

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG

Laporan Kasus : Manifestasi Okular pada Sindrom Alagille

Penyaji : Drasthya Zarisha

Pembimbing : dr. Sesy Caesarya, SpM

Telah Diperiksa dan Disetujui oleh
Pembimbing Unit Pediatrik Oftalmologi dan Strabismus

dr. Sesy Caesarya, SpM

Ocular Manifestations in Alagille Syndrome

Abstract

Introduction: Alagille syndrome is a rare genetic disorder that manifest in several organ systems, including the eyes. It is an autosomal dominant inherited disease with several pathology such as cholestatic jaundice, butterfly vertebrae, unusual facial appearance, posterior embryotoxon that occurred in the anterior chamber of the eye, anomalous optic disc appearance and choroidal hypopigmentation were mostly seen.

Purpose: To describe the ocular manifestations found in a child with Alagille Syndrome.

Case Report: A 17 months old child came to the Pediatric Ophthalmology Unit on November 2020 to be screened for specific ophthalmological findings as he was suspected to suffer from Alagille Syndrome. Posterior embryotoxon in anterior chamber and anomalous optic disc appearance were identified in both eyes. The other manifestations that was found in this patient were typical facial appearance (broad forehead, deep set eyes, prominent ears) and jaundice.

Conclusion: Posterior embryotoxon and anomalous optic disc appearance were found in this patient as the ocular manifestations found to help establish the diagnosis of Alagille Syndrome.

Keyword: alagille syndrome, embryotoxon, optic disc

I. Pendahuluan

Sindrom Alagille merupakan penyakit genetik yang langka, bersifat autosomal dominan dan mengenai beberapa sistem organ sekaligus antara lain hati, jantung, tulang, mata, ginjal hingga sistem saraf pusat. Kasus ini pertama kali ditemukan oleh Alagille dkk pada tahun 1969, dan awalnya dikenal sebagai displasia arteriohepatik. Prevalensi kasus beragam namun dapat diestimasi 1:700,000 kelahiran. Manifestasi klinis yang beragam dan berasal dari berbagai organ merupakan kondisi yang khas ditemukan pada sindrom Alagille, masing-masing tanda dan gejala klinis perlu diidentifikasi sebagai langkah penegakkan diagnosis yang akurat.¹⁻²

Laporan kasus ini akan membahas mengenai penemuan manifestasi okular pada anak untuk mendukung penegakkan diagnosis Sindrom Alagille.

II. Laporan kasus

Anak AD, datang ke Unit Pediatrik Oftalmologi dan Strabismus pada tanggal 12 November 2020. Pasien datang dikonsulkan dari Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Hasan Sadikin (IKKK- RSHS) untuk pemeriksaan penapisan kelainan pada mata. Pasien lahir melalui operasi sesar di Rumah Sakit Umum Daerah Cibabat atas indikasi perdarahan antenatal. Pasien lahir prematur di usia kehamilan 32 minggu, terdapat riwayat perawatan di inkubator pada *Neonatal Intensive Care Unit* selama 11 hari. Berat badan lahir pasien 2300 gram. Pada tanggal 24 Oktober 2019 pasien pertama kali datang ke Unit Pediatrik Oftalmologi dan Strabismus saat berusia 3 bulan, Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo untuk dilakukan pemeriksaan segmen posterior terkait dengan rencana pemberian regimen pengobatan Tuberkulosis *Multi Drug Resistant*.



Gambar 2.1 Gambaran fisik sindrom Alagille yang nampak pada bagian wajah dan ekstremitas pasien

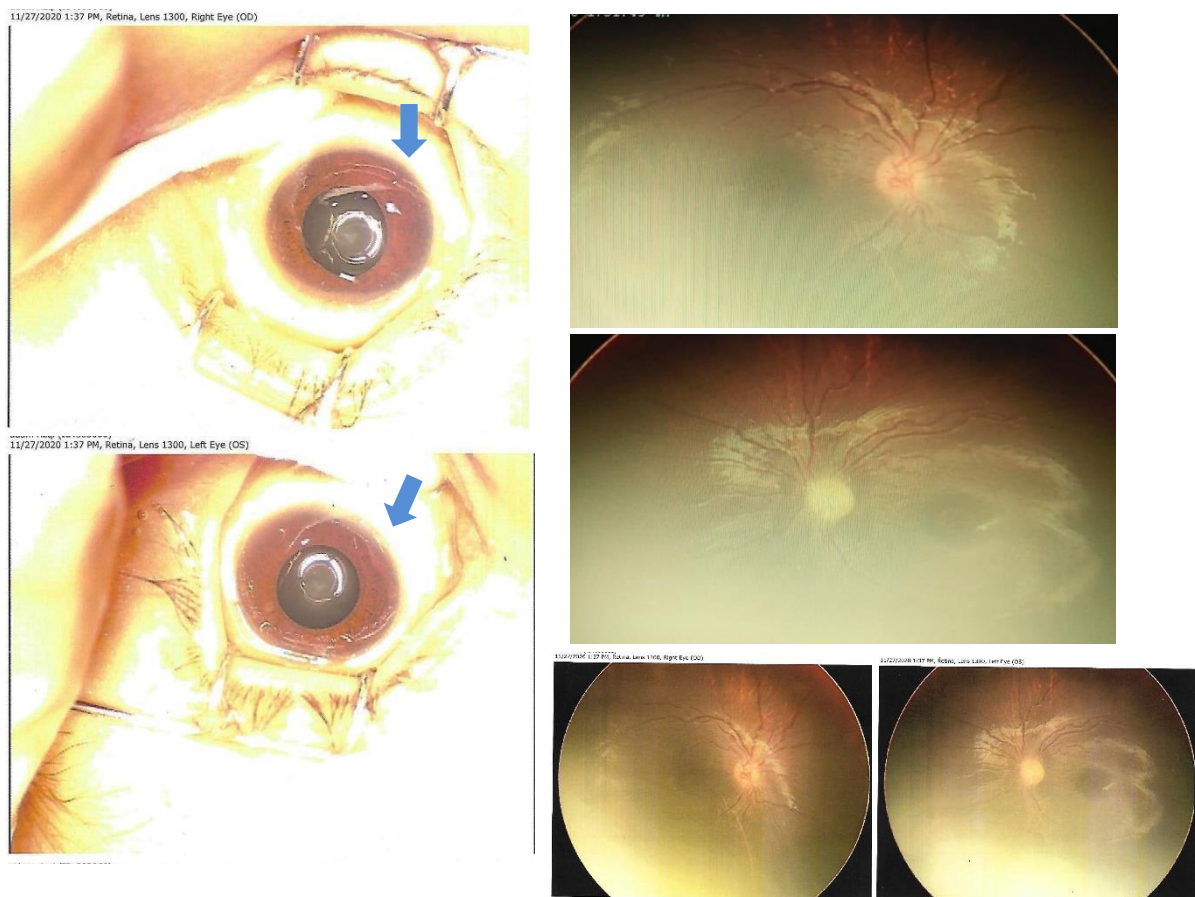
Pemeriksaan yang didapatkan saat itu, visus pada kedua mata *blink reflex* positif, tekanan intraokular pada kedua mata per palpasi dalam batas normal.

Pemeriksaan segmen anterior mata kanan dan kiri ditemukan kedua palpebra superior dan inferior tenang, pada konjungtiva didapatkan sklera ikterik, kornea tampak jernih, bilik mata depan memiliki kedalaman sedang, pupil bulat, tidak didapatkan adanya sinekia pada iris dan lensa mata jernih. Pemeriksaan segmen posterior menggunakan funduskopi indirek dilakukan pada kedua mata dan didapatkan retina yang matur, tidak ditemukan adanya *ridge*, *demarcation line*, *tourtosity* maupun gambaran abnormalitas lain di retina. Pasien saat itu didiagnosa dengan Matur Retina Ocular Dextra et Sinistra.

Pada kontrol saat ini, pada pemeriksaan fisik didapatkan gambaran wajah yang khas yakni mata dengan letak dalam, telinga yang prominen, hidung yang lurus dan ujungnya yang bulat, kulit yang ikterik karena adanya kolestasis disertai adanya xanthoma. Pada pemeriksaan oftalmologis ditemukan visus pada kedua mata *6/24 decoration cake*, gerakan bola mata baik ke segala arah, kedudukan bola mata orthotropia. Tekanan intraokular per palpasi dalam batas normal. Pemeriksaan segmen anterior pada kedua mata didapatkan palpebra superior dan inferior tenang, pada konjungtiva didapatkan sklera yang ikterik, kornea tampak jernih, bilik mata depan terkesan sedang, pupil bulat, tidak nampak sinekia pada iris dan lensa yang jernih serta refleks fundus pada kedua mata positif. Pada pemeriksaan segmen posterior didapatkan hipopigmentasi pada retina diikuti dengan gambaran *anomalous optic disc*. Pasien didiagnosa dengan Suspek Sindrom Alagille + *Multi Drug Resistant* Tuberkulosis dalam terapi + *Jaundice* Cholestasis.

Pasien direncanakan untuk melakukan *Examination Under Anesthesia* (EUA) untuk memeriksa segmen anterior dan posterior secara detil di kamar operasi pada tanggal 27 November 2020. Pada pemeriksaan EUA ditemukan gambaran embriotokson posterior pada bilik mata depan serta *small and crowded optic disc*, *optic disc drusen* dengan batas yang ireguler dan gambaran *anomalous retinal vasculature* pada arteri retina yang nampak di gambaran funduskopi menggunakan *retinal camera* segmen posterior. Pemeriksaan retinoskopi streak dilakukan pada kedua mata dan didapatkan hasil sferis +2.00 nett. Pasien diminta untuk kontrol 1 minggu ke Poliklinik Pediatrik Oftalmologi dan Strabismus pasca

pemeriksaan. Pasca EUA pasien diberikan tetes air mata buatan enam kali pada kedua mata. Satu minggu setelah EUA pasien melakukan kontrol dan tidak terdapat keluhan subyektif yang didapatkan melalui aloanamnesa. Pada pemeriksaan oftalmologis ditemukan visus pada kedua mata *6/24 decoration cake*, gerakan bola mata baik ke segala arah, kedudukan bola mata orthotropia. Tekanan intraokular per palpasi dalam batas normal. Pemeriksaan segmen anterior kedua mata didapatkan sama dengan sebelum EUA. Pasien didiagnosa dengan Suspek Sindrom Alagille + *Multi Drug Resistant* Tuberkulosis dalam terapi + *Jaundice Cholestasis*. Prognosis pada pasien ini antara lain *ad vitam dubia, ad functionam* pada kedua mata *dubia ad bonam* dan *ad sanationam dubia ad bonam*.



Gambar 2.1 Foto segmen anterior & posterior menggunakan *retinal camera*
Sumber: Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo

III. Diskusi

Sindroma Alagille adalah kelainan sistem multiorgan yang diakibatkan oleh kerusakan pada jaras sinyal *Notch* dan bersifat *autosomal dominant*. Mayoritas dari kasus disebabkan oleh *haploinsufficiency* dari gen *JAG1* pada 20p11.2-20p12 yang kemungkinan disebabkan oleh mutase maupun delesi dari lokus tersebut. Beberapa kasus sindrom ini dapat berakhir dengan kematian namun tidak jarang angka harapan hidup pada banyak kasus bersifat baik, dengan tatalaksana yang sesuai. Manifestasi klinis awal yang ditemukan pada anak dengan kecurigaan Sindrom Alagille adalah adanya gangguan hati di fase neonatal dengan hiperbilirunemia konjugasi. Beberapa gejala dan tanda klinis lainnya, dirangkum ke dalam *Classic Criteria* yang mencakup lima sistem organ terkait.^{1,2}

Tabel 1. *Classic Criteria* untuk menegakkan diagnosis sindrom Alagille berdasarkan lima sistem organ¹

Sistem organ/permasalahan	Deskripsi
Hati/Kolestasis	Ikterik (terdapat hiperbilirubinemia konjugasi) terutama pada fase neonatal
Deformitas wajah	Dahi yang lebar, mata dengan letak dalam, terkadang dengan fisura palpebra <i>upslanting</i> , telinga yang prominen, ujung hidung yang bulat dengan bentuk hidung yang lurus serta dagu yang runcing sehingga wajah nampak berbentuk trianguler
Penyakit jantung bawaan	Penemuan paling sering adalah stenosis pada arteri pulmoner perifer, defek pada septum atrium (ASD), defek septum ventrikel (VSD) dan <i>Tetralogy of Fallot</i> (TOF).
Kelainan sistem skeletal/anomaly vertebra	Vertebrae berbentuk “kupu-kupu” yang tampak pada gambaran radiografi antero-posterior, terkadang adanya hemivertebrae, fusi dari vertebrae yang berdekatan dan spina bifida okulta

Mata/Embriotokson posterior	Defek pada bilik mata depan, kelainan paling sering adalah embriotokson posterior yaitu <i>Schwalbe's ring</i> yang nampak prominen pada pertemuan iris dan kornea.
-----------------------------	---

Pada kasus ini ditemukan pasien memiliki deformitas wajah yang khas yakni dahi yang lebar, mata dengan letak dalam, telinga yang prominen, ujung hidung yang bulat dengan bentuk hidung yang lurus serta dagu yang runcing sehingga wajah nampak berbentuk triangular. Pasien mengalami ikterik yang nampak pada kulit dan sklera karena manifestasi dari *cholestatic jaundice*. Pada pemeriksaan okular didapatkan adanya embriotokson posterior. Penampakkan diskus optikus pasien yang *small optic disc* dengan batas yang ireguler, *anomalous retinal vasculature*, Beberapa karakteristik klinis ini didapatkan sesuai dengan *Classic Criteria* pada literatur di atas.

Manifestasi okular yang dapat terjadi pada sindrom Alagille ditemukan utama pada bilik mata depan yakni embriotokson posterior, kondisi ini terjadi 95% dari pasien dengan sindrom Alagille. Kondisi ini merupakan adanya Schwalbe line yang prominen dan terletak pada bagian sentral tempat bergabungnya endotel kornea dan *uveal trabecular meshwork*. Keadaan ini juga dapat ditemukan pada 15% populasi normal. Kelainan pada struktur Schwalbe ini umumnya tidak disertai dengan glaukoma. Literatur oleh Ho dkk yang membahas serial laporan kasus menemukan juga adanya embriotokson pada iris.

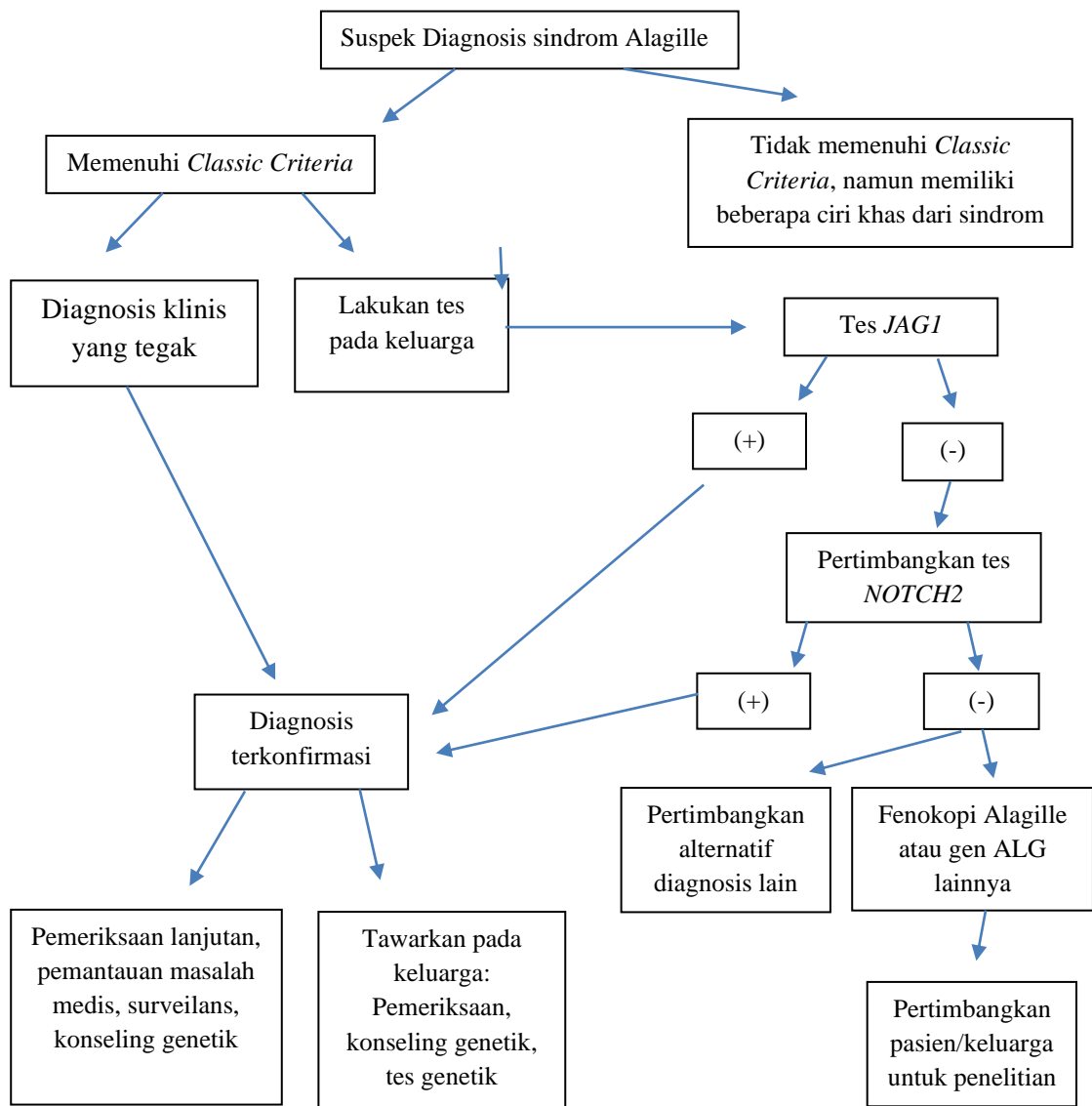


Gambar 3.1 (1) Gambaran embriotokson posterior yang nampak pada pemeriksaan lampu celah (2A, 2B) Gambaran *optic disc drusen* yang ada pada funduskopi dan saat dilakukan *fluorescein fundus angiography*
Sumber: Hingorani dkk⁶

Kelainan lain yang khas pada sindrom Alagille seperti hipoplasia iris, nodul iris atau *correctopia* tidak ditemukan pada pasien ini. Pada pemeriksaan segmen posterior di serial laporan kasus oleh Ho dkk tidak ditemukan kelainan pada diskus optikus sementara pada kasus ini ditemukan kelainan pada diskus optikus. Prognosis visual pada kebanyakan kasus dikatakan baik.¹⁻³

Diagnosis dari sindrom Alagille merupakan sebuah tantangan karena manifestasi utama yakni *jaundice* kolestasis dapat disebabkan oleh banyak etiologi. Penegakkan diagnosis sindrom ini juga tidak spesifik dari kondisi klinis, biokimia, radiologi maupun histologis. Beberapa diagnosis banding terkait kondisi *jaundice* kolestasis yang dibuat antara lain sindrom Byler autosomal resesif, kolestasis Norwegian autosomal resesif, North American Indian Cholestasis (NAIC) maupun defisiensi α -1 antitrypsin. Penemuan embriotokson posterior juga dapat ditemukan pada beberapa kasus selain sindrom Alagille antara lain sindrom Rieger, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, kondisi kelainan pada bilik mata depan dan ditemukan pada 8-15% populasi normal.⁴⁻⁶

Patogenesis dari sindrom Alagille berkaitan erat dengan kurangnya pertumbuhan pada duktus bilier, pada beberapa kasus dapat mengganggu serta menurunkan fungsi hati. Implikasi kelainan genetik pada sindrom Alagille terutama terjadi pada geng *JAG1* dan *NOTCH2* sehingga mengganggu jaras sinyal *Notch*. Mayoritas kasus sindrom Alagille memiliki mutasi pada gen *JAG1*, yang terdiri dari 26 exon and mengkode protein permukaan sel JAGGED1. Protein ini berfungsi sebagai ligan untuk reseptor Notch 1, 2, 3 dan 4. *NOTCH2* juga merupakan gen besar yang terdiri atas 34 exon dan mengkode protein transmembran *NOTCH2*.^{1,4}



Gambar 3.1 Alur diagram dari investigasi genetik dan tatalaksana untuk pasien dengan suspek Alagille

Sumber: Tumpenny dkk¹

Manajemen dari sindrom Alagille didasari dengan penegakkan dan evaluasi sindrom yang menyeluruh, sehingga manifestasi klinis multisistem dapat teridentifikasi dengan baik. Evaluasi ini terdiri atas pemeriksaan dari tim multidisiplin dokter berkaitan dengan tes fungsi hati, serum kolesterol dan trigliserida, asam empedu, ultrasonografi pada hati, pemeriksaan jantung, foto rontgen spinal antero-posterior, pemeriksaan oftalmologis, pemeriksaan fungsi ginjal dan ultrasonografi ginjal. Pemantauan pertumbuhan dan perkembangan

serta status nutrisi dari anak yang terdiagnosa sindrom Alagille juga merupakan hal yang penting. Pada anak-anak dengan gejala gangguan fungsi hati dapat diberikan medikamentosa berupa asam ursodeoksikolat, atau dilakukan pembedahan pada duktus bilier maupun hati. Pada pasien ini telah dilakukan pemeriksaan keseluruhan dari tim multidisiplin (Ilmu Kesehatan Anak, Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, dan Ilmu Kesehatan Mata) dan ditemukan tanda dan gejala klinis yang mendukung kearah penegakkan diagnosis sindrom Alagille. Prognosis visual yang dikatakan baik menurut beberapa literatur mendukung tidak terdapatnya manajemen khusus di bidang oftalmologi namun pemeriksaan berkala tetap dibutuhkan untuk memastikan pasien memiliki fungsi visual yang baik. ^{1,3,7-10}

IV. Simpulan

Manifestasi okular yang khas berupa embriotokson posterior dan *anomalous optic disc* dan abnormalitas vaskulatur retina adalah temuan pada pasien dengan kecurigaan sindrom Alagille dalam kasus ini. Manifestasi ini menjadi salah satu temuan klinis yang berguna untuk melakukan penegakkan diagnosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peter T, Sian E. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20.
2. Ho DK, Levin A V, Anninger W V, Piccoli DA. Anterior Chamber Pathology in Alagille Syndrome. *Ocul Oncol Pathol.* 2016;2.
3. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J Hepatogastroenterology.* 2018;2.
4. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet.* 1997;34.
5. Cantor LB, Rapuano CJ. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2019th ed. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2019.
6. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C. Ocular Abnormalities in Alagille Syndrome. *Am Acad Ophthalmol.* 1999;106.
7. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical Management of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6).
8. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9.
9. Spinner NB, Gilbert MA, Krantz ID, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Gene Rev.* 2013;
10. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA. Diagnosis of Alagille Syndrome—25 Years of Experience at King’s College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;