

DERLEME REVIEW

Best Vitelliform Distrofi; Patofizyoloji, Bulgular, Tanı ve Tedavi

Best Vitelliform Dystrophy; Pathophysiology, Findings, Diagnosis, and Treatment

Özge Yanık Odabaş* / ORCID No: 0000-0002-1822-8703, Figen Şermet** / ORCID No: 0000-0002-5834-7512

*Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Yanık Odabaş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mamak Cad. Dikimevi, Ankara 06620 Tel./Phone: +90 312 595 62 60, E-posta/E-mail: oyanik05@hotmail.com

ÖZ

Best vitelliform distrofi, ikinci en sık görülen hereditör makula distrofisidir. Erken başlangıçlı, ilerleyici, otozomal dominant geçişlidir. BEST1 geni 11. kromozomun uzun kolunda yer alır ve bestrofin-1 adlı transmembran proteininin üretiminden sorumludur. Hastalık adını klasik yumurta sarısı görünümüne makula lezyonundan almaktadır. Histopatolojisinde artmış retina pigment epiteli (RPE) lipofusini, fotoreseptör kaybı, subRPE birikintiler ve subretinal alanda hücre ve materyal birikimi mevcuttur. Koroid neovaskülarizasyonu, makula skar ve coğrafi atrofi gibi komplikasyonlar gelişmediği sürece iyi seyirlidir. Bu derlemenin amacı güncel literatür bilgilerinin ışığı altında, Best vitelliform distrofisinin olası etyopatogenezini, muayene bulgularını, görüntüleme ve elektrofizyoloji özelliklerini ve tedavi yaklaşımını özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Best vitelliform distrofi, bestrofin-1, BEST1 geni, distrofi, makula

ABSTRACT

Best vitelliform dystrophy is the second most common hereditary macular dystrophy. It is an early-onset, progressive disease with autosomal dominant inheritance. The BEST1 gene is located on the long arm of the 11th chromosome and is responsible for the production of a transmembrane protein called bestrophin-1. The disease takes its name from the classic egg yolk-like macular lesion. Its histopathology shows increased lipofuscin in retinal pigment epithelium (RPE), photoreceptor loss, subRPE deposits, and cell and material accumulation in the subretinal area. As long as complications such as choroidal neovascularization, macular scar and geographical atrophy do not develop, the disease has relatively good prognosis. The aim of this review is to summarize the possible etiopathogenesis, examination findings, imaging and electrophysiology characteristics, and treatment approaches of Best vitelliform dystrophy in the light of current literature.

Keywords: Best vitelliform dystrophy, bestrophin-1, BEST1 gene, dystrophy, macula

GİRİŞ

Best vitelliform distrofi (BVD), ilk kez 1905 yılında Friedrich Best tarafından aynı aileden 8 bireyin etkilendiğinin gösterilmesiyle birlikte kalıtsal bir makula distrofisi olarak tanımlanmıştır. “Best hastalığı”, “vitelliform makula distrofisi” veya “Best vitelliform makula distrofisi” adlarıyla da bilinir. Kalıtsal makula distrofisi sıklık sıralamasında, Stargardt hastalığından sonra ikinci sırada yer alır. En sık görülen otozomal dominant geçişli makula distrofisidir. Rochester Epidemiyoloji Projesi veri tabanı kullanılarak Minnesota’da gerçekleştirilen bir prevalans çalışmasında sıklığı 1/16 500 ila 1/21 000 olarak bildirilmiştir.^[1] Erken başlangıçlı, ilerleyici, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır.

Patofizyoloji

1992 yılında Stone ve ark. 5 kuşaktan 29 etkilenmiş bireyin bulunduğu bir aileyi taramış ve etkilenmiş kromozom lokalizasyonun 11. kromozomun uzun kolunda yer aldığını bildirmiştir.^[2] Önceleri VMD2 olarak bilinen bu genin güncel adı BEST1 genidir

(OMIM #153700) ve 11q12.13 lokalizasyonunda yer alır. Bugüne kadar, BEST1 geninde gelişen 100’den fazla mutasyon, Best vitelliform distrofi ile ilişkilendirilmiştir. Best vitelliform distrofisinde tipik genotip – fenotip korelasyonu yoktur, hastalık aynı aile içinde ya da farklı ailelerde inkomplet penetrans veya değişken ekspresyon gösterebilir. BEST1 geniyle ilişkilendirilmiş farklı oküler hastalıklar da mevcuttur: otozomal resesif bestrofinopati, otozomal dominant vitreoretinokoroidopati ve otozomal dominant mikrokornea, rod-kon distrofisi, katarakt ve posterior stafilom (MDKS) sendromu.

BEST1 geni, insan DNA’ının 11,5 kilobazlık bölümünü kaplar ve toplam 11 ekzon içerir. Kodladığı protein, retina pigment epitelinin (RPE) bazolateral membranında yer alan bestrofin-1 olarak bilinen 585 amino asitlik bir proteindir. Bestrofin bir transmembran proteinidir ve kalsiyum bağımlı klor kanalı olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir.^[3] Ancak bu proteinin hücre içerisinde de bulunabildiği gösterilmiştir.^[4] Anyon transferinde, hücre içi kalsiyum sinyali ve hücre hacminin düzenlenmesinde görevleri olduğu bildirilmiştir.^[3,5,6] Henüz proteinin çok yönlü ya-

pısı, sağlık ve hastalık durumunda fotoreseptörlerle olan değişken etkileşimleri tam olarak çözülememiştir. Aynı zamanda bikarbonat taşıyıcısı olduğu ve endoplazmik retikulumda yer alan bir klor kanalı veya kalsiyum sensörü olabileceği de belirtilmiştir.^[7,8]

Hastalığa neden olan mutasyonların çoğu proteinde tek bir aminoasit diziliminin değişimine neden olan missens mutasyonlardır ve önemli bir bölümü ekzon 8'de gerçekleşir.^[9] Aslında bestrofin proteini retinanın periferinde, makuladaki RPE hücrelerine göre daha fazla miktarda bulunur.^[10] Best vitelliform distrofisinin tipik lezyonun makulada yerleşim göstermesinin nedeni olarak; missens mutasyona bağlı gelişen iyonik dengesizlikten, sayıca fazla bestrofin bulunması nedeniyle retina periferinin çok etkilenmediği, ancak makuladaki az protein sayısı nedeniyle bu değişikliğin makulayı daha çok etkilediği düşünülmektedir.

Her ne kadar hastalık patogenezinde tanımlanmış bestrofin-1 proteini RPE hücrelerinin bazolateralinde bulunuyor olsa da, hastalık sürecindeki en baskın bulgu RPE apikal yüzeyinin fotoreseptör tabaka ile anormal appozisyonudur. Histopatolojik çalışmalarda; artmış RPE lipofusini, fotoreseptör kaybı, subRPE birikintiler ve subretinal alanda hücre ve materyal birikimi gösterilmiştir.^[11-13] BEST1 mutasyonu varlığında lipofusin içerisinde yer alan en bilinen bisretinoid florofor olan N-retinil-N-retiniliden etanolamin (A2E)'in düzeyinin de arttığı gösterilmiştir.^[13] RPE içi artmış lipofusinin birikiminin başlangıçta patofizyolojik süreç içerisinde doğrudan yer aldığı düşünülmekte idiye de, şu an için artmış lipofusinin RPE disfonksiyonunun bir göstergesi olabileceği kabul edilmektedir.^[14] Hastalığa özgü intrinsik floroforların varlığının şu ana kadar gösterilememiş olması da bu hipotezi desteklemektedir. Kantitatif fundus otoflöresansın kullanıldığı bir çalışmada BEST1 mutasyonu olan olgularda lezyon dışı alanlarda lipofusin seviyesinin artmadığı gösterilmiştir.^[15]

Bestrofin-1 proteinindeki yapısal değişiklik nedeniyle ortamdaki iyonik mikrodengenin bozulması sonucunda RPE ve interfotoreseptör matriks arasındaki adezyon etkilenir ve fotoreseptör dış segment fagositozu azalır. Normalde kon hücrelerinin rod hücrelerinden kısa olması nedeniyle RPE hücrelerinden kon hücrelerine uzanan mikrovilluslar daha uzun pediküller oluşturur. RPE hücresindeki değişiklikler; kon hücrelerinin RPE tarafından sarılmasını etkiler, kon hücresi RPE apikal uzantılarından yeterli fiziksel desteği alamaz, hem RPE-fotoreseptör temasının azalmasından hem de mikroçevreyi değiştiren kronik metabolik uyarı nedeniyle kon-ilişkili interfotoreseptör matriks etkilenir.^[16] Bu nedenle bestrofinopatiler yakın zamanda aslında bir "RPE-fotoreseptör arayüz hastalığı" olarak tanımlanmıştır.^[16]

Hastalığın patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik hücre modelleri denenmektedir. Moleküler bir çalışma, Best hastalığında indüklenmiş pluripotent kök hücre modelinde, uzun süreli fotoreseptör dış segment beslenmesinden sonra otoflöresan materyal birikiminin arttığını ve sıvı akışının bozulduğunu, ayrıca rodopsin yıkımının geciktiğini ve kalsiyum yanıtlarının değişiklik gösterdiğini bildirmiştir.^[14] Yazarlar kalsiyum sinyalizasyonu ve oksidatif stresin, hastalık gelişimine ek katkısı olabileceğini belirtmişlerdir.

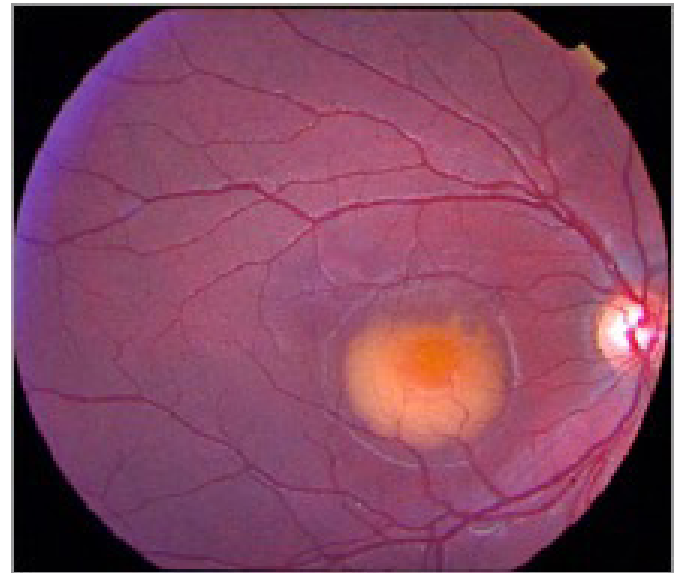
Best vitelliform distrofi gelişiminde yer alan basamaklardan birinin de bozulmuş kolesterol homeostasisi olduğu düşünülmektedir. RPE içi artan kolesterol seviyelerinde kompleman ilişkili hasardan koruyucu mekanizmaların etkinliğinin azaldığı ve mitokondri hasarı geliştiği gösterilmiştir.^[17] Fotoreseptör dış segmentlerinin sağlıklı yapısı ve fonksiyonları için kolesterol oldukça önemlidir. BEST1 mutasyonu sonucunda RPE'de esterifiye olmayan kolesterol miktarının arttığı, Bruch membranı ve fotore-

septör dış segmentlerinde esterifiye kolesterolün anormal dağılım gösterdiği ve lipid peroksidasyonu yan ürünlerinin arttığı gösterilmiştir.^[16] Bu değişikliklerin kronik bir inflamatuvar yanıtı neden olarak hastalık sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bulgular

Best vitelliform makula distrofisine ait bulgular tipik olarak yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar. Bununla birlikte, vitelliform lezyonların daha sonra geliştiği geç başlangıçlı olgular da bildirilmiştir.^[18] Fenotopik olarak klinik bulgular arka kutupta yerleşim gösterir. Hastalık da adını zaten bu klasik makula görünümünden almıştır. "Vitelliform" denilmesinin nedeni, yumurta sarısı benzeri makulanın tam ortasında yerleşim gösteren tek, hafif kabarık, keskin sınırlı, sarı renkli, enine oval olan tipik lezyonudur. Hastalık sırasıyla previtelliform, vitelliform, psödohipopiyon, vitellirüptif ve atrofik olmak üzere 5 evreden geçer. Genellikle bulgular bilateraldir ancak asimmetrik seyir gösterebilir. Nadiren unilateral tutulum da bildirilmiştir.^[19]

- **Evre 0:** Arka kutup normal görünür ve herhangi bir lezyon bulunmaz. Hasta asemptomatiktir ancak elektrookülografi (EOG) çekilirse subnormal aydınlık / karanlık oranı saptanır. Bu evredeki olgulardan bazıları hiçbir zaman klinik hastalık geliştirmezler. Şu an için hastalık progresyonunun kimlerde gelişeceğine dair tanımlanmış bir prediktif kriter bulunamamıştır.
- **Evre 1 (previtelliform):** Sadece RPE pencere defektleri ya da granülerite izlenebilir. Bu evrede genellikle görme tamdır.
- **Evre 2 (vitelliform):** Makula merkezinde yerleşim gösteren 2-3 mm çapında klasik yumurta sarısı görünümüne düzgün sınırlı lezyon görülür (Resim 1). Vitelliform materyal ile RPE ve fotoreseptör tabakası birbirinden ayrılmış olmasına rağmen görme seviyesi oldukça iyidir. Görme keskinliğinin hemen azalmamasının nedeni, subretinal yerleşimli vitelliform materyalin iyonik mikrodengesinin, sağlıklı interfotoreseptör matrikse benziyor oluşundan kaynaklanıyor olabilir.^[20]



Resim 1: Makulada vitelliform materyel birikimi

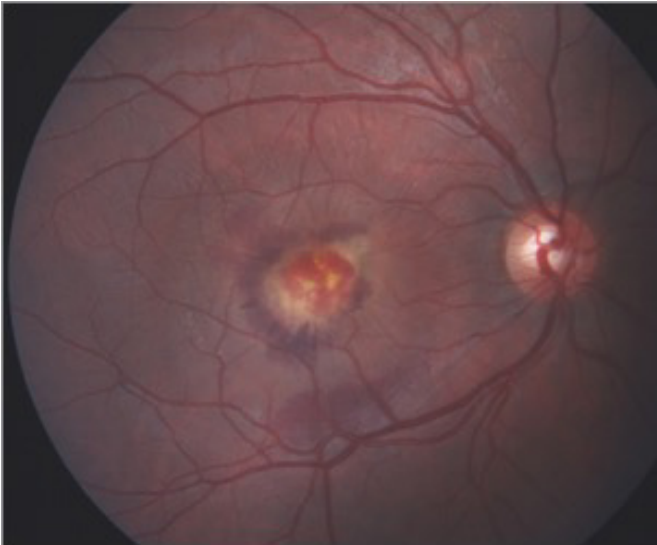
- **Evre 3 (psödohipopiyon):** Vitelliform materyalin yer çekimine bağlı alta çökmesi nedeniyle yalancı hipopiyon görünümü oluşur. Belirgin bir sıvı hattı çizgisi oluşur. Görme 20/20 ile 20/60 arasında değişir.

- **Evre 4 (vitellirüptif):** Bu evrede klasik yumurta sarısı görünümü bozulmaya başlar, sınırları düzensizleşir. Bu görünüme “çırpılmış yumurta” manzarası da denilmektedir (Resim 2).



Resim 2: Vitellirüptif evrede makulada düzensiz birikimler

- **Evre 5 (atrofik):** Final evredir. Sub-RPE fibrosis, coğrafi atrofi ya da sekonder koroid neovaskülarizasyonu gelişir (Resim 3). Bu evrede genellikle görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında yer alır. Koroid neovaskülarizasyonu geliştiğinde bu evreyi “Evre 6 (KNV)” olarak adlandıran kaynaklar da mevcuttur.^[21]



Resim 3: Best olgusunda KNV gelişimine bağlı makulada kanama

Hastalar genellikle hipermetroptur. Görme kaybı derecesini fundus görüntüleme bulgularından tahmin etmek neredeyse imkansızdır.^[19] Fundus bulgularının yoğun olduğu olgularda bile nispeten iyi görme keskinliği seviyeleri görülebilir. Düşük görme keskinliğinin, skar ya da hemoraji nedeni ile oluşan irregüler

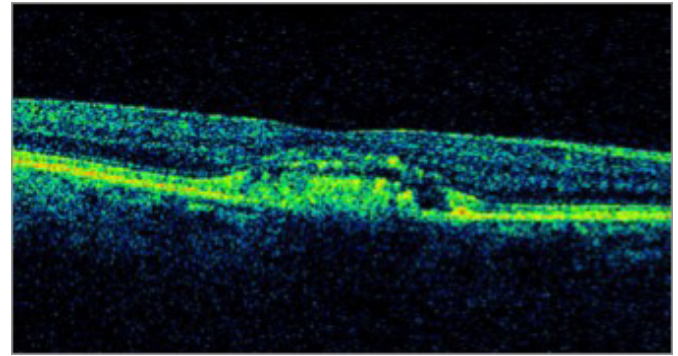
patern ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[22] Hastalık ilerledikçe, hastalar görme keskinliğinde azalma, santral skotom veya metamorfopsi gelişimi tarifler. Son evrede atrofi, skar ya da KNV gelişimine bağlı görme keskinliği düşüşü hızlı olabilir. Geniş bir seride Best hastalığı bulunan 182 göz değerlendirilmiş ve olguların %45’inde 20/20, %32’sinde 20/25 ila 20/40, %15’inde 20/50 ila 20/100 ve %8’inde 20/200 ila 20/400 görme seviyeleri bildirilmiştir.^[23] Aynı seride bu gözlerden 107’si 5 yıl boyunca takip edilmiş ve 5 yıllık takip süresinin sonunda görme düzeylerinin takip başlangıcıyla benzer olduğu ifade edilmiştir. Sadece atrofi, fibrotik skar ya da KNV bulunan gözlerin %19’unda bu süre içerisinde görme keskinliğinde iki sıra düşüş gözlemlenmiştir.

Tanı

Best vitelliform distrofi tanısı çoğu zaman klinik bulgular ile konulur. Hastalığın otozomal dominant kalıtımı nedeniyle çoğu zaman ailede benzer bulgulara sahip diğer bireyler de vardır. Bu pozitif aile öyküsü muayene sırasında düşünülen klinik tanıyı oldukça kuvvetlendirir. Görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyoloji oldukça yardımcıdır. Genetik olarak BEST1 genindeki mutasyonun gösterilmesi ise tanının kesinleştirilmesini sağlar.

Görüntüleme yöntemleri

- **Optik koherens tomografi (OKT):** Vitelliform evrede, OKT’de subretinal alanda homojen hiperreflektif materyal birikimi izlenir (Resim 4). Pseudohipopopyon evresinde vertikal OKT kesitinde üstte yerleşim gösteren subretinal sıvı ve alttaki hiperreflektif materyal arasında oluşan keskin sınırlı pigment-sıvı arayüzü görünümü izlenir. Ayrıca OKT’de sık rastlanan bir başka görünüm de foveanın tam merkezinde yerleşim gösteren hiperreflektif fibrotik sütun görünümüdür.^[20] Bu sütun retinayı adeta bir sirk çadırı gibi kaldırabilir ve eteğinde subretinal sıvı bulunabilir. Optik koherens tomografi anjiyografinin (OKTA) kullanıldığı bir olgu sunumunda fibrotik sütun görünümünün koroid neovaskülarizasyonundan kaynaklandığını gösterilmiştir.^[24] Best hastalarının %32’sinde fibrotik sütun görünümü vardır ve fokal koroid ekskavasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[25]



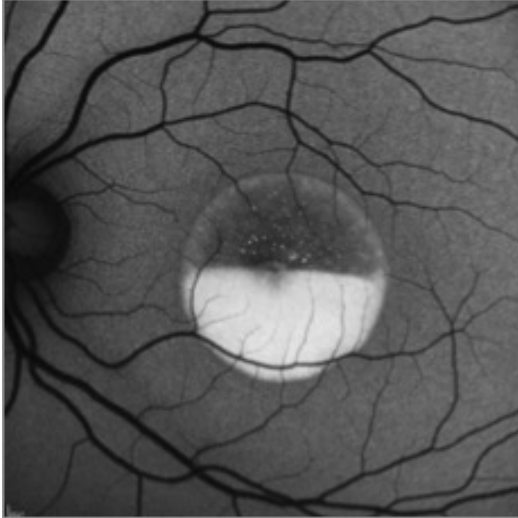
Resim 4: OKT’de subfoveal hiperreflektivite

- **Fundus otoflöresans (FOF) bulguları:** FOF görüntüleme, karakteristik bulguları ile hastalığın her evresinde teşhis koymada yardımcıdır. Vitelliform evrede, artmış lipofusinin içeriğine bağlı artmış otoflöresans izlenir (Resim 5). Psödohipopopyon evrede, altta seviye veren materyale bağlı parlak sinyal artışı olur (Resim 6). Vitellirüptif evrede lezyon sınırları içerisinde, önceki evrelere göre homojenliğini yitirmiş dağınık karakterde artmış otoflöresans sinyalleri mevcuttur (Resim 7). Atrofi

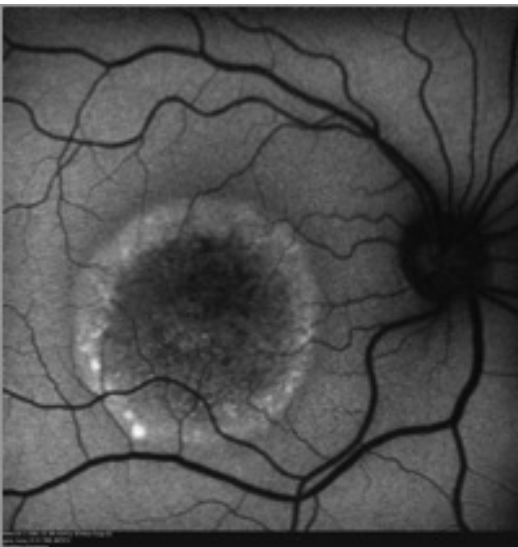
evresinde RPE kaybına bağlı karanlık seçilen atrofi alanı görülür (Resim 8).



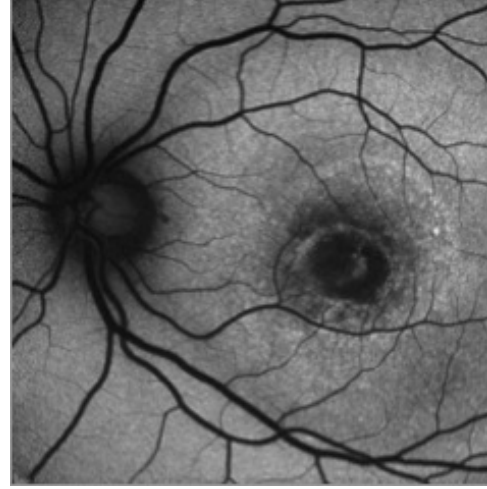
Resim 5: FOF görüntülemeye vitelliform materyele bağlı hiperotoflöresans



Resim 6: FOF görüntülemeye psdohipopiyon evrede seviye veren hiperotoflöresans

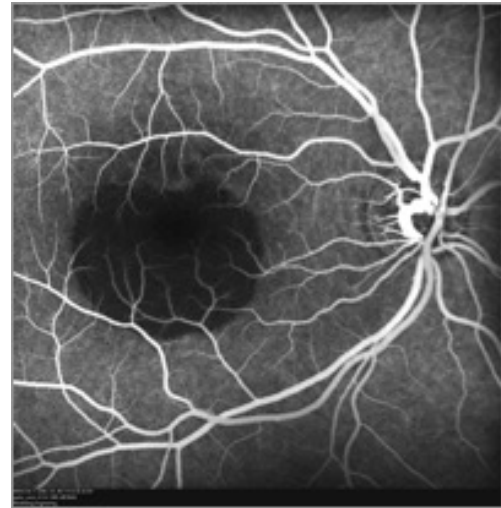


Resim 7: FOF görüntülemeye vitellirüptif evrede çevrede düzensiz hiperreflektif noktalar



Resim 8: FOF görüntülemeye atrofik evrede hipootoflöresans

- **Flöreseın anjiyografi bulguları:** Özellikle genç olgularda vitelliform materyalin yoğun ve hidrofobik olması nedeniyle alttaki koroid flöresansı bloklanır ve buna bağlı santralde azalmış flöresans görülür (Resim 9). Psödohipopiyon evrede dibe çöken materyalin etkisine bağlı bu alanda yarım ay şeklinde hipoflöresans oluşur, üstte ise subretinal sıvı içerisinde dağılan flöreseına bağlı hiperflöresans gelişir (Resim 10). Hastalığın ilerleyen evrelerinde gelişen RPE pencere defektlerine bağlı hiperflöresan alanlar görülebilir (Resim 11).



Resim 9: FFA'da vitelliform materyelin oluşturduğu hipoflöresans



Resim 10: FFA'da psdohipopiyon evrede üstte hafif hiper, altta hipoflöresans

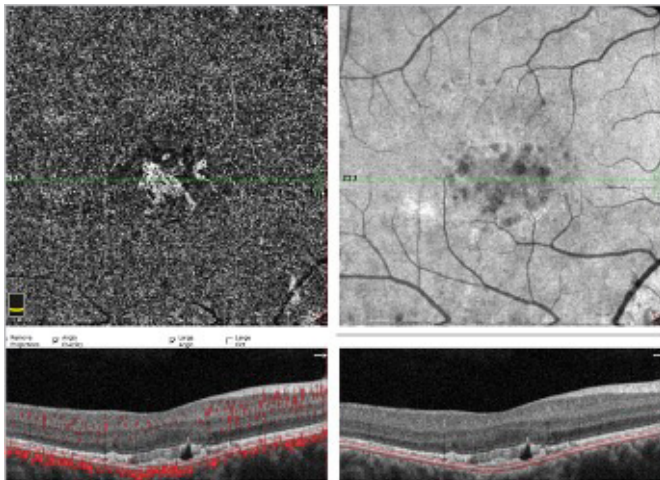


Resim 11: FFA'da atrofik evrede düzensiz hiperflöresans

- **Optik koherens tomografi anjiyografi bulguları:** Olguların anormal foveal avasküler zona sahip olduğu, yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksuslarında yamasal tarzda vaskülarite kayıplarının görülebildiği bildirilmiştir.^[26] Ayrıca subretinal alanda yer alan dens vitelliform materyalin maskeleye etkisine bağlı olarak, Best olgularında KNV' nin görüntülenmesinde, OKTA' nın FA' ya üstün olabileceği belirtilmiştir (Resim 12a,b).



Resim 12a: Vitellirüptif evrede Best olgusu



Resim 12b: Aynı olguda OKTA'da KNV görünümü

Elektrofizyoloji

Genetik testler henüz bu kadar yaygınlaşmadan önce hastalığın tanısında elektrofizyoloji özellikle de elektrookülografi (EOG) ciddi rol oynamıştır.

- **Elektroretinografi:** Kon ve rod cevapları tamamen normal olabilir.
- **Elektrookülografi:** Aydınlıkta elde edilen pik yanıtından RPE bazal membranındaki Ca^{+2} bağımlı Cl^- çıkışı sorumludur.^[27] Aydınlıkta elde edilen en yüksek değerin, karanlıktaki en düşük değere bölünmesiyle hesaplanan Arden oranı, bestrofin-1 proteinindeki mutasyon nedeniyle bozulmuş anyon iletimine bağlı olarak bu olgulara 1,5'in altındadır. Ancak bir seride BEST1 mutasyonu bulunan olguların %37,5'inde normal EOG kayıtlarının elde edildiği gösterilmiştir.^[28] Bu nedenle normal olması hastalık tanısını kesin olarak ekarte ettirmez.

Moleküler genetik testler

Genellikle tercih edilen test yöntemi BEST1 geninin sekans analizini içerir. İsveç soyundan gelen bireylerde c.383G> C patojenik varyantı için hedef analiz çalışılması yeterli olabilir. Bazı olgularda ise içinde BEST1 geninin de bulunduğu çoklu gen panelinin çalışılması gerekmektedir. Özellikle PRPH2 geninin de Best hastalığını andıran benzer fenotipe neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

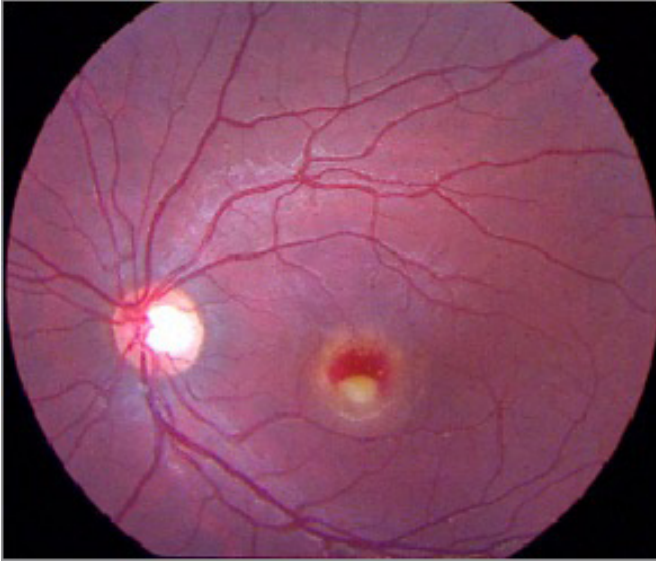
Ayırıcı tanı

Patern distrofiler grubunda yer alan erişkin tip vitelliform distrofi, akut eksudatif polimorf vitelliform makulopati, toksoplazma retinokoroiditi, santral seröz retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ve ailesel dominant drusen hastalığının ayırıcı tanısında yer alır. Özellikle vitellirüptif evrede subretinal sıvının içinde izlenen dağınık hiperotoflöresan noktalar, benzer görünüm nedeniyle santral seröz koryoretinopatiyle karışmasına neden olabilir. Hastalığın atrofik aşamada fark edildiği olgularda atrofik makula görünümü YBMD' ye bağlı gelişen coğrafi atrofi ile karışabilir. Ayrıca nadir görülen bir hastalık olan akut eksudatif polimorf vitelliform makulopatideki makula lezyonu da Best hastalığıyla oldukça benzerlik gösterir. Bu olgular aile öyküsünün eşlik etmemesi ve vasküler arkad kenarlarında bleb benzeri lezyonların varlığıyla Best hastalığından ayırt edilir.

BEST1 genindeki mutasyonlar, erişkin tip vitelliform distrofi, otozomal resesif bestrofinopati, otozomal dominant vitreoretinokoroidopati ve otozomal dominant mikrokornea, rod-kon distrofisi, erken başlangıçlı katarakt ve posterior stafilom (MRCS) sendromu hastalıklarında da görülebilir.^[29] Bestrofinopatiler grubunda yer alan bu hastalıklarda da EOG'de anormallikler görülebileceğinden bu hastalık grubuyla ayırıcı tanısı ise klinik bulgular ile sağlanır.

Komplikasyonları

Sub-RPE fibrozis, RPE atrofisi, coğrafi atrofi, koroid neovaskülarizasyonu, subretinal kanama (Resim13) ve makula deliği gelişimi oluşabilecek komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların arasında görme keskinliği için en önemli tehdit oluşturanı sekonder KNV' dir. Fundus muayenesi esnasında, Best lezyonu değerlendirilirken etrafında hemoraji görünümü olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir. Hemoraji varlığı, eşlik eden KNV açısından önemli bir ipucudur. Ancak Best lezyonlarının kırılğan yapısı nedeniyle travmaya bağlı kolaylıkla subretinal kanama geliştirebilmeleri nedeniyle her tespit edilen hemoraji varlığı KNV gelişimi anlamına gelmemektedir. Koroid neovaskülarizasyonunun görüntülenmesinde OKTA oldukça faydalıdır.^[30]



Resim 13: Best olgusunda subfoveal kanama

Tedavi

Best hastalığının cerrahi ya da medikal bir tedavisi henüz mevcut değildir. BEST1 genine yönelik, gen ve kök hücre çalışmaları planlanmakta olup bu çalışmalar genellikle otozomal resesif bestrofinopati üzerinde odaklanmaktadır.^[31] Kanin modelinde biallelik BEST1 mutasyonu varlığında, adeno assosiyasyon 2 aracılı BEST1 gen augmentasyonunun, RPE-fotoreseptör arayüzünü düzelterek hem vitelliform lezyonda hem de maküler mikrodokolmanda azalma sağladığı bildirilmiştir.^[32] Umut vadeden bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda hasta grubu üzerinde klinik çalışma başlatılması planlanmıştır. Ayrıca Best hastalığı ve diğer retinal dejeneratif hastalıklarda kök hücre modellemesi üzerine çalışan bir araştırma da şu an için devam etmektedir (ClinicalTrials.gov NCT02162953).

Hastalığın tedavisinde yer alan diğer bir önemli durum da hastalığın ciddi bir komplikasyonu olan KNV'nin tedavisidir. Korooid neovaskülarizasyonunun tedavisinde bevacizumab ve ranibizumabın kullanıldığı retrospektif çalışmalar mevcuttur ve görme fonksiyonu genellikle korunabilmektedir.^[20,33] Bu olgularda OKT' de izlenen nodüler fibrotik sütunun eteğinde bulunan subretinal sıvının tamamen kurutulması her zaman mümkün olmayabilir.^[20] Bu durumda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının aralıklarının açılarak görme keskinliği stabilize oluncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Literatürde KNV tedavisinde fotodinamik tedavinin de uygulandığı olgu sunumları da mevcuttur.^[34]

Best vitelliform distrofi olgularda orta şiddette travmaya maruziyet sonrası ciddi subretinal kanamalar gelişebileceğinden bu olgular başa darbe alabilecekleri spor ve aktivitelerden kaçınmaları gerektiği konusunda mutlaka uyarılmalıdır.

Genetik danışmanlık

Ailede bir kişiye Best vitelliform distrofi tanısı konulduktan sonra, otozomal dominant geçiş paterni nedeniyle ailedeki diğer üyelerin de taranması gerekmektedir. Patojenik varyantın bulunduğu aileler için prenatal testler mümkündür. Genetik riskin belirlenmesi ve prenatal testlerin yapılabilmesi için en uygun zaman hamilelik öncesi dönemdir. Best olgularına genetik danışmanlık ve kariyer planlaması konularında destek sağlanabilmektedir.

Sonuç

Best vitelliform distrofi gelişiminden sorumlu gen ve sentezlettiği protein belirlenmiş olmasına rağmen, vitelliform birikintinin oluşumuna neden olan patofizyolojik süreç henüz tüm detaylarıyla aydınlatılamamıştır. Bu konuda oluşturulan hayvan modelleri patofizyolojik basamakların birer birer ortaya çıkarılmasına katkı sağlamaktadır. Hastalık hakkındaki bilgileri-miz arttıkça, olası tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Şu anki veriler ışığında hastalığın gelecekteki tedavi seçenekleri arasında kök hücre ve gen terapilerinin yer alabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Vitelliform dystrophies: Prevalence in Olmsted County, Minnesota, United States. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):143-7.
2. Stone EM, Nichols BE, Streb LM, Kimura AE, Sheffield VC. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet.* 1992;1(4):246-50.
3. Kane Dickson V, Pedi L, Long SB. Structure and insights into the function of a Ca(2+)-activated Cl(-) channel. *Nature.* 2014;516(7530):213-8.
4. Strauss O, Muller C, Reichhart N, Tamm ER, Gomez NM. The role of bestrophin-1 in intracellular Ca(2+) signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801:113-9.
5. Milenkovic A, Brandl C, Milenkovic VM, Jendryke T, Sirianant L, Wainitchakool P, et al. Bestrophin 1 is indispensable for volume regulation in human retinal pigment epithelium cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(20):E2630-9.
6. Yang T, Liu Q, Kloss B, Bruni R, Kalathur RC, Guo Y, et al. Structure and selectivity in bestrophin ion channels. *Science.* 2014;346(6207):355-9.
7. Qu Z, Hartzell HC. Bestrophin Cl- channels are highly permeable to HCO3-. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(6):C1371-7.
8. 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(1):163-75.
9. Sohn EH, Francis PJ, Duncan JL, Weleber RG, Saperstein DA, Farrell DF, et al. Phenotypic variability due to a novel Glu292Lys variation in exon 8 of the BEST1 gene causing best macular dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(7):913-20.
10. Mullins RF, Kuehn MH, Faidley EA, Syed NA, Stone EM. Differential macular and peripheral expression of bestrophin in human eyes and its implication for best disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):3372-80.
11. O'Gorman S, Flaherty WA, Fishman GA, Berson EL. Histopathologic findings in Best's vitelliform macular dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(9):1261-8.
12. Weingeist TA, Kobrin JL, Watzke RC. Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(7):1108-14.
13. Bakall B, Radu RA, Stanton JB, Burke JM, McKay BS, Wadelius C, et al. Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in BEST1 (VMD2). *Exp Eye Res.* 2007;85(1):34-43.
14. Singh R, Shen W, Kuai D, Martin JM, Guo X, Smith MA, et al. iPS cell modeling of Best disease: insights into the pathophysiology of an inherited macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2013;22(3):593-607.
15. Duncker T, Greenberg JP, Ramachandran R, Hood DC, Smith RT, Hirose T, et al. Quantitative fundus autofluorescence and optical coherence tomography in best vitelliform macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1471-82.
16. Guziewicz KE, Sinha D, Gomez NM, Zorych K, Dutrow EV, Dhingra A, et al. Bestrophinopathy: An RPE-photoreceptor interface disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:70-88.
17. Tan LX, Toops KA, Lakkaraju A. Protective responses to sublytic complement in the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(31):8789-94.

18. Renner AB, Tillack H, Kraus H, Kramer F, Mohr N, Weber BH, et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology*. 2005;112(4):586-92.
19. Marmorstein AD, Cross HE, Peachey NS. Functional roles of bestrophins in ocular epithelia. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(3):206-26.
20. Sohn EH, Mullins RF, Stone EM. Macular Dystrophies. In: Ryan SJ, editor. *Ryan's Retina*. II. 5th ed: Elsevier; 2013. p. 852-90.
21. Tripathy K, Salini B -. Best disease. In: *StatPearls Treasure Island (FL)*, StatPearls publishing, 2020.
22. Wabbels B, Preising MN, Kretschmann U, Demmler A, Lorenz B. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(11):1453-66.
23. Mohler CW, Fine SL. Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology*. 1981;88(7):688-92.
24. Shahzad R, Siddiqui MA. Choroidal neovascularization secondary to Best vitelliform macular dystrophy detected by optical coherence tomography angiography. *J AAPOS*. 2017;21(1):68-70.
25. Kumar V, Chatra K. Fibrotic pillar leads to focal choroidal excavation in Best vitelliform dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(11):2083-7.
26. 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(4):444-7.
27. Gallemore RP, Hughes BA, Miller SS. Light-Induced Responses of the Retinal Pigment Epithelium. New York City: Oxford University Press; 1998.
28. Meunier I, Senechal A, Dhaenens CM, Arndt C, Puech B, Defoort-Dhellemmes S, et al. Systematic screening of BEST1 and PRPH2 in juvenile and adult vitelliform macular dystrophies: a rationale for molecular analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1130-6.
29. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(3):187-205.
30. Batioglu F, Yanik O, Demirel S, Caglar C, Ozmert E. A Case of Best Disease Accompanied by Pachychoroid Neovascularopathy. *Türk J Ophthalmol*. 2019;49(4):226-9.
31. Yang T, Justus S, Li Y, Tsang SH. BEST1: the Best Target for Gene and Cell Therapies. *Mol Ther*. 2015;23(12):1805-9.
32. Guziewicz KE, Cideciyan AV, Beltran WA, Komaromy AM, Dufour VL, Swider M, et al. BEST1 gene therapy corrects a diffuse retina-wide microdetachment modulated by light exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(12):E2839-E48.
33. Chaudhary KM, Mititelu M, Lieberman RM. An evidence-based review of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 2. Coats' disease, best disease, and uveitis with childhood neovascularization. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(1):11-9.
34. Frennesson CI, Wadelius C, Nilsson SE. Best vitelliform macular dystrophy in a Swedish family: genetic analysis and a seven-year follow-up of photodynamic treatment of a young boy with choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(3):238-42.



Öğr. Gör. Dr. Özge Yanık Odabaş

1987 yılında Karabük'te doğmuştur. 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce tıp bölümünden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini 2012-2016 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almıştır. Mecburi hizmetini Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016 - 2019 yılları arasında tamamlamıştır. 2019 Ağustos ayından beri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina-Vitreus Biriminde aktif olarak çalışmaktadır.