

XERODERMA PIGMENTOSUM DENGAN MANIFESTASI KARSINOMA SEL SKUAMOSOSA PADA PERMUKAAN OKULAR BILATERAL

David Agung Hutabarat^{1,2}, Maya Sari Wahyu^{1,2}, Shanti F Boesoirie^{1,2},
Irawati Irfani^{1,2}, Primawita O Amiruddin^{1,2}, Sesy Caesarya^{1,2}

¹ Pusat Mata Nasional, Rumah Sakit Mata Cicendo, Bandung

² Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

*Korespondensi : David Agung H, E-mail : davidagunghutabarat@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : Xeroderma pigmentosum (XP) merupakan suatu penyakit langka yang disebabkan karena kelainan pada proses perbaikan DNA. Kelainan okular didapatkan pada sekitar 40% kasus XP. Pasien berisiko tinggi terjadinya keganasan pada kulit dan juga permukaan okular.

Tujuan : Untuk melaporkan suatu kasus XP dengan manifestasi karsinoma sel skuamosa (KSS) pada permukaan okular bilateral.

Laporan Kasus : Seorang anak perempuan berusia 6 tahun didiagnosis dengan Xeroderma Pigmentosum dari bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dan dirujuk ke bagian Ilmu Kesehatan Mata dengan keluhan utama terdapat massa pada kedua mata sejak 1 tahun sebelum datang ke rumah sakit. Pasien menjalani *examination under anesthesia* (EUA) dan didapatkan massa pada mata kiri yang menutupi hampir seluruh permukaan kornea, dan massa pada mata kanan menutupi hampir setengah dari bagian permukaan kornea dan terdapat massa konjungtiva sekitar kantung medial. Pasien menjalani eksisi massa pada kedua mata dan hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan KSS. Hasil pemeriksaan histopatologi dari lesi bagian kulit wajah juga menunjukkan KSS. Massa muncul kembali pada permukaan okular mata kanan setelah 5 bulan sejak eksisi terakhir dan biopsi menunjukkan sarcomatoid carcinoma. Mata kanan kemudian dilakukan tindakan enukleasi.

Simpulan : Keganasan pada permukaan okular dapat terjadi pada pasien XP di usia yang sangat muda. Kebanyakan kasus keganasan permukaan okular yang ditemukan pada pasien XP adalah karsinoma sel skuamosa yang bersifat ganas, mengancam penglihatan, dan rekurensi yang tinggi, sehingga diagnosis awal dan tatalaksana yang sesuai sangatlah penting. Tatalaksana multidisiplin dengan dokter spesialis kulit dan dokter spesialis onkologi diperlukan untuk mencapai tatalaksana terbaik untuk pasien.

Kata Kunci : manifestasi okular, xeroderma pigmentosum.

PENDAHULUAN

Xeroderma pigmentosum adalah suatu penyakit genetik langka yang disebabkan karena adanya defek perbaikan DNA. Penyakit ini berhubungan dengan berbagai keganasan pada kulit dan permukaan okular seperti karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel basal, dan melanoma. Keganasan ini dapat muncul dengan risiko yang jauh lebih besar pada berbagai lokasi tubuh yang terpapar sinar matahari. Xeroderma pigmentosum ditemukan pada sekitar 1 : 250.000 sampai 1 : 1.000.000 penduduk di Amerika Utara dan Eropa, serta lebih sering terjadi di Jepang dengan 1 : 22.000 penduduk.^{1,2}

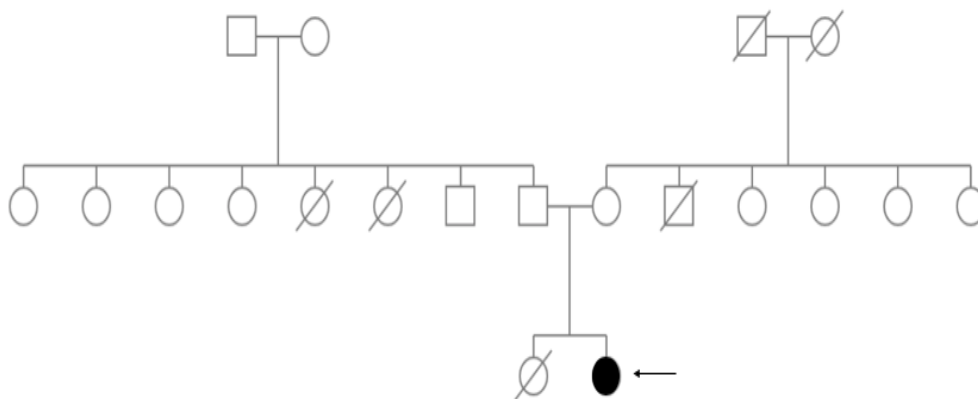
Manifestasi okular merupakan suatu komponen penting pada xeroderma pigmentosum. Kelainan okular dapat terjadi pada sekitar 40% dari pasien xeroderma pigmentosum dan sering menyebabkan gangguan penglihatan. Bagian yang terkena biasanya pada kelopak mata dan permukaan okular yang terpapar sinar ultraviolet, berupa konjungtivitis, ektropion, keratitis eksposur, kekeruhan kornea, pterigium, dan keganasan.^{3,4}

Laporan kasus ini bertujuan untuk memaparkan suatu kasus xeroderma pigmentosum dengan manifestasi permukaan okular berupa karsinoma sel skuamosa bilateral.

LAPORAN KASUS

An. A, 6 tahun, datang pertama kali ke poli Pediatrik Oftalmologi RS Mata Cicendo pada 10 September 2019 dikonsulkan dari bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Hasan Sadikin. Keluhan pasien berupa benjolan pada kedua mata sejak 1 tahun terakhir yang semakin bertambah besar dan disertai nyeri. Benjolan di bagian mata ini pertama kali muncul sejak pasien berusia 7 bulan. Benjolan semakin lama semakin membesar dan mengganggu penglihatan. Riwayat mata merah berulang (-), berdarah (-), rontok bulu mata (-). Pasien merupakan anak ke-2 dari 2 bersaudara, lahir spontan, cukup bulan, langsung menangis, berat badan lahir 2.900 gram, panjang badan 49 cm, imunisasi lengkap. Kakak pasien lahir prematur pada usia kehamilan 7 bulan, berat badan lahir 1500 gram, namun meninggal dunia saat usia 2 bulan. Riwayat

keluarga tidak didapatkan anggota keluarga memiliki penyakit yang sama. Pasien pertama kali datang ke bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKK) Rumah Sakit Hasan Sadikin pada 03 September 2019, dengan bercak kehitaman meluas ke seluruh tubuh, yang berawal sejak pasien berusia sekitar 1 tahun. Bercak kehitaman semakin cepat bertambah bila cukup lama terpapar sinar matahari langsung. Pasien oleh bagian IKK diberikan terapi topikal tabir surya SPF 45 pada wajah diulang setiap 2 jam, dan SPF 30 pada badan dan ekstremitas diulang setiap 2 jam. Hasil pemeriksaan tajam penglihatan pasien pada kedua mata didapatkan blink reflex (+), tampak lesi makula hiperpigmentasi multipel pada palpebra kanan dan kiri. Pemeriksaan klinis lainnya sulit didapatkan karena pasien tidak mau diperiksa sehingga direncanakan untuk dilakukan examination under anesthesia (EUA).



Gambar 2.1 Pedigree keluarga pasien

Pasien dilakukan EUA pada dengan hasil pemeriksaan segmen anterior OD didapatkan palpebra superior dan inferior terdapat bercak hiperpigmentasi, konjungtiva bulbi hiperemis, massa berukuran sekitar 10 mm x 6 mm x 4 mm di sekitar limbus, sikatriks kornea, kemosis (+), lainnya sulit dinilai. Segmen anterior OS didapatkan palpebra superior dan inferior terdapat bercak hiperpigmentasi,

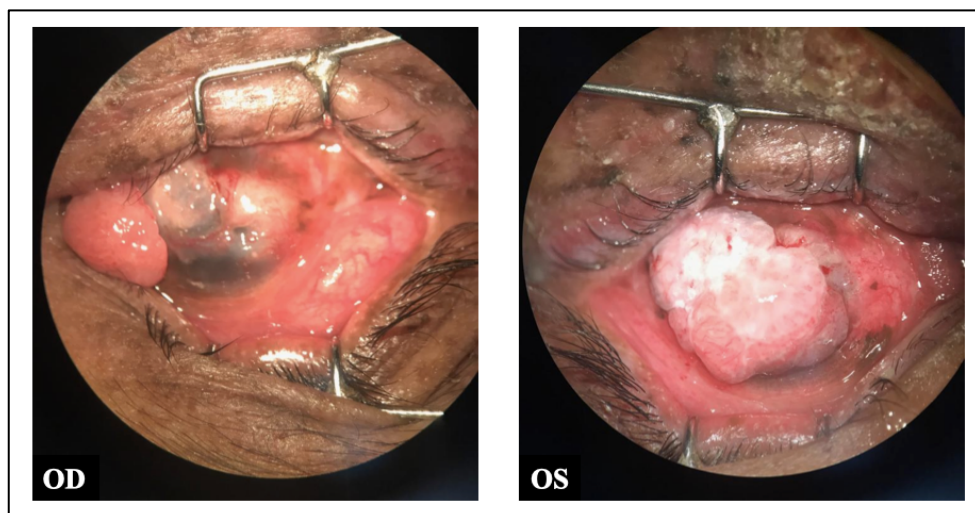
konjungtiva bulbi hiperemis, massa berukuran sekitar 12 mm x 10 mm x 4 mm yang menutupi kornea, lainnya sulit dinilai. Pasien didiagnosis dengan granuloma konjungtiva bulbi OD + sikatriks kornea OD + granuloma at regio kornea OS e.c dry eye ODS e.c xeroderma pigmentosum. Pasien diberikan terapi vitamin A gel mata 3 x ODS, sodium hyaluronate tetes mata 1 tetes tiap jam ODS, tobramisin +

deksametason salep mata 3 x ODS, dan dikonsulkan ke unit ROO dan EED. Diagnosis kerja dari unit ROO adalah suspek squamous cell carcinoma dan disarankan untuk tindakan eksisi tumor + pemeriksaan PA OS. Unit EED memberikan saran eksisi massa tumor + pemeriksaan patologi anatomi (PA) OS (sesuai unit ROO). Tindakan selanjutnya pasien direncanakan untuk dilakukan biopsi pada beberapa tumor di bagian kulit wajah dan kulit kepala oleh bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Hasan Sadikin.

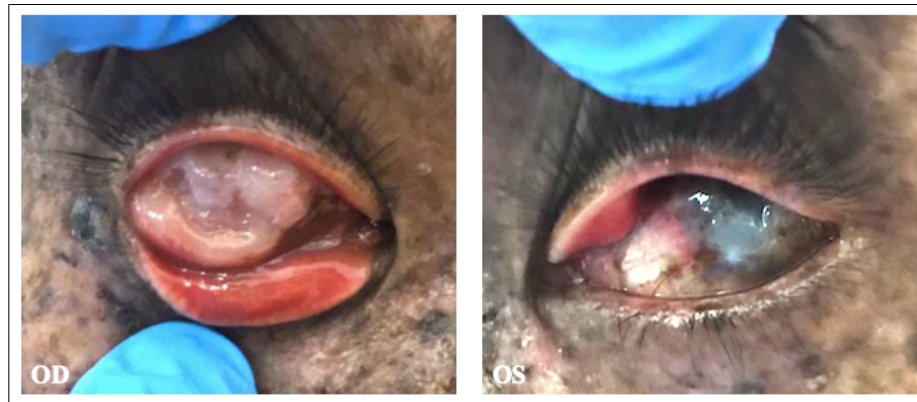
Pasien kemudian menjalani tindakan eksisi massa permukaan okular bilateral + pemeriksaan PA. Hasil pemeriksaan histopatologi dari kedua massa mata kiri dan kanan menunjukkan hasil yang sama berupa squamous cell carcinoma well differentiated. Massa muncul kembali pada mata kanan setelah 5 bulan post operasi, kemudian dilakukan biopsi yang menunjukkan hasil sarcomatoid carcinoma. Pasien akhirnya menjalani tindakan enukelasi mata kanan.



Gambar 2.2 Foto klinis pasien



Gambar 2.3 Foto klinis mata kanan dan kiri saat EUA.



Gambar 2.4 Foto klinis sebelum tindakan enukleasi mata kanan (massa pada mata kanan muncul kembali 5 bulan setelah eksisi sebelumnya).

PEMBAHASAN

Xeroderma pigmentosum merupakan suatu penyakit genetik autosomal resesif. Mekanisme dasar terjadinya penyakit ini adalah akibat adanya defek pada nucleotide excision repair (NER) yang menyebabkan defisiensi proses perbaikan DNA yang rusak oleh radiasi ultraviolet. NER berfungsi menghilangkan dan mengganti DNA yang rusak dengan DNA baru. Efek immunosupresi dari radiasi ultraviolet-B (UV-B) juga berperan pada patogenesis terjadinya xeroderma pigmentosum.^{5,6}

Defek pada NER dapat menyebabkan terjadinya tiga jenis penyakit berbeda yaitu xeroderma pigmentosum, sindrom Cockayne, dan trichotiodystrophy. Xeroderma pigmentosum dan sindrom Cockayne dapat memiliki gejala fotosensitifitas dan degenerasi neurologis progresif. Retinitis pigmentosa sering ditemukan pada sindrom Cockayne sedangkan pada xeroderma pigmentosum abnormalitas retina jarang ditemukan. Ketiga penyakit ini memiliki manifestasi sistemik dan okular yang berbeda walaupun memiliki defek genetik yang hampir sama.^{7,8}

Sekitar 20-30% pasien dapat memiliki manifestasi neurologis seperti berkurang atau hilangnya deep tendon stretch reflex, ataksia dan spastisitas progresif,

hilangnya fungsi pendengaran secara progresif, kelemahan kognitif, dan mikrosefali). Penyebab tersering kematian pada pasien xeroderma pigmentosum adalah akibat kanker kulit, degenerasi neurologis, dan kanker interal. Usia median terjadinya kematian pada kasus dengan neurodegenerasi (29 tahun), lebih muda dibandingkan kasus tanpa neurodegenerasi (37 tahun).^{4,8} Pasien pada laporan kasus ini tidak didapatkan tanda-tanda kelainan neurologis.

Kelainan okular terjadi pada sekitar 40%-100% pasien xeroderma pigmentosum, dengan blefarospasme dan fotofobia sebagai gejala yang paling sering terjadi. Kulit kelopak mata biasanya muncul eritema, pigmentasi, atrofi, dan tanda keganasan, juga dapat muncul telangiektasi, kerontokan bulu mata, dan blefaritis kronik. Sikatriks dapat menyebabkan ektropion dan juga simblefaron. Kelainan kelopak mata juga dapat menyebabkan keratitis exposure, edema kornea, bahkan ulkus kornea dan perforasi. Opasifikasi kornea, neovaskularisasi, pterigium, dan band keratopathy cukup sering terjadi. Kelainan pada konjungtiva dapat terjadi conjunctivitis, pinguecula, simblefaron, melanosis, dan tumor yang sering muncul di zona interpalpebral pada limbus. Tumor Pasien dengan xeroderma pigmentosum

memiliki peningkatan risiko 10.000-kali untuk kanker kulit nonmelanoma dan 2000-kali untuk terjadinya kanker kulit melanoma dibawah usia 20 tahun. Penelitian oleh Lim dkk terhadap 89 pasien xeroderma pigmentosum di Inggris didapatkan 93% pasien memiliki keterlibatan okular dengan 65% memiliki gejala fotofobia, 44% konjungtival melanosis interpalpebral, 44% injeksi konjungtiva, 11% memiliki kanker periokular, dan 2% memiliki kanker permukaan okular.^{1,3,10} Pasien pada laporan kasus ini memiliki gejala fotofobia, opasifikasi kornea, massa pada kedua permukaan mata dengan suspek karsinoma sel skuamosa, dan terdapat beberapa massa pada area wajah dan kulit kepala yang dicurigai keganasan.

Keganasan yang terjadi pada area konjungtiva dan kornea biasanya sering didapatkan pada usia tua dan jenis kelamin laki-laki, tetapi dapat muncul pada usia muda, terutama pada pasien dengan xeroderma pigmentosum dan pasien dengan imunodefisiensi. Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) yang dapat berupa terjadi pada pasien xeroderma pigmentosum akibat adanya defek pada kemampuan perbaikan DNA yang mengalami kerusakan akibat radiasi ultraviolet sehingga menimbulkan mutasi dan pembentukan sel kanker. Lokasi predileksinya biasanya di daerah limbus. Lesi ini dapat menyebabkan morbiditas okular yang signifikan sehingga diagnosis dan tatalaksana awal penting dilakukan untuk mencegah perburukan. Eksisi dari tumor dilaporkan memiliki angka rekurensi 24-50%, dapat berkurang sampai 12% bila dilakukan dengan adjuvan cryotherapy. Penelitian oleh Li dkk, menunjukkan angka rekurensi yang lebih rendah yaitu 7.1% dalam 1-5 tahun. Topikal kemoterapi dengan 5-fluorourasil (5-FU) 1% atau mitomycin-C (MMC) 0.04% dapat menjadi alternatif terapi dari kemungkinan komplikasi prosedur eksisi.¹¹⁻¹³

SIMPULAN

Pasien dengan xeroderma pigmentosum cukup sering menimbulkan manifestasi okular. Kelainan okular berupa keganasan dapat muncul pada usia yang sangat muda. Lesi tumor yang sering muncul pada daerah limbus dan/atau kornea dapat menyebabkan kebutaan sehingga diperlukan pemeriksaan yang teratur dan tatalaksana awal untuk diagnosis dini dan pemilihan terapi yang terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH, et al. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Xeroderma Pigmentosum: Two Clinicopathological Cases and a Review of the Literature. *Survey of Ophthalmology*. 2011 Jul;56(4):348–61.
2. Feller L, Wood NH, Motswaledi MH, Khammissa RAG, Meyer M, Lemmer J. Xeroderma pigmentosum: a case report and review of the literature. :5.
3. Lim R, Sethi M, Morley AMS. Ophthalmic Manifestations of Xeroderma Pigmentosum. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11):1652–61.
4. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, Clayton JA, Chan C-C, Tsiou ET, et al. Ocular Manifestations of Xeroderma Pigmentosum. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1324–36.
5. Grampurohit V, Rao R, Dinesh U. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011;7(2):205.
6. Kalamkar C, Radke N, Mukherjee A, Radke S. Xeroderma pigmentosum with bilateral ocular surface squamous neoplasia and review of the literature. *BMJ Case Reports*. 2016 May 10;bcr2016215364.
7. Pandey AN, Kuldeep K, Koul A, Tyagi M, Singh P, Sharma PD, et al. Xeroderma pigmentosa with ocular association: Case report. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2013;02(08):466–9.
8. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. 2003 Jun 20 [Updated 2016 Sep 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.

9. Gupta N, Sachdev R, Tandon R. Ocular surface squamous neoplasia in xeroderma pigmentosum: clinical spectrum and outcome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011 Aug;249(8):1217–21.
10. Kaliki S, Jajapuram SD, Maniar A, Mishra DK. Ocular and Periocular Tumors in Xeroderma Pigmentosum: A Study of 120 Asian Indian Patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2019 Feb;198:146–53.
11. Nayak RR, Kamath GM, Kamath MM, Kamath AR, D'Souza S, Roopashree. Ocular Surface Squamous Neoplasia in Xeroderma Pigmentosum. *Online J Health Allied Scs*. 2013;12(3):15.
12. Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy: Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2015 Jan;43(1):20–5.
13. Li AS, Shih CY, Rosen L, Steiner A, Milman T, Udell IJ. Recurrence of Ocular Surface Squamous Neoplasia Treated With Excisional Biopsy and Cryotherapy. *American Journal of Ophthalmology*. 2015 Aug;160(2):213–219.