

Best Vitelliform Maküla Distrofisinde Gelişen Koroid Neovaskülarizasyonunun Tedavisinde Intravitreal Ranibizumab*

Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularization in Best's Vitelliform Macular Dystrophy

Elçin SÜREN¹, Figen BATIOĞLU², Emin ÖZMERT²

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Yirmi yaşında, Best vitelliform maküla distrofisi olan erkek hasta sol gözde 1 aydır görme azalması şikayeti ile başvurdu. Hasta, tam oftalmolojik muayene, flöresein anjiyografi (FA), fundus otoflöresans (FOF), optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirildi. Görme 5/10 düzeyinde olup, fundus muayenesinde vitellirüptif evrede Best vitelliform maküla distrofisi ve eşlik eden kanama saptandı. Kanamanın vitellirüptif evrede geliştiği düşünüldü, tedavi uygulanmadı. Üç ay sonraki kontrolde görme keskinliği sağda 2 mps, solda 10/10 düzeyindeydi. Fundus muayenesinde sağda makülada kabarıklık ve kanama mevcuttu. FA'de koroid neovaskülarizasyonuna (KNV) bağlı erken evrede başlayıp geç evrede artan hiperflöresans izlendi. OKT'de subfoveal alanda kubbe şeklinde yüksek yansıtıcılıkta lezyon ile birlikte belirgin subretinal sıvı ve intraretinal ödem izlendi. Olguya aylık aralarla sağ göze 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonra sağ gözde görme keskinliği 3/10 ve 6 ay sonra 10/10 düzeyine yükseldi. Best vitelliform maküla distrofisinde KNV gelişmesi çok nadir bir komplikasyondur. Patofizyoloji çok açık olmamakla birlikte, KNV gelişmesinde damar endotel kaynaklı büyüme faktörü rol oynuyor olabilir. Bu nedenle Best vitelliform maküla distrofisinde gelişen KNV'larda anti VEGF bir ajan olan ranibizumab yeni bir tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Best vitelliform maküla distrofisi, intravitreal ranibizumab, fundus otoflöresans, optik koherens tomografi.

ABSTRACT

A 20-year-old male with Best's vitelliform macular dystrophy complained of decreased vision in the left eye for the previous 1 month. He was evaluated by complete ophthalmologic examination, fluorescein angiography (FA), fundus autofluorescence (FAF), and optical coherence tomography (OCT). Best corrected visual acuity (BCVA) was 5/10 in the left eye and the fundus examination revealed a vitelliruptive lesion with hemorrhage in the left eye. The hemorrhage was thought to be a manifestation of the vitelliruptive stage and no treatment was implemented. After 3 months, visual acuity decreased in the right eye. Best corrected visual acuity was counting fingers at 2 meters in the right eye and 10/10 in the left eye. The fundus examination revealed macular edema and hemorrhage in the right eye. FA disclosed increased leakage due to choroidal neovascularization (CNV). OCT demonstrated increased hyperreflectivity in the subfoveal area with distinctive fluid and intraretinal edema. Three doses of intravitreal ranibizumab were applied at monthly intervals. Best corrected visual acuity improved to 3/10 and 10/10 one month and 6 months after the injections, respectively. CNV is a rare complication in Best's vitelliform macular dystrophy. Although the histopathologic data are not clear, one may hypothesize that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a role in the pathogenesis of CNV secondary to vitelliform dystrophy. Intravitreal ranibizumab as an anti-VEGF agent may be a new approach for the therapy of CNV in Best's vitelliform macular dystrophy.

Key Words: Best's vitelliform macular dystrophy, intravitreal ranibizumab, fundus autofluorescence, optical coherence tomography.

Ret-Vit 2011;19:131-133

Geliş Tarihi : 12/02/2010

Kabul Tarihi : 09/04/2010

Received : February 12, 2010

Accepted : April 09, 2010

* Bu çalışma TOD 43. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur.
1- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Asist. Dr.
2- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D. Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY
SUREN E., elcin_baskan@yahoo.com
2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert@superonline.com

Correspondence: M.D., Elçin SÜREN
M.D. Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Best vitelliform maküla distrofisi birincil olarak retina pigment epitelinin (RPE) tutulduğu, değişik penetranslı otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Histopatoloji tam olarak bilinmemekle birlikte lipofusin pigmentine benzer materyalin RPE ve altında depolandığı tahmin edilmektedir. Hastalık 5 farklı evrede seyir gösterir;

Evre 1: previtelliform,

Evre 2: vitelliform,

Evre 3: psödohipopiyon,

Evre 4: vitellirüptif, Evre 5: atrofik evredir.¹

Best vitelliform maküla distrofisinde genellikle görme keskinliği yıllar içinde azalır. Bu hastalıkta koroid neovaskülarizasyon (KNV) gelişmesi nadir bir komplikasyondur ancak geliştiği takdirde görme keskinliği hızla düşer.^{2,3} Günümüzde, hastalık zemininde gelişmiş KNV tedavisinin kanıta dayalı tedavi sonuçları yoktur.

Literatürde KNV tedavisinde fotodinamik tedavi², fotodinamik tedavi ile kombine intravitreal triamsinolon uygulaması³, argon laser fotokoagülasyon⁴, maküla ödemi için oral asetozolamid verilmesi⁵ ve intravitreal bevacizumab uygulaması⁶ gibi olgu sunumu şeklinde farklı tedavi seçenekleri bildirilmiştir. Bu olgu, Best vitelliform maküla distrofisinde gelişen koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal ranibizumab etkinliğininin değerlendirilmesi amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Babasında ve kardeşinde Best vitelliform maküla distrofisi olan ve sol gözde 1 aydır görme azalması tarifleyen 20 yaşındaki erkek hasta tam oftalmolojik muayene, flöresein anjiyografi (FA), fundus otoflöresans (FOF), optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirildi. İlk muayenede görme keskinliği sağda Snellen testine göre 10/10, solda 5/10 düzeyindeydi.

Fundus muayenesinde sağda vitelliformdan psödohipopiyon evreye gidış, solda vitellirüptif evrede Best vitelliform maküla distrofisi saptandı. Sol gözde lezyonun üst kısmında kanama mevcuttu (Resim 1a). FA'de lezyona uyan alanda yuvarlak hiperflöresans kanamaya uyan alanda hipoflöresans (Resim 1b), FOF görüntülemesinde

ise benzer şekilde lezyonda hiper, kanamada hipootoflöresans saptandı (Resim 1c).

OKT'de ise lezyona ait hiperreflektivite görülmekteydi (Resim 1d). Kanamanın vitellirüptif evre ile ilişkili olduğu düşünüldü, tedavi uygulanmadı. Üç ay sonraki kontrolde görme keskinliği sağ gözde 2 mps, solda tam düzeyindeydi.

Fundus muayenesinde sağ gözde makülada kabarıklık ve kanama saptandı (Resim 2a). FA'de erken evrede başlayıp geç evrede artan hiperflöresans (Resim 2b), FOF görüntülemesinde hiperotoflöresans lezyon üzerinde ve çevresinde kanamalara bağlı hipootoflöresans izlendi (Resim 2c). OKT'de subfoveal alanda kubbe şeklinde artmış yansıtıcılık, beraberinde belirgin subretinal sıvı ve intraretinal ödem görülmekteydi (Resim 2d).

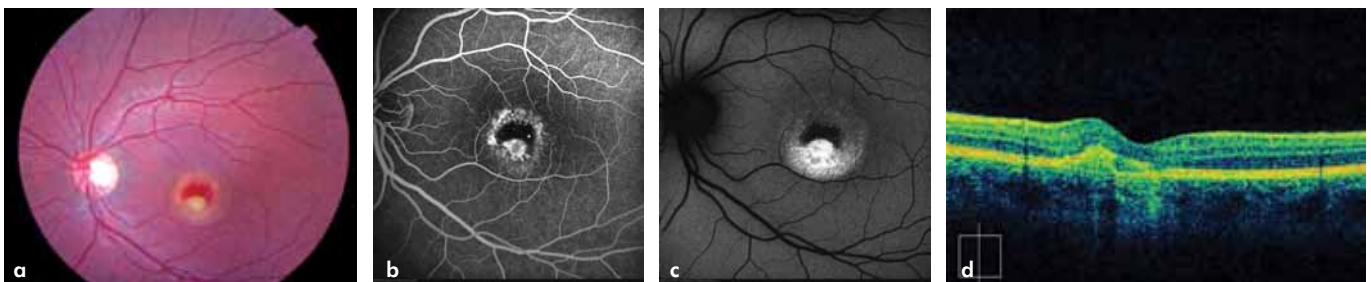
Bu bulgularla hastanın sağ gözünde Best vitelliform maküla distrofisi zemininde koroid neovaskülarizasyonu geliştiği düşünüldü. Hastaya bilgilendirici onam formu imzalatıldı ve 1 aylık aralarla 3 kez intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapıldı.

Maküladaki ödem azaldı, kanama kayboldu. Üçüncü enjeksiyondan 1 ay sonra sağ gözde görme keskinliği 3/10, 6 ay sonra 10/10 düzeyine ulaştı. Altıncı aydaki fundus muayenesinde sağ gözde vitellirüptif evre ile uyumlu görünüm izlendi (Resim 3a). OKT'de subretinal sıvının azaldığı (Resim 3b), FOF'ta kanamalara bağlı hipootoflöresans görünümünün kaybolduğu (Resim 3c) dikkati çekti.

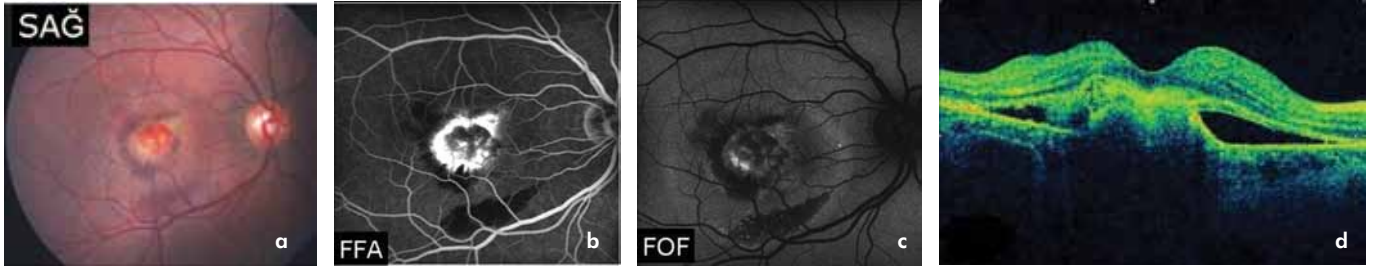
TARTIŞMA

Best vitelliform maküla distrofisinde görme keskinliği hastalığın evresi ilerledikçe yıllar içinde azalır. Hastalığın yıkıcı dönemlerinde arka kutupta görme keskinliğini azaltan koroid neovasküler membran gelişebilir veya KNV ile ilişkili olmayan subretinal kanama gibi eksüdatif değişiklikler ortaya çıkabilir.

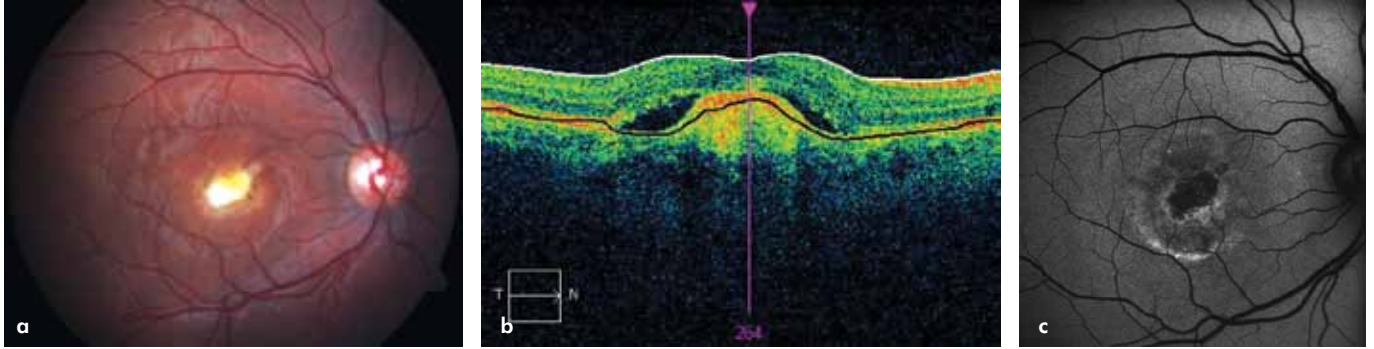
Ancak koroid neovasküler membran gelişmesi çok daha nadir bir komplikasyondur.¹⁻⁴ Gelişen neovasküler membranın tanısında FA ile lezyona ait sızıntı görülür. OKT'de neovaskülarizasyona bağlı artmış yansıtıcılıkla birlikte subretinal/intraretinal sıvı mevcuttur.⁴ Best vitelliform maküla distrofisinde gelişen KNV'nin patofizyolojisi çok açık değildir.



Resim 1a-d: Sol gözde vitelliform lezyonun üst kısmında kanama (a). FA'de lezyona uyan alanda yuvarlak hiperflöresans, kanamaya uyan alanda hipoflöresans (b). FOF görüntülemesinde, lezyona bağlı hiperotoflöresans kanamaya bağlı hipootoflöresans (c). OKT'de lezyona ait artmış yansıtıcılık (d).



Resim 2a-d: Sağ gözde maküлада kabarıklık ve kanama (a). FA'de erken evrede başlayıp geç evrede artan hiperflöresans (b). FOF görüntülemesinde hiperotoflörösan lezyon üzerinde ve çevresinde kanamalara bağlı hipootoflörösans (c). OKT'de subfoveal alanda kubbe şeklinde artmış yansıtıcılık, beraberinde belirgin subretinal sıvı ve intraretinal ödem (d).



Resim 3a: İntravitreal ranibizumab enjeksiyonundan 6 ay sonra, vitellirüptif evre (a). OKT'de subretinal sıvıda azalma (b). FOF görüntülemesinde çevresinde hiperotoflörösan halka olan hipootoflörösans (skar dokusuna bağlı) (c).

Bestrofin 1 geninin heterozigot mutasyonunda tipik hastalık oluşurken, homozigot mutasyon olması halinde hastalığın seyirinde KNV gelişebilmektedir.⁷ Patofizyoloji çok açık olmadığı için olgu sunumlarındaki tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; damar endoteli kaynaklı büyüme faktörünün (VEGF) rol oynadığı söylenebilir.²⁻⁶ Tedavi seçeneği olarak intravitreal bevacizumab uygulanması ve VEGF blokajı yapılması ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.⁶ Diğer bir anti VEGF ajan olan ranibizumab, rekombinant olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikör fragmanıdır, VEGF'nin biyolojik olarak bütün aktif izoformlarını ve yıkım ürünlerini nötralize eder. İntralimitan membrandan geçip subretinal tabakalara ulaşır ve vasküler permeabilitiyeye azaltıcı etkisi ile KNV oluşumunu inhibe eder.

Ranibizumab ile yaşa bağlı maküla dejeneransında KNV tedavisinde olumlu sonuçlar bildirilmektedir.^{8,9} Retina distrofilerinden Stargardt hastalığında gelişen KNV'de intravitreal ranibizumab uygulanmış ve görme keskinliğinde belirgin artış olmamakla birlikte KNV'de gerileme olduğu saptanmıştır.¹⁰ Querques ve ark., tarafından heterozigot mutasyon ile Best vitelliform maküla distrofisi zemininde gelişmiş KNV olan 2 göze intravitreal olarak uygulanmış ancak tedavi sonucu bildirilmemiştir.⁷ Olgumuzda 1 aylık aralarla 3 doz intravitreal ranibizumab uygulaması ile hastanın görme keskinliği artmış, KNV gerilemiş, OKT'de subretinal sıvı azalmış ve FOF'ta kanama alanlarındaki hipootoflörösans kaybolmuştur. Sonuç olarak Best vitelliform maküla distrofisi zemininde gelişen KNV tedavisinde intravitreal ranibizumab uygulaması ile anatomik ve görsel iyileşme sağlanmaktadır. Ancak tedavinin etkinliğinin ve etki süresinin belirlenmesinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Mohler CW, Fine SL.: Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology*. 1981;88:688-692.
2. Andrade RE, Farah ME, Costa RA.: Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in best disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:1179-1181.
3. Nóbrega M, Bortolotto C, Farah M.: Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for choroidal neovascularization in Best disease. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:761-762.
4. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, et al.: Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:216-218.
5. Hori K, Ishida S, Inoue M, et al.: Treatment of cystoid macular edema with oral acetazolamide in a patient with best vitelliform macular dystrophy. *Retina*. 2004;24:481-482.
6. Leu J, Schrage NF, Degenring RF.: Choroidal neovascularization secondary to Best's disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1723-1725.
7. Querques G, Zerbib J, Santacroce R, et al.: Functional and clinical data of Best vitelliform macular dystrophy patients with mutations in the BEST1 gene. *Mol Vis*. 2009;15:2960-2972.
8. Schmidt-Erfurth U.: Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:149-165.
9. Yalçınbayır Ö, Firovzi A, Akduman L.: Maküla dejeneransı tedavisinde yeni bir dönem başlıyor. *Ret-Vit*. 2005;13:1-7.
10. Querques G, Bocco MC, Soubrane G, et al.: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:319-321.