



Best Vitelliform Dystrophy

Tjok Agung Purnama Wisesaputra
Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Best Vitelliform Dystrophy atau *Best disease autosomal dominant maculopathy* disebabkan oleh mutasi gen BEST1 (atau VMD2), yang terletak pada kromosom 11 dan mengkodekan protein *bestrophin*, protein ini terlokalisir pada membran plasma basolateral RPE. Individu *Best disease* sering menunjukkan lesi makula berwarna kuning, seperti kuning telur. Penyakit ini cenderung muncul pada periode anak-anak atau dewasa muda, Sampai saat ini belum ada pengobatan untuk *Best disease*.

Kata kunci: *Best disease, best vitelliform dystrophy, retina, retinal pigment epithelium (RPE)*

ABSTRACT

Best Vitelliform Dystrophy or Best disease is an autosomal dominant maculopathy caused by mutations in the BEST1 (or VMD2), which is located on chromosome 11 and encodes the protein bestrophin, this protein localizes to the basolateral plasma membrane of the RPE. Affected individuals frequently show a yellow macular lesion, like egg yolks. This disease tends to present in children or young adults. Until now there has been no treatment for Best disease. **Tjok Agung Purnama Wisesaputra. Best Vitelliform Dystrophy**

Keywords: Best disease, best vitelliform dystrophy, retina, retinal pigment epithelium (RPE)

PENDAHULUAN

Best disease pertama kali diperkenalkan oleh Adams pada tahun 1883, namun penamaannya diambil dari Dr. Friedrich Best, seorang dokter mata dari Jerman, yang menjelaskan penyakit ini secara rinci pada tahun 1905.^{1,2}

Best Vitelliform Dystrophy, atau *Best Disease*, adalah *autosomal dominant maculopathy* yang disebabkan mutasi gen BEST1 (atau VMD2), yang terletak pada kromosom 11 dan mengkodekan protein *bestrophin*. *Bestrophin* terlokalisir pada membran plasma basolateral *retinal pigment epithelium (RPE)* dan berfungsi sebagai *transmembrane chloride channel*. Individu *Best disease* sering menunjukkan lesi makula berwarna kuning, seperti "kuning telur".³ Penderita mulai mengalami gangguan penglihatan pada usia dewasa muda, meskipun *onset* dapat berkisar dari masa anak-anak hingga dewasa akhir.⁴ Kebanyakan pasien *Best disease* bertahan dengan setidaknya salah satu mata yang masih baik, meskipun adanya cairan subretinal atau *choroidal neovascularization (CNV)* telah

dikaitkan dengan prognosis penglihatan yang lebih buruk.⁴

ETIOLOGI

Best disease diwariskan secara dominan autosom. Gen penyebabnya ada pada kromosom 11 (11q12.3), BEST1 (juga dikenal sebagai gen VMD2) merujuk pada kode untuk transmembran protein bestrophin 1, yang terletak pada aspek basolateral plasma membran sel RPE. Fungsi sesungguhnya protein tersebut tidak sepenuhnya diketahui, diduga berkaitan dengan konduksi klorida abnormal, yang mungkin mengganggu transportasi cairan melintasi RPE, menyebabkan akumulasi debris di antara membran Bruch's dan RPE atau kompleks fotoreseptor. Mutasi BEST1 dipercaya mempengaruhi metabolisme RPE karena hubungannya yang dekat dengan RPE, sehingga memengaruhi fungsi retina.⁵ Ada lebih dari 200 mutasi BEST1, yang sering dikaitkan dengan penyakit dominan autosom *Best disease*, retinitis pigmentosa, dan *autosomal dominant vitreochoiridopathy*.^{3,5,6}

Faktor Risiko

Best disease adalah penyakit dominan autosom, sehingga anak-anak dari orang tua yang terkena *Best disease* memiliki risiko 50% untuk menerima gen dari orang tuanya. Namun, ada penurunan penetrasi atau kemungkinan *Best disease* pada generasi-generasi selanjutnya.

Patologi dan Patofisiologi

Lesi *Best disease* terbatas hanya pada mata, tidak ada hubungannya dengan kelainan sistemik.⁷ Saat ini, diyakini *Best disease* merupakan gangguan RPE; *abnormal chloride channel* dalam RPE mengarah pada penumpukan *lipofuscin*, pigmen pengurai retina, di antara *outer retina* dan RPE. Penumpukan ini menyebabkan munculnya lesi *vitelliform* subretinal khas yang sering digambarkan sebagai lesi "kuning telur", dan pada akhirnya menuju pada perburukan penglihatan secara perlahan. *Choroidal neovascularization (CNV)* adalah sekuele potensial paling signifikan dan dapat cepat menyebabkan kehilangan penglihatan.^{3,7}

Dibacakan dalam Pertemuan Ilmiah Program Dokter Magang Rumah Sakit Mata Bali Mandara, Denpasar, 15 April 2019

Alamat Korespondensi email: wisesaputra@gmail.com



DIAGNOSIS

Onset Best disease biasanya pada usia 3 sampai 15 tahun, dengan usia rata-rata 6 tahun. Kondisi ini sering tidak terdeteksi sampai beberapa tahap penyakit karena tajam penglihatan masih tetap baik selama bertahun-tahun. Tahap atrofi biasanya terjadi pada usia 40 tahun.⁷

Tampilan klinis *Best disease* bervariasi menurut tahapan penyakit. Awalnya, tampilan retina pada funduskopi mungkin tampak normal (*previtelliform*). Terdapat cairan makula yang mengisi *retinal detachment*, sehingga membentuk lesi karakteristik berwarna kuning yang sering dikatakan mirip "kuning telur" atau lesi *vitelliform*. Seiring waktu, material *vitelliform* dapat menjadi lebih heterogen dengan berbagai lapisan (*pseudohypopyon*) dan juga mungkin tampak meninggalkan gumpalan terisolasi di tepi lesi (*vitelliruptive*). Pada akhirnya, di lesi *vitelliform* berkembang atrofi dan fibrosis lokal.

Tajam penglihatan hanya sedikit terpengaruh, terutama pada tahap awal penyakit. Gangguan penglihatan sering asimetris dan hampir tidak mungkin diprediksi hanya dari pemeriksaan fundus. Temuan pada fundus sangat berbeda dibandingkan tajam penglihatan yang cenderung masih baik. Jika penyakit berkembang, pasien mungkin mengalami penurunan ketajaman penglihatan bilateral secara lambat serta terbentuk skotoma sentral. Penurunan tajam penglihatan bisa berlangsung dengan cepat dengan adanya CNV sekunder. Pasien akan mengalami hiperopia disertai astigmatisme.⁸

Best disease adalah proses bilateral, kadang ditemukan juga kasus unilateral; hingga 30% pasien dapat mengalami beberapa lesi, disebut *multifocal Best disease*. Struktur *vitelliform* digambarkan secara klasik menyerupai kuning telur di *pole posterior*, kadang-kadang berwarna lebih jingga, atau agak meninggi dengan batas gelap. Pembuluh darah retina melewati tepi lesi ini tanpa terganggu. Kadang-kadang, beberapa struktur *vitelliform* dapat terlihat sekaligus.^{1,9}

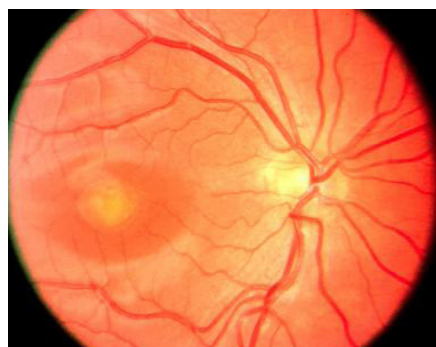
Munculnya lesi *vitelliform* biasanya pada usia 3 sampai 15 tahun, dapat juga baru terlihat pada beberapa dekade kehidupan selanjutnya. Perkembangan biasanya dikelompokkan menjadi 5 tahap/*stage*.⁹ Tajam penglihatan

bervariasi menurut tahapnya, sebagai berikut:

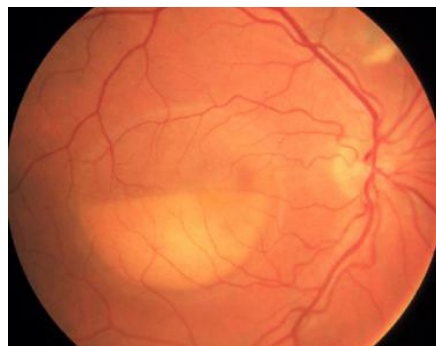
1. *Previtelliform stage* - 6/6
2. *Vitelliform stage* - 6/6 sampai 6/15
3. *Pseudohypopyon stage* - 6/6 sampai 6/15
4. *Vitelliruptive stage* - 6/6 sampai 6/30
5. *Atrophic stage* - tajam penglihatan hingga kurang dari 6/60

Tampilan Funduskopi

Tidak semua individu penderita *Best disease* berkembang melewati tahap awal (*previtelliform*). Beberapa individu dapat tidak melewati tahap paling awal, langsung ke tahap makula yang tampak atrofi.⁸



Gambar 1. Funduskopi sesuai tahap 2



Gambar 2. Funduskopi sesuai tahap 3

Tahap 1 (*previtelliform*, bentuk sel normal) - Makula tampak normal atau bisa terdapat sedikit perubahan pigmen RPE, EOG tampak abnormal.

Tahap 2 (*vitelliform*) - Lesi bulat, diameter 0,5 sampai 5 mm, mengalami peninggian, berwarna kuning atau jingga seperti kuning telur, biasanya berpusat di fovea, bisa multifokal, sisa fundus lainnya memiliki tampilan normal.

Tahap 3 (*pseudohypopyon*) - Zat berwarna kuning dapat menembus RPE dan terakumulasi dalam ruang subretinal dalam

kista dan terbentuk *fluid level*. Tahap ini paling sering ditemukan pada usia remaja, tetapi bisa juga ditemukan pada usia 8 sampai 38 tahun.

Tahap 4 (*vitelliruptive*) - *Scrambled egg appearance* disebabkan oleh pecahnya lesi *vitelliform*. Penggumpalan pigmen dan atrofi tahap awal dapat terjadi. Tajam penglihatan mulai memburuk menjadi tingkat sedang.



Gambar 3. Funduskopi sesuai tahap 4



Gambar 4. Funduskopi sesuai tahap 5

Tahap 5 (atrofi) - Saat zat berwarna kuning menghilang seiring waktu, area atrofi pada RPE tetap ada. Tampilan seperti ini menjadi sulit dibedakan dari penyebab lain seperti degenerasi makula. Tajam penglihatan dapat menjadi makin buruk.

Tahap 6 (koroidal neovaskular/ sikatrikial) - Setelah tahap atrofi, neovaskularisasi koroid dapat berkembang mengarah ke *subretinal fibrous scar* berwarna keputihan.^{4,7}

Tes Diagnostik

Meskipun *Best disease* biasanya dapat didiagnosis secara klinis, beberapa tes dapat membantu menegakkan diagnosis.

- *Electro-oculogram* (EOG): Secara universal tampak abnormal, dengan rasio Arden (terang: gelap) 1,5 atau kurang. Rasio Arden adalah rasio *Light peak* (Lp) dengan



dark trough (Dt). Rasio ini masih umum digunakan untuk skrining. Rasio Arden normal memiliki nilai di atas 2.0, nilai di bawah 1.5 dianggap tidak normal dan dijadikan batas. Nilai rasio mendekati 1.0 dipercaya patognomonik pada *Best disease*. EOG dianggap sensitif bahkan pada pembawa penyakit ini.

- **Electro-retinogram (ERG):** Sepenuhnya tampak normal pada *Best disease*.
- **Optical coherence tomography (OCT):** Dapat digunakan untuk mengetahui lokasi lesi *vitelliform* di ruang subretinal, menunjukkan penebalan segmen luar *cone*, dapat mengevaluasi cairan yang berhubungan dengan CNV.
- **Fluorescein angiogram (FA):** hipofluoresensi tampak pada lesi *vitelliform* yang khas, dan jika penyakit berkembang ke tahap campuran, akan tampak hiperfluoresensi dan hipofluoresensi, yang akan berlanjut menjadi hiperfluoresensi pada tahap atrofi.
- **Fundus autofluorescence (FAF):** Selama tahap awal *vitelliform*, *hyperautofluorescence* mendominasi, menetap pada tahap *pseudohypopyon*, dan menjadi berbintik-bintik pada area *hypoauflorescence* selama tahap *vitelliform*, dan akhirnya menjadi *hypofluorescent* pada tahap atrofi. Perubahan pada FAF dapat tampak lebih dulu atau lebih mencolok daripada dengan pemeriksaan oftalmoskopi.^{3,4,5,9}

Tes Laboratorium

Penyakit ini termasuk masalah genetik pada kromosom 11 (*region* q12-q13.1). Mutasi pada BEST1 lebih mungkin jika lesi *vitelliform* disertai

penurunan rasio Arden pada pengujian EOG.⁷ Meskipun sebagian besar individu *Best disease* memiliki cacat dominan autosom, ada juga individu dengan warisan resesif autosom.¹⁰

Komplikasi

Meskipun tidak umum, CNV dapat terjadi setelah tahap atrofi, dan bertanggung jawab untuk penurunan tajam penglihatan lebih lanjut. Plak jaringan fibrosa subretinal berwarna putih dapat berkembang bersamaan tahap atrofi. Tajam penglihatan biasanya menurun menjadi 6/30 atau lebih buruk pada tahap ini.¹⁷

Diagnosis Banding

Adanya cairan subretinal dapat menyebabkan misdiagnosis sebagai *chronic central serous chorioretinopathy*. Diagnosis banding lain mencakup *adult foveomacular vitelliform dystrophy*, *age related macular degeneration*, *dominant drusen*, *toxoplasmic retinochoroiditis*, *solar retinopathy*, *macular hole*, atau penyebab lain *central macular atrophy* seperti toksoplasmosis atau *myopic degeneration*.^{9,11,12}

TATALAKSANA

Sampai saat ini belum ada pengobatan untuk *Best disease*.^{5,7,13} CNV sekunder dapat dikelola dengan terapi laser langsung atau terapi fotodinamik. Telah dilaporkan pengobatan dengan anti-*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), termasuk injeksi *bevacizumab* intravitreal.¹⁴ CNV dapat menghilang spontan tanpa pengobatan, tetapi tajam penglihatan lebih baik dengan terapi anti-VEGF dibandingkan observasi saja. Evaluasi anggota keluarga penting untuk identifikasi pembawa

dan individu dengan *Best disease*. Tujuan penelitian masa depan mencakup terapi gen yang menarget BEST1.¹⁰

Pemantauan Jangka Panjang

Pemeriksaan tajam penglihatan dan evaluasi lesi fundus harus sesuai jadwal tergantung stadium penyakit:

- Tahap *previtelliform*: setiap tahun
- Tahap *vitelliform/pseudohypopyon*: setiap 6 bulan
- Tahap *vitelliruptive (scrambled egg appearance)*: setiap 6 bulan
- Tahap atrofi: setiap 6 bulan hingga setiap tahun

Pasien tahap atrofi harus rutin menggunakan *Amsler grid*. Perubahan bidang visual sentral harus segera dievaluasi ke arah CNV. Angiografi *fluorescein* harus dilakukan pada setiap kunjungan jika dicurigai CNV.⁷

SIMPULAN

Best Vitelliform Dystrophy atau *Best disease* adalah penyakit distrofi retina herediter yang melibatkan *retinal pigment epithelium* (RPE) Warna kuning telur menjadi ciri khas penyakit ini. Sampai saat ini belum ada pengobatan untuk *Best disease*. CNV sekunder dapat dikelola dengan terapi laser langsung, terapi fotodinamik, atau dengan anti-VEGF. Evaluasi anggota keluarga penting untuk identifikasi pembawa dan individu dengan *Best disease*. Pemeriksaan tajam penglihatan pada penderita dan evaluasi lesi fundus harus sesuai jadwal. Diharapkan penelitian lebih lanjut misalnya mencakup terapi gen yang menargetkan BEST1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schachat AP, Wilisison CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Ryan's retina*. 6th ed. Elsevier; 2018.
2. Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2015;47:64-85.
3. American Academy of Ophthalmology. *Retina and vitreous 2016-2017 basic and clinical science course*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2016.
4. Talia RK, Anna CS, Leonard F, Bailey F. Unilateral BEST disease: A case report. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2017;11:191-6.
5. Johnson AA, Guziwicz KE, Lee CJ, Kalathur RC, Pulido JS, Marmorstein LY, et al. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2017;58:45-69.
6. Zhao L, Grob S, Corey R, Krupa M, Luo J, Du H, et al. A novel compound heterozygous mutation in the BEST1 gene causes autosomal recessive Best vitelliform macular dystrophy. *Eye (Lond)*. 2012;26:866-71
7. Altaweel M. Best disease. *Medscape* [Internet]. 2018 [cited 2019 March 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1227128-overview>
8. Kinnick TR, Mullins RF, Dev S, Leys M, Mackey DA, Kay CN, et al. Autosomal recessive vitelliform macular dystrophy in a large cohort of vitelliform macular dystrophy patients. *Retina*. 2011;31:581-95.
9. Moss H, Moura-Coelho N. Best disease and bestrophinopathies. *EyeWiki* [Internet]. 2019 [cited 2019 March 28]. Available from: https://eyewiki.aaoo.org/Best_Disease_and_Bestrophinopathies
10. Yang T, Justus S, Li Y, Tsang SH. BEST1: The best target for gene and cell therapies. *Mol Ther*. 2015;23:1805-9.
11. Lin CF, Sarraf D. Best disease presenting as a giant serous pigment epithelial detachment. *Retin Cases Brief Rep*. 2014;8:247-50.



12. Lee YS, Kim ES, Kim M, Kim YG, Kwak HW, Yu SY. Atypical vitelliform macular dystrophy misdiagnosed as chronic central serous chorioretinopathy: Case reports. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:25.
13. Ozdek S, Ozmen MC, Tufan HA, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Photodynamic therapy for best disease complicated by choroidal neovascularization in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011;11:1-6.
14. Khan KN, Mahroo OA, Islam F, Webster AR, Moore AT, Michaelides M. Functional and anatomical outcomes of choroidal neovascularization complicating BEST1-related retinopathy. *Retina.* 2017;37:1360-70.