinin, bestrofin-1'in, plazma membranında kalsiyuma bağımlı bir klorür kanalı, bikarbonat taşıyıcı ve volüm düzenleyici, endoplazmik retikulumda bir klor kanalı veya kalsiyum sensörü olarak çalıştığına inanılmaktadır.^{11,12,13,14} Moleküler bir çalışma, Best hastalığında uzun süreli fotoreseptör dış segment beslenmesinden sonra otofloresan materyal birikiminin arttığını ve sıvı akışının bozulduğunu, ayrıca rodopsin degradasyonunun geciktirildiğini ve kalsiyum yanıtlarının değişiklik gösterdiğini bildirmiştir.¹⁵ Yazarlar kalsiyum sinyalizasyonu ve oksidatif stresin, Best hastalığının klinik tablosuna önemli katkılarda bulunduğunu belirtmişlerdir. RPE disfonksiyonu, fotoreseptör dış segment yenilenme döngüsünün bozulmasına ve bu materyelin subretinal boşlukta birikmesine neden olur. Fundus muayenesinde görülen sarı renkli materyal ve OKT'de görülen sığ düzensiz PED'lere karşılık gelen FOF görüntüleme hiperotofloresan bölgeler, bu materyalin fotoreseptör dış segmentleri ile ilişkisini destekler niteliktedir. Biriken materyal ve subretinal sıvı oluşumu nedeniyle, RPE ve fotoreseptör dış segmentleri arasındaki apozisyonun doğrudan kaybı, subretinal vitelliform materyalin daha fazla birikmesine neden olabilir.

Best hastalığında KNV'nin görüntülenmesinde OKTA'nın floresein anjiyografiye üstünlüğü daha önce bildirilmiştir.⁶ Ayrıca, floresein anjiyografinin, mevcut gerçek neovasküler bölgeyi olduğundan küçük gösterebileceği de belirtilmiştir.⁶ Vitelliform lezyonun maskeleyici etkisi, altta yatan neovasküler dokunun görüntülenmesini engelleyebilir. Bizim olgumuzda KNV, OKTA görüntülerinde vitelliform materyalin içinde net olarak görülmekteydi. OKTA'nın bir başka avantajı, bizim olgumuzda da olduğu gibi, nefrotoksisite, anafilaksi reaksiyonları ve hamilelik gibi kontrendikasyonları bulunan boya enjeksiyonunu gerektirmemesidir. Ancak, sızıntının tespit edilememesi KNV lezyonlarının aktivitesini belirlemedeki kullanımını sınırlamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, aktif ve inaktif KNV lezyonlarının ayırt edilebilmesi için OKTA pattern özelliklerini tanımlamaya çalışmıştır.^{16,17}

Yapılan çalışmalarda Best hastalığının koroidal incelmeye ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Ancak olgumuzda, artmış koroid kalınlığı ile birlikte pakikoroid spektrum hastalık özellikleri bulunmaktaydı.²⁰ OKT görüntülerinde sığ düzensiz PED'ler mevcuttu. Daha önce kliniğimizde gerçekleştirilen başka bir çalışmada sığ düzensiz PED'lerin eşlik ettiği pakikoroid spektrum hastalıklarda tip 1 KNV görülme sıklığının yüksek olduğu (%74) bildirilmişti.²¹ Bu verilerle uyumlu olarak olgunun her iki gözünde de OKTA ile yaygın dallanma gösteren koroidal neovasküler ağ görünümü izlendi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Best lezyonu ile bilateral pakikoroid neovaskülopati arasındaki ilişkinin bildirildiği ilk olgu sunumudur. Bu iki hastalığın bir arada bulunmasının rastlantısal mı yoksa patofizyolojide ortak bir mekanizmanın sonucu mu olduğunu belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Konsept: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Dizayn: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Veri Toplama veya İşleme: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Analiz veya Yorumlama: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Literatür Arama: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert, Yazan: Figen Batıoğlu, Özge Yanık, Sibel Demirel, Çağatay Çağlar, Emin Özmert.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Blodi CE, Stone EM. Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1990; 11:49-59.
2. Lin Y, Li T, Gao H, Lian Y, Chen C, Zhu Y, Li Y, Liu B, Zhou W, Jiang H, Liu X, Zhao X, Liang X, Jin C, Huang X, Lu L. Bestrophin 1 gene analysis and associated clinical findings in a Chinese patient with Best vitelliform macular dystrophy. *Mol Med Rep.* 2017; 16:4751-4755.
3. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12758-12763.
4. Li Y, Zhang Y, Xu Y, Kittredge A, Ward N, Chen S, Tsang SH, Yang T. Patient-specific mutations impair BESTROPHIN1's essential role in mediating Ca(2+)-dependent Cl(-) currents in human RPE. *Elife.* 2017;6.
5. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:263-266.
6. Guduru A, Gupta A, Tyagi M, Jalali S, Chhablani J. Optical coherence tomography angiography characterisation of Best disease and associated choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:444-447.
7. Patel RC, Gao SS, Zhang M, Alabduljalil T, Al-Qahtani A, Weleber RG, Yang P, Jia Y, Huang D, Pennesi ME. Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Four Inherited Retinal Dystrophies. *Retina.* 2016;36:2339-2347.
8. Gutierrez-Montero O, Reche-Sainz JA, Peral Ortiz de la Torre MJ, Toledano-Fernandez N. Atypical presentation of Best Disease. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93:454-457.
9. Mullins RF, Oh KT, Heffron E, Hageman GS, Stone EM. Late development of vitelliform lesions and flecks in a patient with best disease: clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1588-1594.
10. Sheth BP, Mieler WE. Ocular complications of pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:455-463.
11. Fischmeister R, Hartzell HC. Volume sensitivity of the bestrophin family of chloride channels. *J Physiol.* 2005;562:477-491.
12. Rosenthal R, Bakall B, Kinnick T, Peachey N, Wimmers S, Wadelius C, Marmorstein A, Strauss O. Expression of bestrophin-1, the product of the VMD2 gene, modulates voltage-dependent Ca2+ channels in retinal pigment epithelial cells. *FASEB J.* 2006;20:178-180.

13. Qu Z, Hartzell HC. Bestrophin Cl⁻ channels are highly permeable to HCO₃⁻. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;294:1371-1377.
14. Neussert R, Muller C, Milenkovic VM, Strauss O. The presence of bestrophin-1 modulates the Ca²⁺ recruitment from Ca²⁺ stores in the ER. *Pflugers Arch*. 2010;460:163-175.
15. Singh R, Shen W, Kuai D, Martin JM, Guo X, Smith MA, Perez ET, Phillips MJ, Simonett JM, Wallace KA, Verhoeven AD, Capowski EE, Zhang X, Yin Y, Halbach PJ, Fishman GA, Wright LS, Pattnaik BR, Gamm DM. iPS cell modeling of Best disease: insights into the pathophysiology of an inherited macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2013;22:593-607.
16. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina*. 2015;35:2219-2228.
17. Sulzbacher F, Pollreisz A, Kaider A, Kicking S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U, Vienna Eye Study C. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:414-420.
18. Chhablani J, Nayaka A, Rani PK, Jalali S. Choroidal thickness profile in inherited retinal diseases in Indian subjects. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:391-393.
19. Yeoh J, Rahman W, Chen F, Hooper C, Patel P, Tufail A, Webster AR, Moore AT, Dacruz L. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1719-1728.
20. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En Face Imaging of Pachychoroid Spectrum Disorders with Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina*. 2016;36:499-516.
21. Demirel S, Yanik O, Nalcı H, Batioğlu F, Özmert E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:2317-2324.