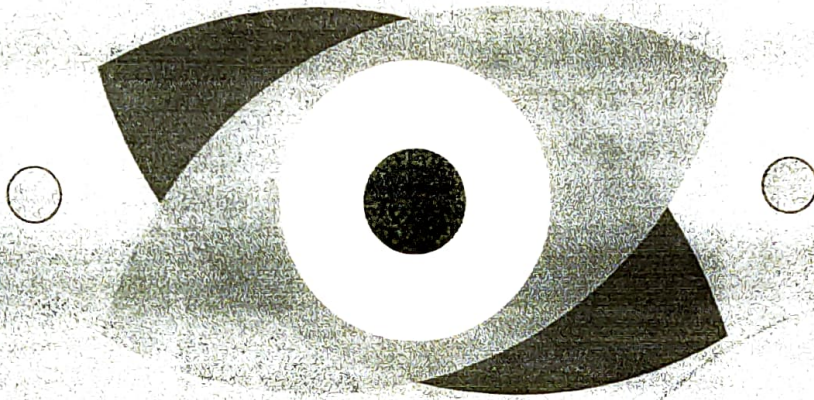


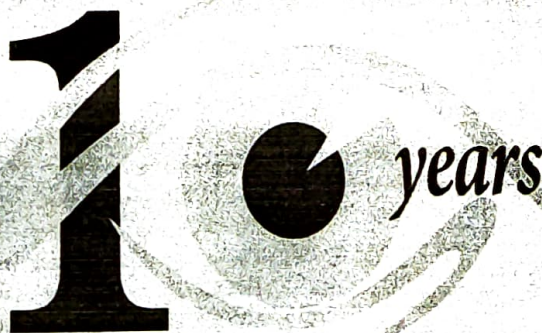
БРОЈ 1 / ВОЛУМЕН 10 / 2023

МАКЕДОНСКО СТИСАННИЕ ЗА  
ОФТАЛМОЛОГИЈА



MACEDONIAN JOURNAL OF  
OPHTHALMOLOGY

MACEDONIAN JOURNAL  
OF OPHTHALMOLOGY



[www.zom.mk](http://www.zom.mk)



**АДУЛТНА ФОРМА**  
на фовеомакуларна  
вителиформна дистрофија  
- Опис на случај

**ADULT-ONSET**  
foveomacular  
vitelliform dystrophy  
- Case report

**Весна Челева Марковска**<sup>1,2</sup>  
**Стефан Пандилов**<sup>1</sup>  
**Ана Трпеска Бошкоска**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести,  
Скопје, Р.С.Македонија  
<sup>2</sup> Медицински факултет, Универзитет  
„Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Р.С.Македонија

**Vesna Cheleva Markovska**<sup>1,2</sup>  
**Stefan Pandilov**<sup>1</sup>  
**Ana Trpeska Boshkoska**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> PHI University Clinic for Eye Diseases,  
Skopje, R. N.Macedonia  
<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and  
Methodius", Skopje, Republic of N.Macedonia

**Адреса за кореспонденција:**  
**Весна Челева Марковска**  
ЈЗУ Универзитетска клиника за очни болести,  
Скопје, Република Македонија  
E-mail: vesna\_c@yahoo.com

**Corresponding address:**  
**Vesna Cheleva Markovska**  
University Clinic for Eye Diseases,  
Skopje, Republic of Macedonia  
E-mail: vesna\_c@yahoo.com

**Резиме**

Фовеомакуларната вителиформна дистрофија (ФМВД) е вид на pattern дистрофија чие наследување најчесто е автозомно доминантно и се одликува со билатералено зафаќање на двете очи. Сепак, во литературата се опишани и спорадични случаи, каде не е најдена генетска мутација, специфична за заболувањето. Се карактеризира со акумулација на жолтеникав дистрофичен материјал во предел на макулата, над ретинален пигментен епител. Болеста се развива постепено во неколку стадиуми, па така може да се откријат различни промени во различен временски период, почнувајќи од мали жолтеникави точки, па последователна вителиформна лезија во фовеоларна регија со централна хиперпигментна точка, сè до хорио-ретинални лузни и атрофии.

**Цел:** Приказ на спорадичен случај на адултна форма на фовеомакуларна вителиформна дистрофија кај пациент на 52 годишна возраст.

Кај пациентот при рутински офталмолошки преглед беше забележана овална жолтеникаво пребоена елевирана лезија во предел на макула, обострано. Наодот беше евалуиран со повеќе сликовни техники како: OCT,

**Abstract**

Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy (AVMD) is a type of pattern dystrophy whose inheritance is autosomal dominant and is characterized by bilateral affection. However, sporadic cases are also described in the literature, where no genetic mutation specific to the disease was found. It is characterized by the accumulation of yellowish dystrophic material in the area of the macula, above the retinal pigment epithelium. The disease takes place in several stages, so different changes can be observed during examination, starting from small yellowish dots, through a vitelliform lesion in the foveolar region with a central hyperpigmented dot, up to chorio-retinal scars and atrophies.

**Objective:** To report a sporadic case of a patient with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy.

In a 52-year-old patient, during a routine ophthalmological examination, an oval, yellowish, elevated lesion was observed in the area of the macula, on both sides. It was evaluated with multiple imaging techniques such as: OCT, OCT-A, AF, FFA and a clinical diagnosis of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy was made. Genetic analyzes and family anamnesis did not provide data on the heredity of the disease.

OCT-A, AF, FFA при што се постави клиничка дијагноза за адултна форма на фовеомакуларна вителиформна дистрофија. Генетските анализи и фамилијарната анамнеза не дадоа податок за херeditарност на заболувањето, со што случајот се води како спорадичен и редовно се следи на нашата клиника за можна прогресија.

**Заклучок:** Адултната форма на ФМВД не е така често заболување кое со помош на офталмолошките сликовни техники се диференцира од останатите pattern дистрофии како и останати фовео-макуларни заболувања со сличен клинички аспект, сè со цел пациентите со овој наод да бидат соодветно следени и лекувани.

**Клучни зборови:** макуларна вителиформа дистрофија, аутофлуоресценција, оптичка кохерентна томографија, флуоресцентна ангиографија.

ase, so the case is treated as sporadic and is regularly monitored at our clinic for possible progression.

**Conclusion:** AVMD is a not so common disease, which with the help of ophthalmic imaging techniques should be differentiated from other pattern dystrophies as well as other foveo-macular diseases with a similar clinical aspect, in order for patients with this condition to be properly managed and treated.

**Keywords:** macular vitelliform dystrophy, autofluorescence, optical coherence tomography, fluorescence angiography.

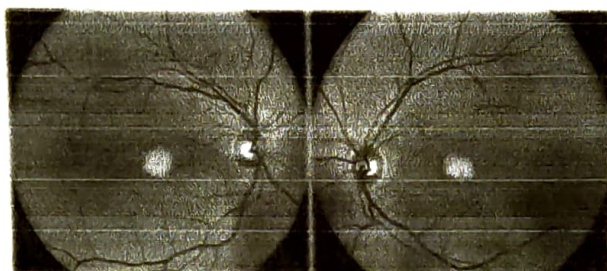
## Вовед

Адултната форма на фовеомакуларна вителиформна дистрофија (ФМВД) не е многу често заболување, со застапеност од 1:8000, и е со релативно бениген карактер [1]. Се карактеризира со билатерално зафаќање на макулата, со депонирање на жолтеникав материјал во субретиналниот простор што започнува после четвртата деценија од животот. За прв пат пациенти со оваа состојба се опишани во 1974 година од страна на Donald Gass под терминот „посебна фовеомакуларна дистрофија“, која подоцна е преименувана во адултна форма на фовеомакуларна вителиформна дистрофија и класифицирана како еден од петте типови на херeditарни pattern дистрофии [2,3]. Во категоријата на pattern дистрофии, покрај ова заболување се вклучени и: ретикуларната дистрофија, мултифокалната pattern дистрофија која симулира Старгард заболување, пигментната дистрофија во облик на пеперутка и fundus pulverulentus. Заедничко за сите овие заболувања е тоа што се наследуваат автозомно доминантно и примарно го афектираат ретиалниот пигментен епител (РПЕ), со пропратна дистрофична акумулација на липофусцински и меланински материјал во ретиалното ткиво [4].

## Опис на случај

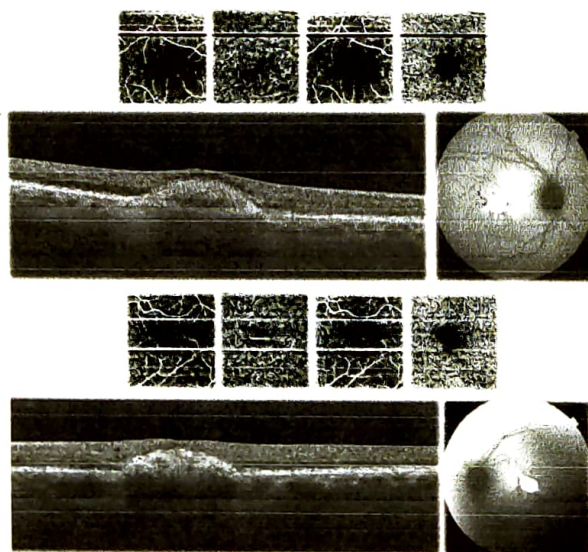
Пациент на 52 годишна возраст, без коморбидитети, дојде на ЈЗУ УК за очни болести во Скопје на редовен офталмолошки преглед. Најдобро-коригираната видна острина на двете очи изнесуваше 0.9, тонометријата и биомикроскопијата на предниот сегмент на окоото беа без особености. При фундоскопскиот преглед, во макуларна регија на двете очи, се забележа жолтеникава (како жолчка од јајце) единечна лезија со големина на папила.





Слика 1. Нативна фундус фотографија на десно и лево око од пациентот. Во предел на макула кај двете очи, се забележува жолто пребоена елевирана лезија со релативно јасна ограниченост од околното ткиво

На слајдовните пресеци добиени со неинвазивната метода на оптичка кохерентна томографија на макуларна регија се забележува акумулација на хомоген, хипер-рефлектирачки материјал со дисрупција на ретиналниот пигментен епител, и нарушување на ниво на елипсо-видната зона од невросензорната ретина. На слајдот добиени со аутофлуоресценција, оваа лезија се прикажа како хипераутофлуоресцентна, додека со инвазивната метода- фундус флуоресцентната ангиографија со користење на контрастно средство, вителиформната промена во раната фаза на снимање беше хипофлуоресцентна, со ѕвездеста гранична хиперфлуоресценција која се прошири во вид на прстен, а во доцните фази и центрипетално се прошири кон внатрешноста на лезијата. Кај наодот на оптичката кохерентна томографија со ангиографија беше без присуство на патолошка васкуларизација. Сумирајќи ги податоците од: анамнезата, наодот од прегледот на задниот сегмент, видната острина, надополнети со резултатите од сликовните техники, како и возраста на пациентот се постави дијагноза за адултна форма на фовеомакуларна вителиформна дистрофија со доцен почеток, налик на Бест-ово заболување. Поради добрата видна острина кај пациентот и без наод на патолошка васкуларизација, се заклучи дека се потребни редовни офталмолошки прегледи но без дополнителна локална или системска терапија.

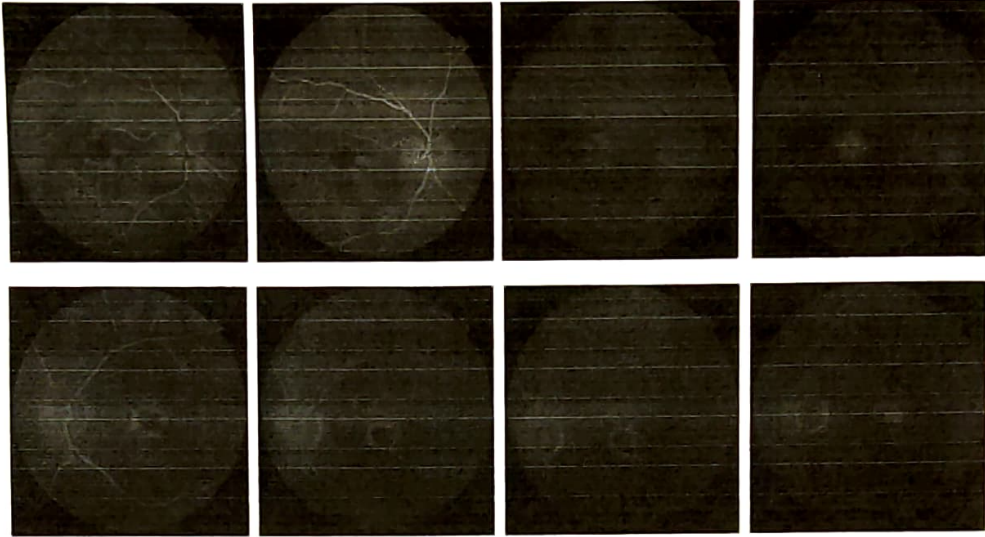


Слика 2. OCT-A, OCT и AF, на десно и лево око.

На OCT во предел на фовеа се забележува хиперрефлектирачки елевирани материјал со дисрупција на ретинален пигментен епител и нарушување на елипсо-видна зона на невросензорна ретина. Лезијата не содржи патолошка васкуларизација, според пресеците на OCT-A, а истата има хипераутофлуоресцентни карактеристики во целокупниот обем (поради акумулација на липофусцински материјал).

Бидејќи во основа оваа макуларна дистрофија може да има генетски начин на пренесување (автозомно-доминантен), беше изработена генетска анализа, која не покажа мутација на гените која е поврзана со настанување на ова заболување (BEST1, PRPH2, IMPG1 и IMPG2). Исто така, прегледот кај повеќе членови од семејството на пациентот беше со уреден офталмолошки наод, поради што овој случај се смета за спорадичен. Една година после поставување на дијагнозата, пациентот сè уште е со стабилна видна острина и без прогресија на заболувањето.





Слика 3. Тек на флуоресцентен ангиограм на десно (горе) и лево (долу) око, соодветно. Во раните фази на снимањето се забележува хиперфлуоресцентен прстен околу промената, чија флуоресценција центрипетално се шири во доцните фази на снимањето, со остаточна централна хипофлуоресценција.

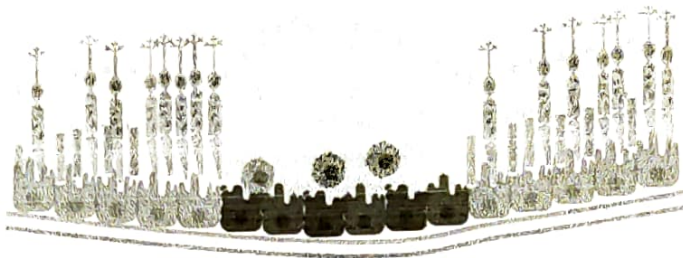
### Дискусија

Првичниот став за ФМВД беше дека се наследува автозомно-доминантно и се должи на мутација на некој од гените: BEST1, PRPH2, IMPG1 и IMPG2; кои се вклучени во синтеза на протеински канали на ниво на РПЕ-фоторецепторскиот комплекс [5]. Меѓутоа, покрај автозомно-доминантниот начин на наследување, повеќе случаи со ФМВД се спорадични, а според одредени студии и далеку почести за разлика од херeditарните. Кај спорадичните случаи не се најдени мутации кај горе наведените гени, како и слични или исти промени во макуларната регија кај други членови од семејството. Со самото тоа, дијагнозата ФМВД е доста „контроверзна“, поради тоа што под ист ентитет се опфатени и наследните случаи со вителиформна презентација, но исто така и спорадичните како и оние кои се предизвикани од некој механички, хемиски или токсичен стрес на фовеоларната регија [6]. Со други зборови различни причинители се смета дека доведуваат до еден ист патофизиолошки механизам кој за последица има акумулација на вителиформен материјал субретинално и клинички се презентира на карактеристичен начин.

Патофизиолошкиот механизам, кој за сега е прифатен во науката, се должи на дисфункција на протеински канали на ниво на РПЕ. Така на пример BEST1 генот е одговорен за синтеза на бестрофин протеин кој е лоциран на базолатералната страна од клеточната мембрана на РПЕ. Овој протеин се смета дека има улога на  $Ca^{2+}$  зависен, интрацелуларен канал за транспорт на  $Cl^-$  и  $HCO_3^-$  јони. Нарушувањето на ваквите протеински канали има за последица нарушување на метаболизмот и фагоцитната активност на РПЕ, со пропратна афекција на РПЕ-фоторецептор комплексот и натрупување на липофусцински и меланински материјал, како и дискови од фоторецепторните клетки и акумулација на макрофаги во супретиалниот простор [7,8]. Со тек на време овој материјал се зголемува со што настанува типичната вителиформна елевирани лезија на ниво на фовеа. Овие депозити причинуваат оксидативен стрес на околните ретинални клетки, како и хроничен инфламаторен процес поради присуството на воспалителни клетки, кои се сметаат за два главни моменти за прогресија на заболувањето и оштетување на ретиналното ткиво со последична атрофија или враснување на хороидална неоваскуларизација и појава на фиброза. Сè ова доведува до функционална загуба на централниот вид кај пациентот. Опишани се случаи и на регресија и спонтанa реасорпција на вителиформните депозити, но механизмите за ваквиот феномен,



за сега се непознати, а истите може да бидат добра основа за терапија кај пациентите со ова или слични заболувања [5,9].



Слика 4. Шематски приказ на вителиформна лезија во фовеа. Жолтеникаво пребоен депозит на липофусцин и меланин со бројни макрофаги натоварени со дегенеративен материјал, надигната невросензорна ретина со оштетени дискови на фоторецепторни клетки и атрофичен ретинален пигментен епител. (Креирано со BioRender.com)

Клиничката манифестација е доста различна, од асимптоматски пациенти и случаен наод, до појава на метаморфозии, централни скотоми и значајно губење на централниот вид. Главно пациентите со ФМВД, слично како и останатите pattern дистрофии, имаат добра видна острина и истата останува релативно добро сочувана во текот на животот. Меѓутоа, иако постепено, ова заболување е прогресивно и може да тече во неколку фази, слично како Бест-овото заболување, особено пациентите со мутација на BEST1 генот: од типична вителиформна лезија, преку појава на псевдохипопион во макуларна регија, па сè до атрофични или цикатрициелни лезии со хороидална неоваскуларизација [7, 10]. Ваквите случаи имаат значајно намалување на централниот вид и неопходно потребно да се спроведат различни терапевтски модалитети со цел да се спречи понатамошна прогресија на заболувањето.

Дијагнозата на заболувањето се поставува преку карактеристичниот наод на задниот сегмент од окото, при што се забележува елевирана, жолтеникава, овална лезија со големина под 1 папила дијаметар, и локализација во предел на фовеа најчесто кај двете очи. Сликковните техники како OCT, AF, FFA и OCT-A помагаат во дистинкција на ова заболување од останати макуларни патолошки состојби со слична манифестација. Па така, при OCT, лезијата се прикажува како елевирана (dome-shape), хипердензна, гранулирана промена во предел на фовеата, со надигнување на невросензорната ретина. Под неа може да се забележат атрофични промени на ниво на РПЕ како и нарушување на елипсоидниот слој на ретината. Може да се присутни и зони на атрофија и акумулација на субретинална серозна течност. При прогресивен тек и во понапредната фаза настанува субретинална фиброза и хороидална неоваскуларна мрежа која може да биде откриена со помош на OCT-A. ФМВД при AF, во вителиформен стадиум, се прикажува како изразито хиперавтофлуоресцентна овална промена, што се должи на зголемената метаболна активност на РПЕ и акумулација на липофусцински материјал во субретиналниот простор. Во почетните фази на ФФА, лезијата е ограничена со хиперфлуоресцентен прстен, кој постепено центрипетално се проширува кон нејзината внатрешност, но централно останува мала зона на хипофлуоресценција и во доцните фази на ангиограмот [5,9,11]. За разлика од Бест-овото заболување, електроокулограмот (EOG) кај пациентите со ФМВД е нормален или лесно променет [12]. Генетското тестирање на гените (BEST1, PRPH2, IMPG1 и IMPG2) од интерес може да потврди мутација на некој од нив, а исто така и самата фамилијарната анамнеза и преглед може да помогне во откривањето за наследност на заболувањето. Во нашиот случај не беше пронајдена мутација на наведените гени, како и слични или исти лезии кај други членови од семејството. Според литературните податоци, се смета дека најголем број од пациентите со ова заболување се спорадични случаи.



Диференцијално дијагностички ФМВД може да биде во колизија со други дистрофии/дегенерации и заболувања на макулата. Според сличноста на самата лезија, најголем диференцијално дијагностички предизвик е Бест-овото заболување, кое за разлика од ФМВД, најчесто е со почеток уште во детска возраст и има типичен автозомно-доминантен начин на наследување, прогресивен тек и абнормалности во ЕОГ наодот. Останатите заболувања поврзани со мутација на BEST1 познати како бестрофинопатии може да дадат сличен клинички аспект како ФМВД. Ламеларните друзи, друзеноидното одлепување на РПЕ, паранеопластична витилиформна ретинопатија, витреомакуларна тракција, централна серозна хориоретинопатија со хроничен тек, сенилната макуларна дегенерација и останатите pattern дистрофии може да бидат диференцијален проблем кај атипични случаи на заболувањето [5,9]. И на крај, самото заболување поради тоа што може да се прикажи на различен начин доста често прави да нема униформен став во однос на неговата дијагноза. Некои автори сметаат дека видовите на ФМВД кои се должат на генетска мутација се засебна група и се макуларни дистрофии, а спорадичните случаи треба да бидат во група на дегенерации, меѓутоа сè уште нема едногласен став кон ова прашање [5].

За сега сè уште не постои соодветен третман за заболувањето. Кај пациенти со намалување на видната острина применет е третман со фотодинамска терапија, но без особен успех, па дури и дополнителен пад на видот поради несаканите ефекти од истиот [13]. Кај пациенти со развиена хориоретинална неоваскуларна мембрана доаѓа во предвид примена на анти-ВЕГФ препарати [14]. Витаминската и антиоксидантната суплементација се смета дека има повеќе теоретска, отколку практична оправданост [15]. Генска терапија (трансмисија преку вирусен вектор) кај пациентите со мутација на некој од засегнатите гени (пример BEST1) при ова заболување во иднина може да биде каузално решение, со оглед на тоа што за сега истото се смета дека настанува како последица на дисфункција или недостаток на јонски канали на ниво на RPE-фоторецепторкиот комплекс [16].

### *Заклучок*

Препознавањето на пациенти со оваа патологија и дистинкција на истите од заболувања со слична клиничка манифестација е неопходно за следење на состојбата и нејзин третман. Бројните сликовни техники како OCT, OCT-A, AF, FAF се од особена важност за правилно и навремено дијагностицирање и следење на пациентите со оваа состојба. Генетската анализа и фамилијарната анамнеза може доста да помогнат во суптилно диференцирање на херeditарните од спорадичните случаи со ФМВД. И покрај тоа што се осознани доста карактеристики за ова заболување во изминативе неколку децении, потребни се поголеми студии и иследувања за целосно разјаснување на оваа за сега не доволно позната макуларна дистрофија.

### *Референци:*

1. Dalvin LA, Pulido JS, Marmorstein AD. Vitelliform dystrophies: Prevalence in Olmsted County, Minnesota, United States. *Ophthalmic Genet.* 2017 Mar-Apr;38(2):143-147.
2. Gass JD. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974;72:139-56.
3. Alkuraya H, Zhang K. Pattern Dystrophy of the Retinal Pigment Epithelium. *Retinal Physician.* 01 May 2010;9 May. 2013. [www.retinalphysician.com/printarticle.aspx?articleID=104279](http://www.retinalphysician.com/printarticle.aspx?articleID=104279).
4. Francis PJ, Schultz DW, Gregory AM, Schain MB, Barra R, Majewski J, Ott J, Acott T, Weleber RG, Klein ML. Genetic and phenotypic heterogeneity in pattern dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2005 Sep;89(9):1115-9.
5. Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Jul;47:64-85.

6. Freund KB, Laud K, Lima LH, Spaide RF, Zweifel S, Yannuzzi LA. Acquired Vitelliform Lesions: correlation of clinical findings and multiple imaging analyses. *Retina*. 2011 Jan;31(1):13-25.
7. Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, Kalathur RC, Pulido JS, Marmorstein LY, Marmorstein AD. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2017 May;58:45-69.
8. Matchkov VV, Larsen P, Bouzinova EV, Rojek A, Boedtker DM, Golubinskaya V, Pedersen FS, Aalkjaer C, Nilsson H. Bestrophin-3 (vitelliform macular dystrophy 2-like 3 protein) is essential for the cGMP-dependent calcium-activated chloride conductance in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2008 Oct 10;103(8):864-72.
9. Grob S, Yonekawa Y, Elliott D. Multimodal imaging of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Apr;28(2):104-10.
10. Lin Y, Li T, Ma C, Gao H, Chen C, Zhu Y et al. Genetic variations in Bestrophin 1 and associated clinical findings in two Chinese patients with juvenile onset and adult onset best vitelliform macular dystrophy. *Mol Med Rep*. 2018 Jan;17(1):225-233.
11. Parodi MB, Iacono P, Pedio M, Pece A, Isola V, Fachin A, Pinto M, Ravalico G. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2008 Jun;28(6):801-7.
12. Theischen M, Schilling H, Steinhorst UH. EOG bei adulter vitelliformer Makuladegeneration (AVMD), schmetterlingsförmiger Patterndystrophie und Morbus Best [EOG in adult vitelliform macular degeneration, butterfly-shaped pattern dystrophy and Best disease]. *Ophthalmologe*. 1997 Mar;94(3):230-3. German.
13. Abengoechea-Hernández S, Elizalde-Montagut J, Fideliz de la Paz-Dalisay M. Terapia fotodinámica en distrofia foveomacular viteliforme del adulto [Photodynamic therapy in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Feb;82(2):117-20. Spanish.
14. Juliano J, Patel S, Ameri H, Md. Acquired Vitelliform Macular Degeneration: Characteristics and Challenges of Managing Subretinal Fluid. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021 Oct 25;16(4):582-591.
15. Brito-García N, Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Coco RM, Rodríguez de la Rúa E, Del Cura-González I, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and safety of nutritional supplements in the treatment of hereditary retinal dystrophies: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):273-285.
16. Guziewicz KE, Zangerl B, Komáromy AM, Iwabe S, Chiodo VA, Boye SL, Hauswirth WW, Beltran WA, Aguirre GD. Recombinant AAV-mediated BEST1 transfer to the retinal pigment epithelium: analysis of serotype-dependent retinal effects. *PLoS One*. 2013 Oct 15;8(10):e75666.