

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

Laporan Kasus : Tatalaksana Keratopati Bulosa pada sindrom Axenfeld-Rieger dengan Transplantasi Membran Amnion
Penyaji : Desi Kristina Utami
Pembimbing : dr. Arief Akhdestira Mustaram, Sp.M(K)

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing

dr. Arief Akhdestira Mustaram, Sp.M(K)

Rabu, 17 Maret 2021
Pukul 13.00 WIB

MANAGEMENT OF BULLOUS KERATOPATHY IN AXENFELD-RIEGER SYNDROME WITH AMNIOTIC MEMBRANE TRANSPLANTATION

ABSTRACT

Introduction : Axenfeld-Rieger syndrome is a rare developmental anomalies, involving of both ocular and extraocular structures, which could cause edema cornea and bullous keratopathy. Bullous keratopathy caused blurred vision, glared and pain. Amnion membrane transplantation (AMT) which showed to improve pain management is one of treatment choices for bullous keratopathy.

Purpose : To report the management of bullous keratopathy in a rare case Axenfeld-Rieger syndrome with amnion membrane grafting.

Case Reports : A 33 years old male come to Cicendo Hospital with complaints of blurred vision, glare and pain on his left eye since 2 years ago. His complaints worsening in 2 months. Visual acuity were 0,32 on the right eye and close face finger counting on the left eye. The result of ophthalmology examination were edema cornea with keratopathy, microbullae, ciliary injection on the left eye and edematous cornea in temporal side with microbullae on the right eye. There were corectopia on both eyes and polycoria on the left eye. Trabeculectomy was done on the left eye in 2017. Patient was diagnosed with bullous keratopathy on both eyes, secondary glaucoma on both eyes and Axenfeld-Rieger syndrome. Patient conducted superficial keratectomy and amnion membrane transplantation to reduce complaints of the left eye.

Conclusion : Superficial keratectomy and amnion membrane transplantation could reduce pain in bullous keratopathy

Keywords : Axenfeld-Rieger syndrome, bullous keratopathy, superficial keratectomy , amnion membrane transplantation

I. Pendahuluan

Sindrom Axenfeld-Rieger merupakan salah satu anomali perkembangan kornea dan segmen depan bola mata secara bilateral yang ditandai dengan korektopia, polikoria, *posterior embryotoxon* disertai kelainan sistemik pada bentuk wajah, gigi, sistem kardiovaskular dan kulit periumbilikus. Sindrom ini diturunkan secara dominan autosom, namun kasus sporadis pun dapat terjadi. Komplikasi tersering sindrom ini adalah glaukoma sekunder. Distrofi endotel kornea dan glaukoma kronik sudut tertutup pada sindrom Axenfeld-Rieger dapat menyebabkan edema dan kekeruhan kornea.^{1,2,3}

Salah satu manifestasi klinis edema dan kekeruhan kornea adalah keratopati bulosa. Keratopati bulosa merupakan keadaan patologis kornea akibat dari

dekompensasi endotel. Dekompensasi endotel kornea menyebabkan edema kornea yang menetap dan bula pada kornea. Keadaan patologis kornea tersebut menimbulkan keluhan penglihatan buram, silau saat melihat sinar dan nyeri. Keluhan nyeri pada keratopati bulosa berhubungan dengan terbatasnya aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup yang buruk.^{3,4,5}

Salah satu pilihan tatalaksana keratopati bulosa adalah transplantasi membran amnion. Membran amnion merupakan bagian terdalam dari plasenta yang dapat diambil sebagai bahan transplantasi. Keunggulan membran amnion adalah kandungan substansi biologis yang terkandung di dalamnya dengan imunogenisitas rendah. Membran amnion pertama kali digunakan dalam bidang oftalmologi pada tahun 1940, dengan menggunakan membran amnion segar dan resiko penularan infeksi melalui darah. Seiring dengan perkembangan teknologi, membran amnion digunakan mulai tahun 1990 dalam bentuk kering dan telah disterilkan. Transplantasi membran amnion pada bidang oftalmologi bertujuan untuk melindungi dan melapisi defek epitel kornea dari paparan faktor-faktor eksternal serta menginduksi epitelisasi. Tranplantasi membran amnion juga memiliki fungsi untuk meredakan nyeri. Laporan kasus ini membahas mengenai transplantasi membran amnion pada keratopati bulosa dengan sindrom Axenfeld-Rieger.^{5,6,7}

II. Laporan Kasus

Seorang laki-laki berusia 33 tahun, datang ke poliklinik Infeksi dan Imunologi Pusat Mata Nasional (PMN) Rumah Sakit Mata (RSM) Cicendo pada tanggal 4 Maret 2021, dengan keluhan terdapat bintik putih pada mata kiri pasien di bagian hitam bola mata sejak 2 tahun yang lalu kemudian meluas, disertai penglihatan semakin buram, silau saat melihat cahaya dan terasa nyeri. Nyeri pada mata kiri semakin bertambah dan mengganggu aktivitas sehari-hari pasien. Terdapat riwayat glaukoma pada mata kiri sejak 11 tahun yang lalu, berobat rutin ke RSM Cicendo dan telah menjalani operasi trabekulektomi mata kiri pada tahun 2017. Terdapat riwayat penggunaan kacamata sebelumnya dan tidak riwayat penggunaan lensa kontak. Riwayat mata merah berulang dan cacar air disangkal. Terdapat riwayat glaukoma pada keluarga yaitu ayah dan adik pasien.

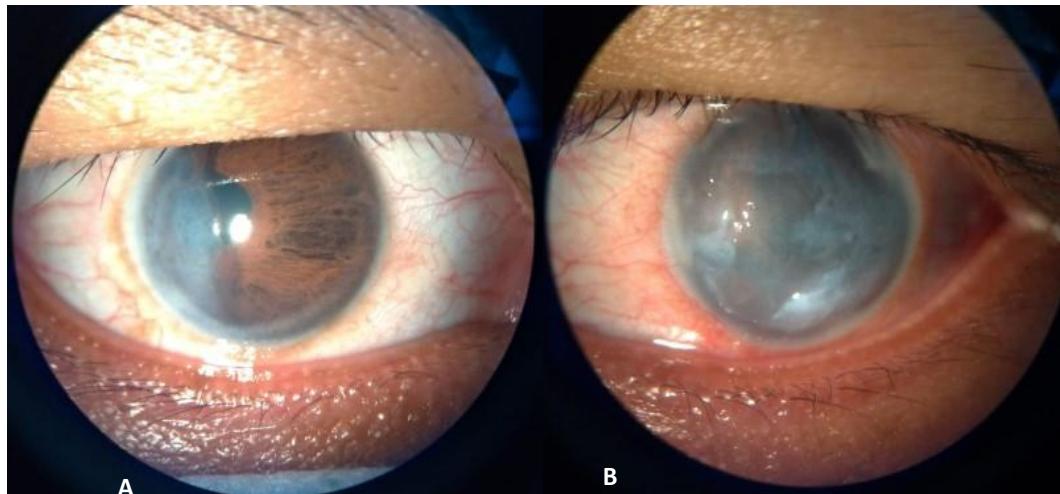
Pada pemeriksaan fisik diperoleh tinggi badan tinggi badan 177 cm, berat badan 87 kg, tidak terdapat hipertelorisme maupun telekantus dan terdapat hipoplasia pada maksila ditandai dengan mandibula lebih besar dari maksila. Pemeriksaan gigi dan mulut terdapat mikrodonti. Pemeriksaan paru dan jantung dalam batas normal. Pemeriksaan abdomen dalam batas normal.^{2,3}



Gambar 2.1. Pemeriksaan fisik A. Tampak wajah depan B. Mikrodonti
Sumber : RS Mata Cicendo

Pemeriksaan tajam penglihatan 0,32 pada mata kanan dan *close face finger counting* pada mata kiri. Kedudukan kedua bola mata ortotropia dan pemeriksaan gerak bola mata didapatkan gerak bola mata normal ke segala arah. Tekanan intraokular diukur menggunakan *Noncontact Tonometer* (NCT) 18 mmHg pada mata kanan dan pada mata kiri tidak dapat diperoleh hasil karena kekeruhan pada kornea, dalam pengobatan timolol 0,5% 2x pada kedua mata, asetazolamide 3x250 mg dan kalium aspartate 1x300mg. Pemeriksaan tekanan intraokular dilakukan dengan palpasi dan teraba tekanan mata kiri lebih tinggi dibandingkan tekanan mata kanan. Pemeriksaan segmen anterior mata kanan dengan lampu celah biomikroskop didapatkan palpebra tenang, konjungtiva tenang, terdapat edema pada kornea di bagian temporal disertai bula, bilik mata depan *Van Herick grade II, flare* dan sel -/-, *posterior embry toxon*, pupil korektopia, iris atropi, sinekia anterior perifer di bagian temporal dan lensa jernih. Pemeriksaan segmen anterior mata kiri didapatkan palpebra tenang, injeksi siliar, edema kornea, bula, permukaan kornea yang tidak rata akibat bula yang telah pecah, bilik mata depan *Van Herick grade II, flare* dan sel sulit dinilai, pupil korektopia dan polikoria, iris atropi dan lensa sulit dinilai karena kekeruhan kornea. Pasien didiagnosa dengan keratopati bulosa pada

kedua mata, glaukoma sekunder sudut tertutup pada kedua mata yang disebabkan oleh sindrom Axenfeld-Reiger, dan *post trabekulektomi* pada mata kiri.



Gambar 2.1. Pemeriksaan oftalmologis A. Mata kanan B. Mata kiri
Sumber : RS Mata Cicendo

Pasien direncanakan untuk dilakukan tindakan *superficial keratectomy* dan AMT pada mata kiri untuk meredakan nyeri akibat keratopati. Dilakukan pemeriksaan penunjang darah rutin dan foto polos toraks pada pasien. Hasil darah rutin dan foto polos toraks dalam batas normal.



Gambar 2.2. Mata kiri pada pemeriksaan 1 hari setelah operasi
Sumber : RS Mata Cicendo

Tindakan *superficial keratectomy* dan AMT pada mata kiri dilakukan pada tanggal 9 Maret 2021. Pemeriksaan hari ke-1 setelah operasi menunjukkan blefarospasme, injeksi siliar, edema kornea, *graft* intak, jahitan intak, bilik depan

mata *Van Herick grade II, flare* dan sel sulit dinilai, pupil korektoptia dan polikoria, iris atropi dan lensa sulit dinilai. Pasien memperoleh terapi levofloxacin 6 kali pada mata kiri, *artificial tears* 6x pada mata kiri dan *hyarulonic acid* 4x pada mata kiri. Pasien diperbolehkan pulang pada tanggal 10 Maret 2021 dan direncanakan kontrol 1 minggu pasca operasi.

III. Diskusi

Sindrom Axenfeld-Rieger merupakan anomali bagian depan bilik mata karena berhentinya perkembangan segmen depan bola mata saat janin. Terdapat retensi lapisan endotel primordial pada iris dan segmen depan bola mata disertai dengan kelainan struktur ekstraokular yang berasal dari *neural crest cell*. Sindrom ini terjadi pada 1 dalam 200.000 kelahiran. Sindrom ini tidak memiliki predileksi jenis kelamin. Gen yang berhubungan dengan sindrom Axenfeld-Rieger adalah mutasi gen *pituitary homeobox transcription factor 2* (PITX2) pada kromosom 4q25, gen *forkhead box C1* (FOXC1) pada kromosom 6p25, gen *paired box 307 gene 6* (PAX6) pada kromosom 11p13.^{1,2}

Sindrom Axenfeld-Rieger terdiri dari beberapa jenis berdasarkan gejalanya yaitu anomali Axenfeld, sindrom Axenfeld, anomali Rieger dan sindrom Rieger. Anomali Axenfeld adalah kelainan pada sudut bilik depan mata ditandai dengan atau tanpa kelainan bentuk iris. Sindrom Axenfeld terdiri dari anomali Axenfeld disertai glaukoma. Anomali Rieger adalah kelainan iris berupa korektoptia atau polikoria disertai kelainan sudut bilik depan bola mata. Sindrom Rieger terdiri dari anomali Rieger dan kelainan ekstraokular seperti *hypertelorism*, telekantus, hipoplasia maksila, mikrodonti, oligodontia, defek pada jantung, lipatan kulit periumbilkus (*redundant perumbilical skin*) atau hipospadia.^{2,8}

Pada tahun 1985, Shield membagi sindrom Axenfeld-Rieger berdasarkan kelainan genetiknya menjadi tipe 1, tipe 2 dan tipe 3. Tipe 1 terjadi mutasi gen PITX2 pada kromosom 4q25. Tipe 2 terjadi mutasi gen PAX6 pada kromosom 11p13. Tipe 3 terjadi mutasi FOXC1 pada kromosom 6p25.^{3,9}

Pada pasien ini ditemukan edema kornea pada bagian temporal bola mata kanan dan edema kornea pada seluruh bagian kornea mata kiri, *posterior embryotoxon*,

korektopia pada kedua mata, polikoria pada mata kiri dan sudut bilik mata sempit pada kedua mata disertai hipoplasia maksila dan mikrodonti. Pasien juga menderita glaukoma sekunder dan memperoleh terapi glaukoma untuk mengontrol tekanan bola mata. Berdasarkan pemeriksaaan fisik dan pemeriksaan oftalmologi pasien, ditemukan tanda-tanda sindrom Axenfeld-Rieger pada pasien ini sehingga diagnosis sindrom Axenfeld-Rieger ditegakkan.^{1,2,3}

Komplikasi sindrom Axenfeld-Rieger selain glaukoma sekunder adalah kekeruhan kornea. Kekeruhan kornea kongenital pada sindrom Axenfeld-Rieger disebabkan oleh distrofi endotel kornea. Selain distrofi endotel, komplikasi sindrom ini yakni glaukoma sekunder, juga dapat menyebabkan edema kornea. Salah satu manifestasi dari kekeruhan kornea adalah keratopati bulosa.^{9,10}

Pasien mengeluh muncul benjolan putih mata kiri menjadi terjadi sejak 2 tahun terakhir disertai nyeri dan penurunan penglihatan. Pada pasien ditemukan edema kornea di bagian temporal mata kanan disertai bula dan terdapat sikatrik. Pada mata kiri pasien terdapat edema kornea menyeluruh pada mata kiri disertai bula, sikatrik dan keratopati. Berdasarkan pemeriksaan oftalmologi pada pasien ini, diagnosis keratopati bulosa pada pasien ini ditegakkan.^{4,5}

Keratopati bulosa ditandai dengan edema kornea disertai munculnya bula pada epitel dan sub epitel. Pecahnya bula dapat menyebabkan nyeri pada mata, laktimasi dan fotofobia. Resiko terjadinya infeksi mikroba juga meningkat. Tatalaksana keratopati bulosa dibagi menjadi dua fase yaitu tatalaksana kausatif dan tatalaksana untuk memperbaiki defek yang terjadi pada kornea. Tatalaksana kausatif tergantung dari penyebab pada masing-masing kasus. Tatalaksana keratopati bulosa untuk memperbaiki defek kornea dapat menggunakan obat-obatan, lensa kontak, *aspiration stromal puncture*, AMT, *flap* konjungtiva, *phototherapeutic keratectomy*, *penetrating keratoplasty* dan transplantasi endotel.^{10,11}

Penetrating keratoplasty merupakan tatalaksana baku emas keratopati bulosa untuk mempertahankan penglihatan dan meredakan nyeri. Namun, donor kornea tidak selalu tersedia. Pada pasien dengan fungsi penglihatan yang buruk, tatalaksana keratopati bulosa ditujukan untuk meredakan nyeri dan mempertahankan permukaan bola mata yang normal, bukan untuk penglihatan.

Aspiration stromal puncture, AMT, *flap* konjungtiva merupakan pilihan tatalaksana untuk meredakan nyeri pada keratopati bulosa.^{10,11}

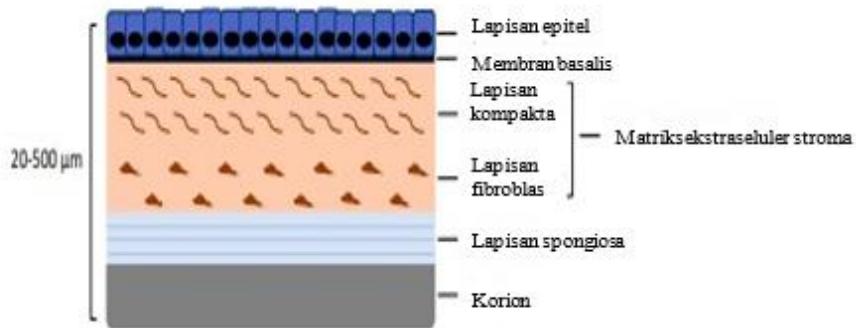
Phototerapeutic keratectomy dilakukan untuk mengangkat sikatrik yang pada membran Bowman dan stroma anterior sampai ke bagian tengah. *Superficial keraktomi* dilakukan apabila lesi terdapat pada lapisan subepitel sampai dengan stroma bagian tengah. Tindakan keratektomi akan dikombinasikan dengan AMT untuk mempercepat epitelisasi.^{7,10,11}

Pada pasien ini, tajam penglihatan pada mata kiri sebelum operasi adalah *close face finger counting* dan terdapat sikatrik kornea yang dalam. Tujuan terapi pada pasien ini adalah untuk meredakan nyeri akibat keratopati bulosa sehingga tindakan yang dilakukan adalah AMT dengan mempertimbangkan kebaikan sifat membran amnion. *Superficial keratectomy* dilakukan pada pasien ini sebelum AMT untuk mengangkat defek subepitel sampai stroma bagian tengah dan meratakan permukaan kornea yang tidak halus akibat keratopati.^{10,11}

Membran amnion menginduksi epitelisasi karena membran amnion memiliki sifat antiangiogenik, antiinflamasi, antisikatrik dan antifibrotik. Karakter membran amnion berhubungan dengan struktur dan substansi biologis yang terkandung di dalamnya. Kandungan membran amnion terdiri dari sel epitel amnion, sel punca mesenkimal amnion dan fibroblas.^{6,12}

Struktur membran amnion yang memiliki tebal 20-500 mikrometer terdiri dari lima lapisan yaitu lapisan epitel, membran basalis, lapisan stroma yang terdiri dari matriks ekstraselular, lapisan spongiosa dan korion. Matriks ekstraselular pada stroma terdiri dari lapisan padat dan lapisan fibroblas. Lapisan epitel membran amnion terdiri atas selapis sel kuboid yang mengekspresikan penanda spesifik epitel meliputi *carbohydrate antigen 125*, *mucin 16*, *pan-cytokeratin* (CK) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 16 dan 19. Membran basalis mengandung proteoglikan dengan heparin sulfat, laminin, fibronektin, kolagen tipe I, III, IV, V dan VII. Lapisan padat matriks ekstraselular terdiri dari kolagen tipe I dan II serta sedikit serabut kolagen tipe II, IV dan V yang tersusun paralel. Lapisan fibroblas matriks ekstraseluler terdiri atas fibroblas, serabut retikular, fibronektin dan laminin. Sel punca membran

amnion dapat diekstraksi dari lapisan ini. Lapisan spongiosa terdiri dari proteoglikan dan kolagen.^{6,7,12}



Gambar 3.1. Lapisan Penyusun Membran Amnion

Sumber : Walkden A, 2020⁶

Karakter antiangiogenik, antiinflamasi, antisikatrik dan faktor-faktor antifibrotik pada membran amnion diperoleh dari kandungan kompleks matriks ekstraselular. Beberapa kandungannya yaitu inter-alfatripsin dan hyaluronan/pentraksin 3 yang memiliki kontribusi terhadap antiinflamasi, antisikatrik dan antiangiogenik. Terdapat interleukin-10 (IL-10) dalam matriks ekstraselular yang menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor alfa*.^{6,7}

Membran amnion memiliki aksi antimikroba karena memiliki kandungan bakterisidin, beta-lisin, *lysozyme*, transfresin dan immunoglobulin dalam cairan amnion. Amnion mensekresikan elafin dan inhibitor proteinase leukosit yang memiliki aksi antimikroba. Amnion memiliki sifat antivirus karena mengandung sistatin, analog inhibitor sistine.^{6,7}

Membran amnion memiliki kemampuan untuk menginduksi epitelisasi dengan komponen *epidermal growth factor*, *keratocyte growth factor* dan kandungan neurotropik. Struktur kolagen membran basalis dari membran amnion menyerupai konjungtiva dan kornea sehingga sel-sel epitel kornea dapat bereplikasi dengan mudah.^{6,7}

Selain sebagai *graft* kornea, membran amnion dapat digunakan untuk *graft* konjungtiva, *patch* dan karier untuk menyebarkan sel-sel punca secara *ex vivo*.

Kasus-kasus yang menggunakan membran amnion sebagai *graft* konjungtiva antara lain pterigium, rekonstruksi konjungtiva bulbi, lisis simblefaron, konjungtivokalasis, untuk menambal kebocoran bleb, *scleral melt*, rekonstruksi kelopak mata dan orbita. Membran amnion sebagai *graft* kornea dilakukan pada kasus keratopati bulosa yang sangat nyeri disertai erosi, *band keratopathy*, defek epitel kornea persisten, *limbal stem cell deficiency*, trauma kimia. Pada kasus fase akut trauma kimia atau trauma termal, keratitis ulceratif yang disebabkan oleh *Herpes Simpleks Virus* (HSV), *Herpes Zoster Virus* (HZO) dan keratokonjungtivitis vernal, membran amnion digunakan sebagai *patch*.^{6,10}

Orientasi membran amnion pada operasi di bidang oftalmologis adalah dengan epitel di atas. Beberapa teknik transplantasi yang digunakan dalam penggunaan membran amnion yaitu *inlay*, *overlay*, *filling-in* dan *multilayered*. Pada teknik *inlay*, membran amnion dipotong sesuai dengan defek epitel kemudian dijahit. Pada teknik *overlay*, membran amnion dijahit ke episklera perilimbus dan ke ujung kongjungtiva setelah peritotomi sehingga berfungsi seperti *bandage contact lens*. Teknik *filling in* menggunakan dua lapis membran amnion, lapisan membran amnion pertama dengan ukuran yang kecil untuk luka yang dalam dan lapisan membran amnion kedua dengan ukuran yang lebih besar ditempatkan di atas lapisan pertama dan dijahit ke kornea. Teknik *multilayered* menggunakan beberapa lapis membran amnion. Pemilihan teknik transplantasi disesuaikan dengan penyakit dan lesi pada kornea.^{6,7}

Teknik transplantasi pada pasien ini dilakukan dengan teknik *inlay* yang menutup seluruh defek epitel kornea dengan orientasi epitel di atas. AMT dilakukan pada seluruh permukaan kornea dan dijahit pada kornea. Metode ini diharapkan dapat meredakan inflamasi dan mempercepat migrasi epitel dalam proses epithelisasi kornea.^{7,10,12}

IV. SIMPULAN

Transplantasi membran amnion dilakukan untuk menurunkan keluhan nyeri pada keratopati bulosa sindrom Axenfeld-Rieger. Keratopati bulosa terjadi karena distrofi endotel dan glaukoma kronik. Mekanisme membran amnion dapat

mengurangi nyeri karena memiliki kemampuan antiangiogenik, antiinflamasi, antisikatrik, antimikroba dan menginduksi epitelisasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weisenthal RW, Daly MK, de Freitas D, Feder RS, Orlin SE, Tu EY, et al. Congenital Anomalies of the Cornea and Sclera. Dalam : External Eye Disease and Cornea. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2019.hlm.195-112
2. Kanner EM, Tsai JC. Glaucoma Secondary to Abnormalities of the Cornea, Iris, Retina and Intraocular Tumor. Dalam : Ophthalmology. Edisi ke-5. Philadelpia : Elsevier Inc. ; 2019. hlm. 1101.
3. Katagiri P, Kenyon KR, Wadia HP, Vasaiwala RA. Congenital Corneal Anomaly. Dalam : Ophthalmology. Edisi ke-5. Philadelpia : Elsevier Inc.; 2019. hlm. 174-175.
4. Siska, Memed FK, Musa IR. Factors influence bullous keratopathy post cataract surgery at National Eye Centre of Cicendo Eye Hospital (PMN RSMC), West Java, Indonesia. Bali Meed J 2020;9(3):840-43.
5. Stefan P, Sanziana I, Liliana V, Costin L, Vanessa P, Ciuluvica R. Pseudophakic bullous keratopathy. Rom J Ophthalmol 2017;61:90-94.
6. Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: an update perspective. Clinical Ophthalmology 2020;14:2057-72.
7. Pilli D, Deepika. The efficacy of human amniotic membrane transplantation in the management of different ocular surface disorders. International Journal of Science and Research 2017;6(4):532-45
8. Sacchetti M, Mantelli F, Marenco M, Macchi I, Ambroiso O, dan Rama P. Diagnosis and management of iricorneal endothelial syndrome. Hindawi Biomed Research International 2015 : 1-9
9. Boese EA, Parikh M, Alward WLM. Axenfeld-Rieger Syndrome. Dalam Cornea. Philadelphia : Elsevier Inc.;2020. hlm. 552-7.
10. Garrat S. Corneal Edema and Opacities Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. San Francisco : 2018.
11. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. Ther Adv Ophthalmol 2018;00(0): 1–19.
12. Nejad AR, Hamideh AA, Amirkhani MA, Sisakht MM. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. Placenta 2021;103:104-9.