

# **Keratokonjungtivitis Atopik dengan *Limbal Stem Cell Deficiency***

## **Abstract**

### **Introduction**

*Atopy disease is one of the secondary etiology of limbal stem cell deficiency (LSCD), which manifestation can be diffuse (total) or sectoral (partial). Etiology of LSCD can be primary, related to an insufficient stromal microenvironment to support stem cell function, or secondary (more common) related to external factors that destroy limbal stem cells. This condition leading to decreased visual acuity, photophobia, and ocular pain. Diagnosis of atopic keratokconjunctivitis and LSCD is often based on history and clinical findings.*

### **Purpose**

*To report a case of uncontrolled Atopic Keratoconjunctivitis (AKC) which developed into Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)*

### **Case report**

*A 28-years-old man presented with redness of both eye accompanied by discomfort sensation since 2 weeks ago. Chief complaint also accompanied by watery discharge, itchiness, and decreased of visual acuity. Patient has history of recurrent redness of both eye for 10 years. He has an allergic history to cold and dust, and also history of atopic dermatitis found in this patient. He has been treated in Cicendo Eye Hospital since 10 years ago, but not regularly controlled. From the ophthalmologic examination shows visual acuity for the right eye is 0.8 and for the left eye is 0.1. From the anterior segment examination for both eye revealed a ciliary injection, papillae in tarsal conjunctiva, milky edema in bulbar conjunctiva, corneal cicatriks, superficial corneal neovascularization, conjunctivalization, and loss of Palisade of Vogt. Patient was diagnosed for both eye with parsial limbal stem cell deficiency (LSCD), atopic keratoconjunctivitis, corneal cicatrix, and Meibomian Gland Dysfunction. The patient treated with autologous serum 1 drop/hour, fluorometholone 1 mg eye drop 4x, Hydroxypropyl Methylcellulose 2 mg eye gel 3x for both eye.*

### **Conclusion**

*Chronic inflammation in atopic keratoconjunctivitis may eventually result in partial or total limbal stem cell deficiency (LSCD). To manage LSCD, associated eksternal causes should be diminished. The goal therapy of atopic keratoconjunctivitis should be completely control the ocular surface inflammation with the safest medications and lowest dosing needed to achieve this.*

### **Keywords**

*Atopic keratoconjunctivitis, Limbal Stem Cell Deficiency, corneal neovascularization, conjunctivalization*

## **I. Pendahuluan**

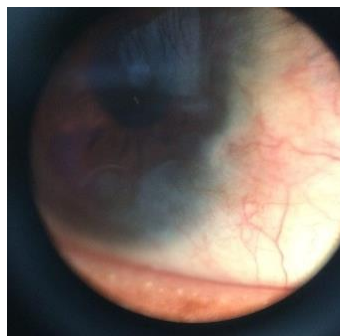
Inflamasi permukaan okular kronik dapat menyebabkan gangguan pada sel punca limbal. Penyakit atopik merupakan gangguan inflamasi kronik yang dapat menimbulkan manifestasi pada permukaan okular. Penyakit atopik dapat terjadi pada 5-20% populasi dunia. Prevalensinya lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, dan insidensi tertinggi terjadi pada usia 30-50 tahun.

Keratokonjungtivitis akut tidak hanya muncul pada 20-40% individu dengan dermatitis atopik, namun juga dapat terkait pada asma dengan prevalensi sebesar 87%.<sup>5,6</sup>

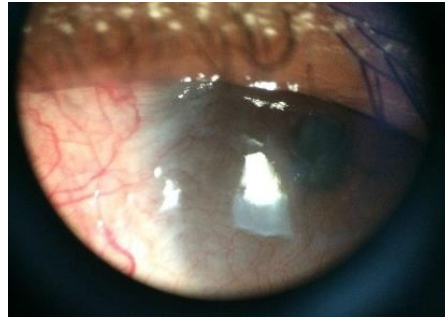
Penyakit atopik kronik yang tidak terkontrol dengan baik dapat berkembang menjadi *Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)*. Etiologi pada LSCD dapat dikategorikan menjadi faktor primer, berkaitan dengan gangguan pada *microenvironment*, maupun faktor sekunder terkait dengan rusaknya sel punca limbal, salah satu contohnya penyakit atopik. Kondisi ini akan berujung pada penurunan tajam penglihatan, fotofobia, dan nyeri pada bola mata. Penegakan diagnosis keratokonjungtivitis atopik serta LSCD umumnya berdasarkan anamnesa dan temuan klinis. Makalah ini akan membahas mengenai keratokonjungtivitis atopik dan perkembangannya menjadi LSCD.<sup>1,2</sup>

## II. Laporan Kasus

Seorang laki-laki berusia 28 tahun datang ke Poli Infeksi Imunologi PMN RSM Cicendo pada tanggal 10 Juni 2016 dengan keluhan kedua mata sering merah dan terasa perih sejak 2 minggu yang lalu, mata sering berair dan terasa gatal, pandangan buram diakui, keluar kotoran mata disangkal. Riwayat alergi diakui, terhadap debu dan udara dingin. Riwayat pengobatan untuk keluhan saat ini tidak ada. Riwayat keluhan yang sama sebelumnya diakui sejak 10 tahun yang lalu, hilang dan timbul hampir sepanjang tahun. Pasien sudah pernah berobat ke RSM Cicendo dan didiagnosa dengan keratokonjungtivitis atopik, namun pasien tidak kontrol secara teratur. Pasien tidak melanjutkan kontrol walau obat habis, namun pasien tidak pernah membeli obatnya sendiri tanpa resep dokter.



**Gambar 2.1 Konjungtivalisasi dan neovaskularisasi pada mata kanan**



**Gambar 2.2 Konjungtivalisasi dan neovaskularisasi pada mata kiri**

Pemeriksaan oftalmologis didapatkan tajam penglihatan mata kanan 0.8, PH : tetap dan mata kiri 0.1, PH : tetap , gerakan bola mata baik ke segala arah, tekanan bola mata normal. Pemeriksaan segmen anterior mata kanan dan mata kiri pada konjungtiva tarsalis kedua mata ditemukan sikatrik dan papil halus. Pada konjungtiva bulbi keduanya didapatkan adanya *milky* edema. Pada kornea mata kanan dan kiri tampak adanya sikatrik, neovaskularisasi superfisial, konjungtivalisasi, serta menghilangnya limbal *palisade of Vogt*. Pemeriksaan lain dalam batas normal.

Pasien kemudian didiagnosis dengan atopik keratokonjungtivitis ODS, parsial *limbal stem cell deficiency* ODS, sikatrik kornea ODS, dan disfungsi kelenjar meibom ODS. Pasien diberikan terapi berupa serum autologous 1 gtt/ jam ODS, tetes mata *Fluorometholone* 1 mg 4-6x ODS, tetes mata *Hydroxypropyl Methylcellulose* 2 mg 3 x ODS.

### III. Diskusi

Pada kasus ini, faktor eksternal yang dapat menjadi etiologi terjadinya LSCD pada pasien yaitu penyakit atopik. Reaksi hipersensitivitas tipe I dan IV diperkirakan berperan dalam perkembangan penyakit atopik ini. Hipersensitivitas tipe I berperan dalam konjungtivitis alergi *seasonal* yang lebih akut dan lebih ringan, sehingga dapat terdapat peningkatan jumlah sel *mast* di konjungtiva sebagai tanda adanya aktivasi sel *mast*. Seiring perjalanannya, semakin kronik keratokonjungtivitis atopik ini, reaksi hipersensitivitas tipe IV (*T cell-mediated*)

dianggap lebih mengambil peranan, dimana terjadi aktivasi dan peningkatan jumlah sel limfosit T yang terdapat pada limbus.<sup>5,6</sup>

Keratokonjungtivitis atopik merupakan penyakit konjungtiva alergi kronis yang dapat terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit atopik. Adanya riwayat keluarga yang memiliki alergi, asma, urtikaria atau demam sering menyertai. Biasanya pasien memiliki dermatitis atopik atau eksim sejak kecil, tetapi gejala okular baru muncul di kemudian hari. Gejala utama yang sering muncul berupa rasa gatal yang sering terjadi pada kedua mata, kulit kelopak dan daerah periorbital, selain itu biasanya dapat disertai mata berair, pandangan buram, fotofobia dan nyeri.<sup>7-9</sup>

Tanda klinis yang dapat ditemukan diantaranya dermatitis di kulit sekitar mata, ektropion, lagofthalmus, fisura pada lateral kantung, madarosis, meibomianitis, keratinisasi pada batas palpebra. Pada konjungtiva tarsal dapat ditemukan adanya reaksi papil, folikel, dan edema konjungtiva yang berwarna pucat. Hipertrofi papil lebih banyak ditemukan di forniks konjungtiva inferior. Dapat juga ditemukan simblefaron, *Horner-Trantas dots* pada beberapa kasus.<sup>2,5,6</sup>

Pada pasien ini, didapatkan riwayat mata merah berulang yang disertai rasa gatal dan lakrimasi yang hilang timbul dan berlangsung hampir sepanjang tahun tanpa dipengaruhi musim atau pencetus tertentu. Pasien juga memiliki riwayat alergi pada kulitnya, dan didapatkan adanya riwayat keluarga dengan alergi. Dari gejala dan tanda klinis didapatkan adanya rasa gatal, mata berair, papil pada konjungtiva tarsalis, dan *milky edema*. Sehingga pasien ini kemudian dapat didiagnosa sebagai suatu keratokonjungtivitis atopik.

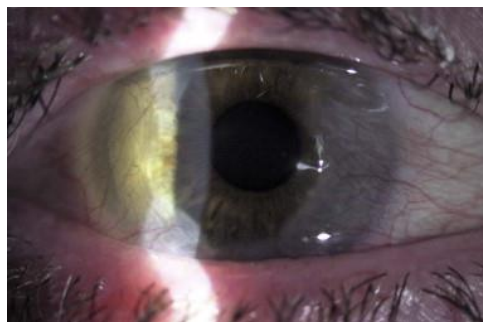
Penatalaksanaan pada pasien keratokonjungtivitis atopik adalah dengan mengendalikan faktor lingkungan yang dapat mencetuskan serangan serta dengan pemberian terapi medikamentosa. Pilihan terapi medikamentosa diantaranya *mast cell stabilizer* (contohnya *sodium cromoglicate*, *nedocromil sodium*, *lodoxamide*), antihistamin topikal (contohnya *emedastine*, *epinastine*, *levocabastine*, *bepotastine*), anti inflamasi nonsteroid (contohnya ketorolak, diklofenak), steroid topikal (*fluorometholone 0.1%*, *rimexolone 1%*, *prednisolone acetate 0.5%*, *loteprednol etabonate 0.2%* atau *0.5%*), imunomodulator (contohnya siklosporin, takrolimus), dan antibiotik.

Pasien dengan gejala perenial direkomendasikan menggunakan *mast cell stabilizer* dalam jangka panjang. Antihistamin topikal memiliki efektivitas yang sama dengan pemberian *mast cell stabilizer* pada serangan eksaserbasi akut, namun obat ini tidak dapat diberikan dalam waktu yang lama. Obat-obat anti inflamasi nonsteroid dianggap dapat mengurangi rasa gatal, lakrimasi, dan fotofobia. Pemberian steroid topikal selama 7-10 hari efektif dalam mengontrol gejala peradangan, namun pemberian imunomodulator dapat dipertimbangkan untuk menghindari pemberian steroid topikal dalam jangka panjang. Pemberian antibiotik dipertimbangkan apabila serangan disertai adanya proses infeksi. Tujuan dari terapi keratokonjungtivitis atopik adalah untuk mengontrol peradangan pada permukaan okular dengan pemilihan obat yang paling aman dengan dosis terendah untuk mencapainya.<sup>2,7-9</sup>



**Gambar 3.1 Neovaskularisasi kornea dan jaringan parut pada keratokonjungtivitis atopik**

Sumber : AAO<sup>1</sup>



**Gambar 3.2 Pertumbuhan pannus sirkumferensial dan limbal stem cell deficiency terkait keratokonjungtivitis atopik**

Sumber : Khrahmer<sup>9</sup>

Sel-sel epitel pada permukaan okular akan digantikan melalui proliferasi sekumpulan sel disebut sel punca yang terletak pada lapisan sel basal dari limbus. Limbus merupakan zona transisi antara kornea perifer dan sklera anterior, yang berfungsi sebagai pertahanan terhadap vaskularisasi konjungtiva serta invasi sel konjungtiva dari permukaan bulbi. Struktur histologis limbus mirip dengan kornea, namun pada limbus terdapat sel limfosit T, melanosit, sel dendritik epitel, dan pembuluh darah. Limbal *palisade of Vogt* merupakan struktur khas pada limbus yang membentuk *microenvironment (limbal niche)* yang sempurna untuk homeostasis sel punca.<sup>1,3,4</sup>

Sel-sel punca yang terdapat pada limbus memiliki kemampuan memperbarui diri yang tidak terbatas dan memiliki aktivitas mitotik yang rendah. Saat proses diferensiasi sel punca ini dimulai, prosesnya bersifat ireversibel. Apabila terdapat keadaan dimana sel punca limbal ini cedera, hancur, atau absen karena proses kongenital, sel konjungtiva cenderung akan bermigrasi ke permukaan okular, sering disertai dengan adanya neovaskularisasi superfisial. Ketidakadaan sel punca limbal menurunkan efektivitas penyembuhan luka epitel, ditandai dengan adanya permukaan okular yang iregular dan kerusakan epitel berulang. Kerusakan sel punca atau gangguan pada lingkungan sekitarnya yang mendukung sel punca akan menyebabkan terjadinya *Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)*. LSCD dapat terjadi secara parsial (sektoral) maupun total (difus).<sup>1,4,5</sup>

**Tabel 1. Klasifikasi LSCD Berdasarkan Etiologi**

---

1.	Idiopatik
2.	Trauma Luka bakar kimia/termal
3.	Iatrogenik
	A. Lokal
	Operasi okular (operasi permukaan okular multipel, krioterapi)
	Radiasi dan radioterapi
	Penggunaan kontak lensa
	Pemberian terapi topikal (contoh kemoterapi lokal : Mitomycin C)
	B. Sistemik
	Pengobatan : hidroksiurea
	<i>Graft-vs-host disease</i>
4.	Autoimun
	<i>Stevens-Johnson Syndrome</i>
	<i>Mucous membrane pemphigoid</i>
5.	Penyakit okular
	Neoplasia dan degenerasi (contoh pterygium)

---

---

	Keratitis neurotropik
	Infeksi (contoh herpetik, trakoma)
	Atopi
	Ulkus kornea perifer
	Sindroma iskemik segmen anterior
6.	Kongenital dan herediter
	Aniridia
	Sklerokornea
	Neoplasia Endokrin Multipel
	Ektrodaktili-displasia ektodermal-sindroma kleft
	KID ( <i>keratitis-ichthyosis-deafness</i> ) <i>syndrome</i>
	Xeroderma pigmentosa
	LADD ( <i>lacrimo-auriculo-dento-digital</i> ) <i>syndrome</i> / Sindroma Levy-Hollister
	Eritrokeratodermia

---

Sumber : AAO<sup>1</sup>

Pada LSCD, gejala-gejala yang dapat muncul diantaranya penurunan tajam penglihatan, fotofobia, lakrimasi, blefarospasme, episode nyeri pada mata yang berulang, dan riwayat mata merah berulang. Pada pemeriksaan dengan menggunakan slit lamp biomikroskopi, dapat ditemukan permukaan kornea yang iregular, struktur epitel yang bervariasi bentuk dan kejernihannya. Tanda khas pada LSCD adalah konjungtivalisasi, neovaskularisasi, dan hilangnya *palisade of Vogt* yang disebabkan oleh gangguan fungsi *barrier* pada limbus sehingga sel konjungtiva dapat bermigrasi ke kornea. Kegagalan fungsi sel punca ini dapat mengganggu proses penyembuhan luka pada kornea yang ditandai dengan permukaan kornea yang iregular dan defek epitel yang berulang atau persisten. Gangguan sel punca limbal yang berat dapat menimbulkan pertumbuhan dari pannus, keratitis kronik, sikatrik, dan kalsifikasi kornea. Pada pasien ini, ditemukan tanda klinis yang mengarah kepada LSCD berupa konjungtivalisasi, neovaskularisasi, dan hilangnya *palisade of Vogt*.<sup>1,4,5</sup>

Pada pemeriksaan dengan pewarnaan fluoresen dapat terlihat adanya *stippled late staining pattern* pada permukaan kornea yang mengalami konjungtivalisasi dan daerah tersebut tampak lebih tipis dari epitel kornea normal di sekitarnya. Strukturnya yang iregular menjadikan permukaan kornea rentan terhadap erosi berulang dan memicu terbentuknya neovaskularisasi. LSCD dapat dikonfirmasi secara histologis dengan ditemukannya sel goblet di permukaan kornea pada pemeriksaan sitologi impresi sebagai bukti adanya konjungtivalisasi.<sup>1,5,10</sup>

Gangguan LSCD dapat terjadi secara parsial maupun total. Pasien dengan LSCD parsial dan tanpa gejala klinis tidak membutuhkan intervensi apapun. Pada kasus LSCD yang masih ringan yang berkaitan dengan faktor lokal, seperti penggunaan lensa kontak ataupun obat-obatan topikal, maka segala kemungkinan yang dapat menjadi faktor pencetus harus dihentikan. Sebagai tambahan dapat diberikan steroid topikal pada keadaan ini. Kasus LSCD parsial dengan gejala ringan dapat dilakukan debridemen pada epitel kornea yang abnormal. Sementara pada pasien dengan gejala yang lebih berat, lensa kontak skleral dapat menjadi pilihan terapi awal. Bila ini tidak efektif, pasien dengan total LSCD harus dipertimbangkan untuk terapi bedah berupa transplantasi limbal. Transplantasi limbal yang berhasil akan menunjukkan penyembuhan permukaan okular dengan cepat, stabilitas permukaan terjaga tanpa adanya erosi berulang, adanya regresi dari neovaskularisasi kornea, yang keseluruhan ini akan menghasilkan perbaikan tajam penglihatan dan meningkatkan angka kesuksesan keratoplasti selanjutnya.<sup>1,5,10</sup>

#### **IV. Simpulan**

Penyakit atopik merupakan gangguan inflamasi kronik yang dapat bermanifestasi pada permukaan okular. Keratokonjungtivitis atopik merupakan penyakit konjungtiva alergi kronis yang dapat terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit atopik. Reaksi hipersensitivitas tipe I dan IV diperkirakan berperan dalam perkembangan penyakit atopik ini. Penyakit atopik kronik yang tidak terkontrol dengan baik dapat berkembang menjadi *Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)*. *Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)* disebabkan oleh kerusakan sel punca atau gangguan pada *microenvironment* yang mendukung sel punca. Untuk menanganinya, faktor eksternal yang menjadi etiologi harus dihilangkan terlebih dahulu. Sebagian besar kasus keratokonjungtivitis atopik dapat dikontrol dengan pemberian antihistamin dan steroid topikal. Tujuan dari terapi keratokonjungtivitis atopik adalah untuk mengontrol peradangan pada permukaan okular dengan pemilihan obat yang paling aman dengan dosis terendah untuk mencapainya.



## DAFTAR PUSTAKA

1. American Academy of Ophthalmology. External disease and cornea. In: Basic and clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. hal. 76–8, 178–9.
2. Bowling B. Conjunctiva. In: Kanski's Clinical Ophthalmology : a systematic approach. 8 ed. USA: Elsevier; 2016. hal. 148–51.
3. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Pearlman E, Roberts F, editor. The eye : basic science in practice. 4 ed. USA: Elsevier; 2016. 21-4 hal.
4. American Academy of Ophthalmology. Fundamentals and principles of ophthalmology. In: Basic and clinical science course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. hal. 44–5.
5. Dua H, Blanco-Azuara A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency : Concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. Indian J Ophthalmol. 2000;48(2):83–92.
6. Barney NP. Epidemiology and genetics of ocular allergy. In: Ocular allergy [Internet]. World Allergy Organization; 2016. Tersedia pada: [http://www.worldallergy.org/educational\\_programs/world\\_allergy\\_forum/berlin/barney.php](http://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/berlin/barney.php)
7. Rubenstein JB, Tannan A. Allergic conjunctivitis. In: Yanoff M, editor. Ophthalmology. 4 ed. USA: Elsevier; 2016. hal. 192–5.
8. Batta P, Tu EY. Atopic keratoconjunctivitis. In: Ocular surface disease : cornea, conjunctiva, and tear film. USA: Elsevier; 2013. hal. 103–10.
9. Barney NP. Vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis. In: Krachmer JH, editor. Cornea. 3 ed. China: Elsevier; 2011. hal. 573–81.
10. Haagdoorns M, Van Acker SI, Gerwen VVG. Limbal Stem Cell Deficiency : current treatment options and emerging therapies. Hindawi Publ. 2016;

First, the patient is categorized based upon the extent of limbal stem cell depletion. Stage I defines patients with involvement of less than half of the limbus, stage II if greater than half of the limbus is deficient. The disease process and clinical findings for stage I are often mild compared to the persistent epithelial defects, vision-hampering conjunctivalization, and even stromal scarring, which occur more commonly with stage II disease. Next, the patient is categorized based upon the condition of the conjunctiva. If conjunctiva is normal, the patient is staged as 'a.' If the conjunctiva is abnormal from previous inflammation or injury but is currently quiet, the patient is staged as 'b.' If the conjunctiva is actively inflamed, the patient is staged as 'c.' Surgical management as well as prognosis are significantly affected based on the staging of these challenging patients.