

(12) Choroba Besta – opis przypadku rodzinnego występowania

Best's disease – family case report

Sława Kwiecień, Magdalena Ulińska, Robert Sulak, Jerzy Szaffik

Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaffik

Summary: Friedrich Best described in 1905 for the first time a genetic disease which is subject to autosomal dominant inheritance. Yellow material is assembled under pigment epithelium, especially in the macula. Afterwards pigment epithelium and choroid become involved in the process and visual acuity decreases. In the last phase the fibrotic scar appears in the macula with deterioration of visual acuity. In some late cases choroidal neovascularization develops too.

We present a two-generation-family which suffers from Best's disease. Our patients: mother, her daughter and her son demonstrate changes in different phases of development. In mother's case we found fibrotic scar and atrophy of pigment epithelium, which is typical of the late phase of the disease. Daughter complained of decrease in visual acuity, the subretinal neovascularisation was found in the macula and photodynamic therapy was performed. Visual acuity improved from 0.5 to 0.8 and has been stable for 11 months. Son did not report any symptoms. Some yellow material was found under the macula in both eyes without decrease of visual acuity.

Described case shows importance of the whole family members' examination in case of Best's disease. Early diagnosis of this serious disease makes possibility of proper treatment.

Słowa kluczowe: lipofuscyna, zanik naczyńówki, metamorfopsje.
Key words: lipofuscin, choroidal atrophy, metamorphopsia.

Wstęp

Choroba Besta po raz pierwszy została opisana przez Friedricha Besta w 1905 roku. Należy ona do schorzeń genetycznie uwarunkowanych o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia, z niepełną penetracją i różnorodnością ekspresji. Oznacza to, że mutacja tylko jednej kopii genu, w tym przypadku *VMD2* zlokalizowanego na chromosomie 11, może spowodować rozwój choroby. Niewiele dotąd wiadomo o białkach produkowanych przez gen *VMD2*, chociaż jego rola wydaje się związana z funkcjonowaniem nabłonka barwnikowego siatkówki (1,2,3).

Patofizjologia i dziedziczenie

W chorobie Besta dochodzi do kumulacji złogów lipofuscyny w warstwie nabłonka barwnikowego (RPE) oraz między nim a błoną Brucha. Materiał ten może się również gromadzić w zewnętrznych częściach fotoreceptorów oraz komórkach Müllera. Histopatologicznie stwierdzono największy stopień nasilenia kumulacji lipofuscyny w obszarze plamkowym, jednak te zjawiska zachodzą również w warstwach obwodowych siatkówki (4,5,6).

Choroba Besta jest związana z mutacją genu *VMD2*. Jest to gen zlokalizowany w 11 chromosomie (11q13). Znotowano 48 różnych mutacji genu *VMD2*. Gen ten składa się z 11 egzónów kodujących białko zawierające 585 aminokwasów. Białkiem tym jest bestrophina znajdująca się w warstwie RPE.

Białko to jest kanałem regulującym przepływ jonów chloru w komórkach siatkówki. Mutacja genu *VMD2* prowadzi do dysfunkcji tych kanałów chlorowych na skutek dysfunkcji zmiennej bestrophiny. Według innych koncepcji bestrophina odgrywa rolę jako regulator kanałów wapniowych zależnych od napięcia. Przypuszcza się, że białko to jest odpowiedzialne za wywoływanie zmian w badaniu EOG. Mutacja również innych genów (*RDS* gen) może powodować chorobę Besta (7,8,9,10,11,12).

Choroba Besta u osób dorosłych

Występująca u dorosłych postać choroby Besta przebiega często w sposób bezobjawowy, dlatego jest wykrywana przypadkowo głównie w 3.-5. dekadzie życia. Istnieją doniesienia informujące, że za jej pojawienie się może być odpowiedzialna mutacja genów innych niż *VMD2* – głównie *RDS*. Gen ten koduje białko o nazwie peripherin odpowiedzialne między innymi za funkcję fotoreceptorów. Tylko jedna czwarta przypadków choroby Besta u dorosłych jest związana z mutacją genetyczną. Przyczyna tej formy choroby Besta nie została do końca wyjaśniona. Kluczowe również u osób dorosłych stwierdza się odchylenie w stosunku do postaci klasycznej: zmiany są znacznie mniejsze (0,3-0,5 tarczy nerwu II) i nie ewoluują. Może to wyjaśniać asymptomatyczność tej jednostki chorobowej u dorosłych. W badaniu EOG zazwyczaj nie stwierdza się odchyień od normy, co również stanowi zasadniczą cechę różnicującą tę postać z postacią klasyczną (13,14,15).

Diagnostyka

Początkowo pacjenci zgłaszają nieznaczne obniżenie ostrości wzroku oraz metamorfopsje. Objawy mogą się pojawiać od wczesnego dzieciństwa do 5.-6. dekady życia, ale najczęściej są wykrywane w 2.-3. dekadzie życia, często podczas okresowych badań okulistycznych. Zmiany występujące w tej chorobie lokalizują się w plamce, najczęściej obustronnie. Mają wielkość około $\frac{1}{2}$ -3 średnic tarczy nerwu wzrokowego. Mogą one mieć charakter wieloogniskowy, czasami pozadołkowy. Na podłożu tych zmian może dojść do rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej w plamce (16).

Wyodrębniono pięć faz choroby: przedżółtkowatą, żółtkowatą, pseudohypopionu, „jajecznicę” oraz końcową. Faza pierwsza charakteryzuje się jedynie nieprawidłowym wynikiem EOG, nie stwierdza się zmian na dnie oka. W fazie żółtkowatej na dnie oka są widoczne charakterystyczne, opisane wyżej złogi, ostrość wzroku jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona. W fazie pseudohypopionu oraz „jajecznicę” dochodzi do stopniowej resorpcji lipofuscyny i stopniowego obniżenia ostrości wzroku. W fazie końcowej materiał może zostać całkowicie wchłonięty z wtórnym zanikiem naczyńki i nabłonka barwnikowego lub włóknieniem i powstaniem blizny. Na jej podłożu może dojść do rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej. W tej fazie ostrość wzroku najczęściej jest już niska (17,18,19).

Oprócz badania oftalmoskopowego należy przeprowadzić następujące badania:

- pole widzenia – obniżenie czułości siatkówki w centrum,
- test widzenia barwnego – zazwyczaj prawidłowy lub zaburzony w linii żółto-niebieskiej,
- angiografię fluoresceinową,
- badanie elektrofizjologiczne,
- OCT (20,21).

W angiografii fluoresceinowej możemy stwierdzić:

- blokadę fluorescencji naczyńki przez zgromadzony materiał, we wczesnych fazach choroby,
- hiperfluorescencję, do której dochodzi na skutek wtórnego uszkodzenia nabłonka barwnikowego,
- hiperfluorescencję z powodu przecieku z neowaskularyzacji podsiatkówkowej CNV.

Cennym badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest elektrookulografia (EOG). Dostarcza ona informacji o potencjałach generowanych przez nabłonek barwnikowy. Wynik określamy jako wskaźnik Ardena. Jest on iloczynem maksymalnej amplitudy potencjału w jasności i minimalnej – w ciemności. Wartości prawidłowe u zdrowych osób wynoszą około 2,0, wartości poniżej 1,6 są nieprawidłowe, stwierdza się je obuocznie.

W chorobie Besta obniżenie wskaźnika Ardena może występować nie tylko w przypadku stwierdzenia zmian na dnie oka, ale również w stadium przedżółtkowatym i u dotychczas bezobjawowych nosicieli genu. Wskaźnik Ardena pozwala na różnicowanie choroby Besta od schorzeń o podobnym wyglądzie klinicznym, gdy zapis ERG jest prawidłowy.

Zwyrodnienie żółtkowate dorosłych, dziedziczące się również autosomalnie dominująco, jest zwykle wykrywane przypadkowo. Obniżenie ostrości wzroku bywa nieznaczne. Zmiany na dnie oka są mniejsze – zajmują od $\frac{1}{3}$ do $\frac{1}{2}$ średnicy tarczy nerwu wzrokowego.

Badanie OCT ujawnia zaniki warstw siatkówki z jej hiperreflektywnością, wskazując na zwłóknienie podsiatkówkowe, zaniki i nieregularności w strukturze RPE. Można również stwierdzić obecność płynu śród- lub podsiatkówkowego, błonę neowaskularną (CNV) (22,23,24).

Cel

Celem pracy jest przedstawienie zmian okulistycznych w rodzinie, w której matka i dwoje dzieci chorują na chorobę Besta.

Materiał i metoda

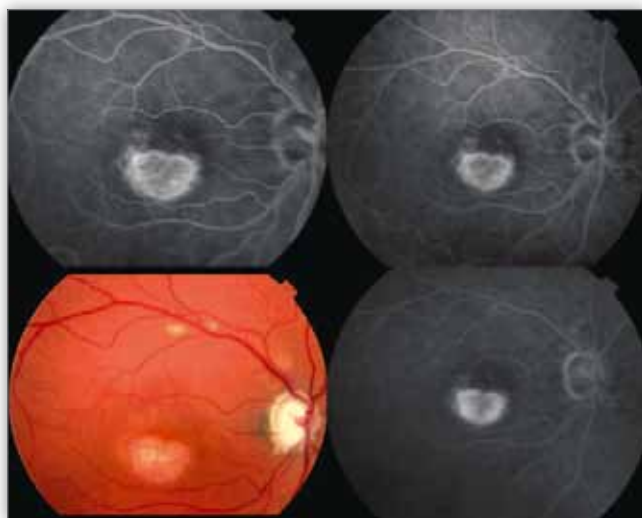
Badaniami objęliśmy 2 pokolenia rodziny z chorobą Besta – matkę i dwoje dzieci. Stwierdziliśmy zmiany o różnym stopniu zaawansowania.

Wykonano następujące badania:

- wywiad chorobowy ogólny i okulistyczny,
- ostrość wzroku do dali i bliży z najlepszą korekcją,
- EOG,
- dno oka w obrazie stereoskopowym,
- kolorowe i bezczerwienne zdjęcie dna oka,
- angiografia fluoresceinowa, angiografia indocyjaninowa,
- OCT.

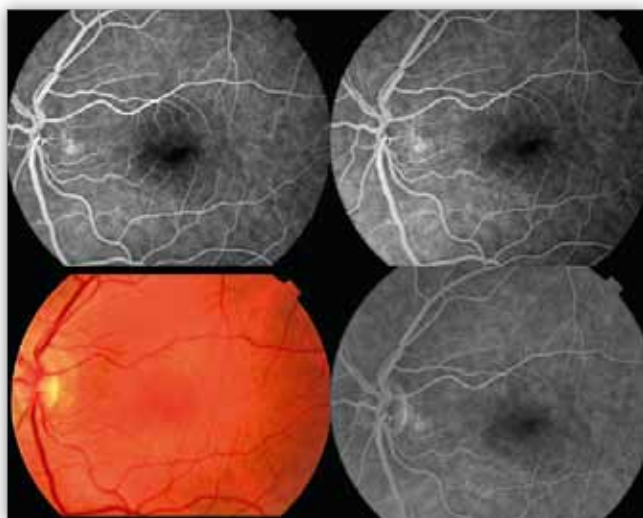
Wyniki – opis przypadków

1. Matka (lat 65) – stopniowe pogorszenie widzenia od 9 lat. Od około 3 lat stabilna ostrość wzroku: Vod = 0,3, Vos = 0,2, Snou = 1,5. Na dnie oczu: zanik naczyńki i nabłonka barwnikowego w plamce oka prawego oraz zanik w centrum bliznowatej zmiany w plamce w oku lewym. Ryciny 1. i 2. przedstawiają kolorowe zdjęcia oraz angiografię fluoresceinową obojga oczu podczas pierwszego badania.
2. Córka (lat 38) – nagle obniżenie ostrości wzroku oka prawego 4 lata temu; wcześniej stopniowe pogorszenie od 3 lat. Podczas pierwszego badania stwierdzono: Vod = 0,5, Vos = 1,0, na dnie oka prawego – wypukła poddołkowa zmiana z drobnymi wybroczynami i złogami lipidowymi, na dnie oka lewego – delikatne przegrupowania barwnika. Angiografia fluoresceinowa wykazała hiperfluorescencję w oku prawym z niewielkim przeciekiem w trakcie badania. W angiografii indocyjaninowej stwierdzono hiperfluorescencję w miejscu zmiany uwidocznionej w angiografii fluoresceinowej (7). Rozpoznano neowaskularyzację podsiatkówkową oka prawego i zastosowano terapię fotodynamiczną. Po 3 miesiącach stwierdzono: Vod = 0,8, na dnie oka – zmiana płaska, w angiografii fluoresceinowej – hiperfluorescencja o stałych granicach. Nie powtarzano terapii fotodynamicznej, a stan identyczny utrzymuje się od 4 lat. Ryciny 3. i 4. przedstawiają kolorowe zdjęcia oraz angiografię fluoresceinową obojga oczu podczas pierwszego badania.
3. Syn (lat 37) – bez dolegliwości okulistycznych; podczas badania okresowego w zakładzie pracy stwierdzono zmiany na dnie oczu. Stan okulistyczny: Vou = 1,0, na dnie obojga oczu – skupiska żółtego materiału pod nabłonkiem barwnikowym, angiografia fluoresceinowa – w oku prawym częściowa blokada fluorescencji i hiperfluorescencja w miejscu zmiany, w oku lewym – hiperfluorescencja o stałych granicach wskutek uszkodzenia nabłonka barwnikowego.



Ryc. 1. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka prawego u matki.

Fig. 1. Mother's right eye Color and FA.



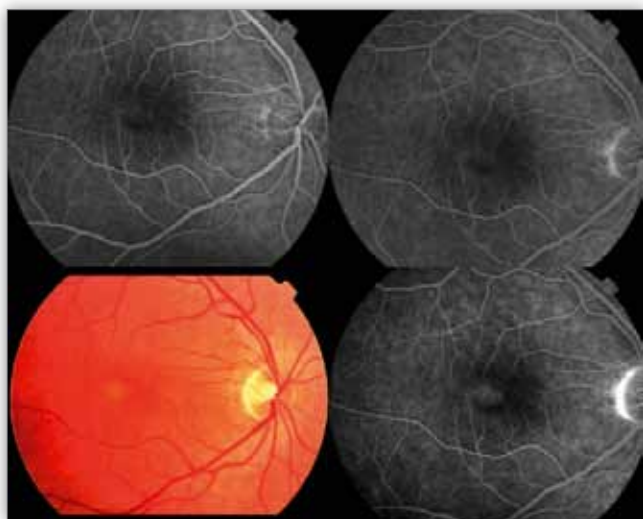
Ryc. 4. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka lewego u córki.

Fig. 4. Daughter's left eye Color and FA.



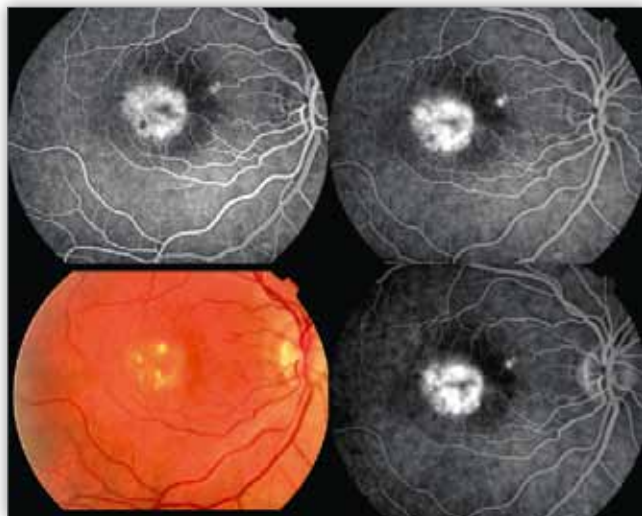
Ryc. 2. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka lewego u matki.

Fig. 2. Mather's left eye Color and FA.



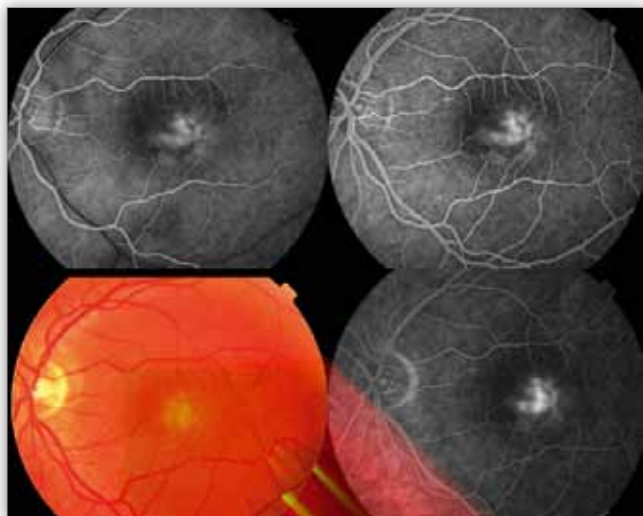
Ryc. 5. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka prawego u syna.

Fig. 5. Son's right eye Color and FA.



Ryc. 3. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka prawego u córki.

Fig. 3. Daughter's right eye Color and FA.



Ryc. 6. Kolorowe zdjęcie oraz angiografia fluoresceinowa dna oka lewego u syna.

Fig. 6. Son's left eye Color and FA.

Ryciny 5. i 6. przedstawiają kolorowe zdjęcia oraz angiografię fluoresceinową obojga oczu podczas pierwszego badania.

U wszystkich omówionych pacjentów w EOG wykazano obustronne obniżenie wskaźnika Ardena do wartości od 1,06 do 1,1 oraz prawidłowy obraz ERG.

Omówienie i wnioski

Członkowie przedstawionej rodziny – matka i dwoje dzieci – mają charakterystyczne zmiany w EOG i na dnie oczu, co pozwoliło potwierdzić występowanie choroby Besta u każdego z nich.

W przypadku podejrzenia choroby Besta należy zawsze podać badaniom pozostałych członków danej rodziny w celu wykrycia innych przypadków choroby oraz bezobjawowych nosicieli. Dziedziczenie autosomalne dominujące wskazuje, że potomstwo, rodzeństwo oraz jedno z rodziców mogą być dotknięte chorobą. Nie znamy, niestety, metody przyczynowego leczenia tego schorzenia, ale odpowiednio wczesne rozpoznanie zmian pozwala monitorować rodzinę i leczyć ją w przypadku stwierdzenia powikłań w postaci rozwoju neowaskularyzacji podsiatkówkowej.

Piśmiennictwo:

- Burgees DB, Olk RJ, Uniat LM: *Macular disease resembling adult foveomacular vitelliform dystrophy in older adults*. Ophthalmology 1987, 94, 362-366.
- Frangieh GT, Greek WR, Fine SR: *A histopathologic study of Best's macular dystrophy*. Arch Ophthalmol 1982, 100, 1115-1117.
- Greaves AH, Sarks JP, Sarks SH: *Adult vitelliform macular degeneration: clinical spectrum*. Austral N Zeal J Ophthalmol 1990, 18, 171-178.
- O'Gorman S, Flaherty WA, Fishman GA, Berson EL: *Histopathologic findings in Best's vitelliform macular dystrophy*. Arch Ophthalmol. 1988 Sep, 106(9), 1261-1268.
- Jaffe GJ, Schatz H: *Histopathologic features of adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy*. Arch Ophthalmol. 1988 Jul, 106(7), 958-960.
- Renner AB, Tillack H, Kraus H, Krämer F, Mohr N, Weber BH, Foerster MH, Kellner U: *Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations*. Ophthalmology. 2005 Apr, 112(4), 586-592.
- Boon CJ, Klevering BJ, den Hollander AI, Zonneveld MN, Theelen T, Cremers FP, Hoyng CB: *Clinical and genetic heterogeneity in multifocal vitelliform dystrophy*. Arch Ophthalmol. 2007 Aug, 125(8), 1100-1106.
- Marchant D, Yu K, Bigot K, Roche O, Germain A, Bonneau D, Drouin-Garraud V, Schorderet DF, Munier F, Schmidt D, Le Neindre P, Marsac C, Menasche M, Dufier JL, Fischmeister R, Hartzell C, Abitbol M: *New VMD2 gene mutations identified in patients affected by Best vitelliform macular dystrophy*. J Med Genet. 2007 Mar, 44(3), e70. Epub 2007 Feb 7.
- Zhuk SA, Edwards AO: *Peripherin/RDS and VMD2 mutations in macular dystrophies with adult-onset vitelliform lesion*. Mol Vis. 2006 Jul 24, 12, 811-815.
- Seddon JM, Afshari MA, Sharma S, Bernstein PS, Chong S, Hutchinson A, Petrukhin K, Allikmets R: *Assessment of mutations in the Best macular dystrophy (VMD2) gene in patients with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's-eye maculopathy*. Ophthalmology. 2001 Nov, 108(11), 2060-2067.
- White K, Marquardt A, Weber BH: *VMD2 mutations in vitelliform macular dystrophy (Best disease) and other maculopathies*. Hum Mutat. 2000, 15(4), 301-308.
- 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 Nov 7, 97(23), 12758-12763.
- Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB: *Vitelliform macular dystrophy*. Ophthalmology. 2006 Aug, 113(8), 1392-1400.
- Kłosowska-Zawadka A, Bernardczyk-Meller J: *Adult-onset vitelliform macular dystrophy (AVMD) – case report*. Klin Oczna. 2006, 108(1-3), 128-130.
- Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B, Li W, Xie G, Marknell T, Sandgren O, Forsman K, Holmgren G, Andreasson S, Vujic M, Bergen AA, McGarty-Dugan V, Figueroa D, Austin CP, Metzker ML, Caskey CT, Wadelius C: *Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy*. Nat Genet. 1998 Jul, 19(3), 241-247.
- Renner AB, Tillack H, Kraus H, Kohl S, Wissinger B, Mohr N, Weber BH, Kellner U, Foerster MH: *Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy*. Retina. 2004 Dec, 24(6), 929-939.
- Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB: *Vitelliform macular dystrophy*. Ophthalmology. 2006 Aug, 113(8), 1392-1400.
- Dubovy SR, Hairston RJ, Schatz H, Schachat AP, Bressler NM, Finkelstein D, Green WR: *Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: clinicopathologic correlation of three cases*. Retina. 2000; 20(6), 638-649.
- Pierro L, Tremolada G, Introini U, Calori G, Brancato R: *Vascularized pigment epithelial detachment in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy*. Eur J Ophthalmol. 2000 Jul-Sep, 10(3), 266-269.
- Al-Kahtani E, Nowilaty SR: *Optical coherence tomography demonstration of Best's vitelliform macular dystrophy in a child*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2007 Nov-Dec, 38(6), 511-513.
- Arora R, Das S, Shroff D, Narula R, Chauhan D: *In vivo microscopy of Best's Vitelliform Macular Dystrophy: optical coherence tomography study of combined stage III and IV lesions*. Clin Experiment Ophthalmol. 2007 Apr, 35(3), 287-288.
- Lanzetta P, Virgili G, Menchi U: *Indocyanine green angiography in vitelliform macular lesions*. Ophthalmologica 1996, 210, 189-194.
- Battaglia Parodi M, Di Crecchio L, Ravalico G: *Vascularized pigment epithelial detachment in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy*. Eur J Ophthalmol. 2000 Jul-Sep, 10(3), 266-269.
- Boon CJ, Klevering BJ, den Hollander AI, Zonneveld MN, Theelen T, Cremers FP, Hoyng CB: *Clinical and genetic heterogeneity in multifocal vitelliform dystrophy*. Arch Ophthalmol. 2007 Aug, 125(8), 1100-1106.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.08.2008 r. (1065)
Zakwalifikowano do druku 20.01.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

SPKSO w Warszawie
dr n. med. Sława Kwiecień
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa
slawakwiecien@wp.pl