

Tuberous Sklerosis Kompleks Pada Pasien Wanita Usia 22 Tahun

Desi Novianti^{1*}, Audrina Ernes²

¹Konsultan Radiologi Abdomen, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia

²Residen Radiologi, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia

*e-mail: docchee27@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Tuberous sklerosis kompleks (TSK) adalah kelainan autosomal dominan yang menjadi faktor predisposisi perkembangan lesi - lesi jinak di beberapa organ tubuh terutama di otak, ginjal, hepar, kulit, jantung dan paru. *Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)* merupakan karakteristik dari tumor otak yang terjadi pada 10% - 20% pasien dengan tuberous sklerosis kompleks dan hampir berhubungan khusus dengan tuberous sklerosis kompleks tersebut. **Tujuan:** Menunjukkan peran dari pencitraan radiologi (CT scan dan MRI) dalam menentukan diagnosis serta acuan untuk menentukan terapi selanjutnya pada pasien dengan klinis kejang et causa tuberous sklerosis. **Kasus:**

Laporan kasus ini memaparkan seorang pasien wanita usia 22 tahun dengan keluhan utama sering sakit kepala sejak 2 bulan terakhir dan penglihatan kedua mata dirasakan berkurang serta berkabut. Pasien memiliki riwayat kejang sejak usia 4 tahun sampai umur 11 tahun.

Pembahasan: Ditemukan 4 tanda mayor TSK yaitu angiofibroma pada wajah, tuberous sklerosis, subependymal nodul, dan *subependymal giant cell astrocytoma*. **Kesimpulan:** Peran pencitraan radiologi baik CT scan maupun MRI dalam diagnosis dini pasien TSK mempunyai peranan yang sangat penting.

Kata kunci: Brain, MRI, Subependymal Giant Astrocytoma, Tuberous Sclerosis Complex

Abstract

Backgrounds: Tuberous sclerosis complex (TSK) is an autosomal dominant disorder that predisposes to the development of benign lesions in several organs of the body especially in the brain, kidneys, liver, skin, heart and lungs. *Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)* is a characteristic brain tumour that occurs in 10%-20% of patients with tuberous sclerosis complex and is almost exclusively associated with tuberous sclerosis complex. **Objective:** Demonstrate the role of radiological imaging (CT scan and MRI) in determining the diagnosis and as a reference for determining subsequent therapy in patients with seizures et causa tuberous sclerosis. **Case:** This case report describes a 22-year-old female patient with a main symptom of frequent headaches since the last 2 months and decreased vision and fogginess in both eyes. The patient has a history of seizures from the age of 4 years to the age of 11 years. **Discussion:** Four major signs of TSK were found: facial angiofibroma, tuberous sclerosis, subependymal nodule, and subependymal giant cell astrocytoma. **Conclusion:** The role of radiological imaging, both CT scan and MRI in the early diagnosis of patients with TSK is very important.

Keywords: Brain, MRI, Subependymal Giant Astrocytoma, Tuberous Sclerosis Complex

1. PENDAHULUAN

Tuberous sklerosis kompleks adalah kelainan autosomal dominan yang menjadi faktor predisposisi perkembangan lesi-lesi jinak di beberapa organ tubuh terutama di otak, ginjal, hepar, kulit, jantung dan paru. Insiden dari tuberous sklerosis kompleks adalah sekitar 1:600. Merupakan manifestasi klinis akibat mutasi 2 gen supresor tumor yaitu *Tuberous Sclerosis Complex 1 (TSC1)* yang berlokasi di 9q34 dan *TSC2* yang berlokasi di 16p13. *TSC1* dan *TSC2* menghasilkan protein yang dikenal dengan hamartin dan tuberin. Masing – masing akan membentuk suatu heterodimer yang akan menekan *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, yang merupakan sel pertumbuhan utama dan mengontrol proliferasi. Pada tuberous sklerosis kompleks peningkatan aktivasi *mTOR* mengakibatkan pertumbuhan sel yang berlebihan, differensiasi abnormal, peningkatan translasi protein dan pembentukan tumor.¹

Pada tulisan ini akan dilaporkan sebuah kasus pada seorang wanita berusia 22 tahun dengan diagnosis klinis kejang et causa tuberous sklerosis dengan menggunakan CT scan kepala tanpa kontras dan MRI kepala dengan kontras sebagai modalitas pemeriksaan.

Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk memperlihatkan peran dari pencitraan radiologi (CT scan dan MRI) dalam menentukan diagnosis secara dini dan acuan untuk menentukan terapi

selanjutnya terutama pada pasien dengan klinis kejang et causa tuberous sklerosis.

2. TINJAUAN PUSTAKA

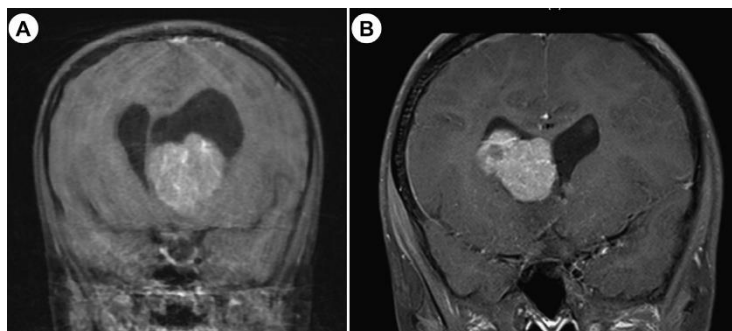
Tuberous sklerosis kompleks (TSK) disebabkan oleh mutasi pada dua gen yaitu *TSC1* dan *TSC2*. Hanya satu dari gen yang harus terkena untuk bisa terjadi TSK. Gen *TSC1*, ditemukan pada tahun 1997, yaitu gen pada kromosom 9 dan menghasilkan protein yang disebut hamartin. Gen *TSC2*, ditemukan pada tahun 1993 adalah gen pada kromosom 16 dan menghasilkan protein tuberin. Protein ini bekerja dalam kompleks sebagai penekan pertumbuhan dengan menghambat aktivasi kinase disebut *mTOR*. Hilangnya regulasi *mTOR* terjadi pada sel yang kekurangan baik hamartin atau tuberin, dan ini menyebabkan diferensiasi dan perkembangan abnormal, pertumbuhan sel yang membesar, seperti terlihat pada lesi otak TSK. TSK diwariskan dalam pola autosomal dominan, meskipun dua pertiga kasus dihasilkan dari mutasi genetik spontan.²⁻⁴

Berdasarkan rekomendasi dari konsensus *International Tuberous Sclerosis Complex* tahun 2012, terdapat 2 kriteria diagnostik untuk tuberous sklerosis kompleks yaitu:³

1. Kriteria genetika, yaitu identifikasi mutasi gen *TSC1* dan *TSC2* pada jaringan normal
2. Kriteria klinis, terdapat 2 kriteria klinis yaitu tanda mayor dan tanda minor. Diagnosa ditegakkan jika terdapat 2 tanda mayor atau 1 tanda mayor dengan 2 atau lebih tanda minor.

Tabel 1. Kriteria diagnostik untuk Tuberous Sklerosis Kompleks (Rekomendasi International Tuberous Sclerosis Complex Consensus tahun 2012).³

No	Tanda mayor	Tanda minor
1.	Angiofibroma pada wajah	Multiple lubang pada enamel dental yang terdistribusi acak
2.	Kelainan pada kuku non trauma atau fibroma periungual	Polip hamartomatous pada rektum
3.	Makula hipomelanosit (>3)	Kista tulang
4.	Shagreen patch (nevus di jaringan ikat)	Kista ginjal multiple
5.	Hamartoma multiple nodul retina	Fibroma gingiva
6.	Tuberous sklerosis	Hamartoma non renal
7.	Subependymal nodul	Bercak akromik pada retina
8.	Subependymal giant cell astrocytoma	Lesi kulit confetti
9.	Cardiac rhabdomyoma	Cerebral white matter radial migration lines
10.	Lymphangiomyomatosis (LAM)	
11.	Renal angiomyolipoma	



Gambar 5. Subependymal giant cell astrocytomas disertai hidrosefalus pada pasien tuberous sklerosis kompleks.

Sumber: (Jonathan R MD, et al., 2013)



Gambar 6. Lesi kulit berupa angiofibroma.

Sumber: (Inoki K., 2019)

Tuberous sklerosis kompleks merupakan penyakit genetik yang jarang terjadi dengan angka kejadian sekitar 1 dalam 6800 kelahiran hidup di seluruh dunia. Sebuah studi berbasis populasi di Inggris melaporkan frekuensi TSK berkisar 1/ 12.000 sampai 1/14.000 pada anak berusia di bawah 10 tahun. Penyakit ini mengenai sebanyak 25.000 sampai 40.000 orang di Amerika Serikat dan sekitar 1 sampai 2 juta orang di seluruh dunia. TSK dapat terjadi pada semua kelompok ras dan suku, dan pada kedua jenis kelamin.^{1,2,4}

Tuberous sklerosis kompleks (TSK) adalah kelainan genetik multisistem dengan ekspresi fenotipik yang bervariasi, dapat menyebabkan pertumbuhan tumor jinak pada otak dan organ vital lainnya seperti ginjal, jantung, mata, paru, dan kulit. TSK biasanya mengenai sistem saraf pusat dan menghasilkan kombinasi gejala termasuk *seizure*, *developmental delay*, masalah perilaku, kelainan kulit, dan penyakit ginjal.^{1,2}

Banyak pasien TSK menunjukkan bukti gangguan pada tahun pertama kehidupannya. Namun, gambaran klinis dapat samar pada awalnya, dan banyak tanda-tanda dan gejala membutuhkan beberapa tahun untuk berkembang. Akibatnya, TSK dapat tidak dikenali atau salah didiagnosis selama bertahun-tahun. TSK memiliki spektrum klinis yang luas dan banyak pasien memiliki tanda dan gejala yang minimal tanpa defisit neurologis. Wanita dikatakan cenderung terdapat gejala yang lebih ringan dibandingkan laki-laki. Semua sistem organ dapat terkena pada TSK.¹

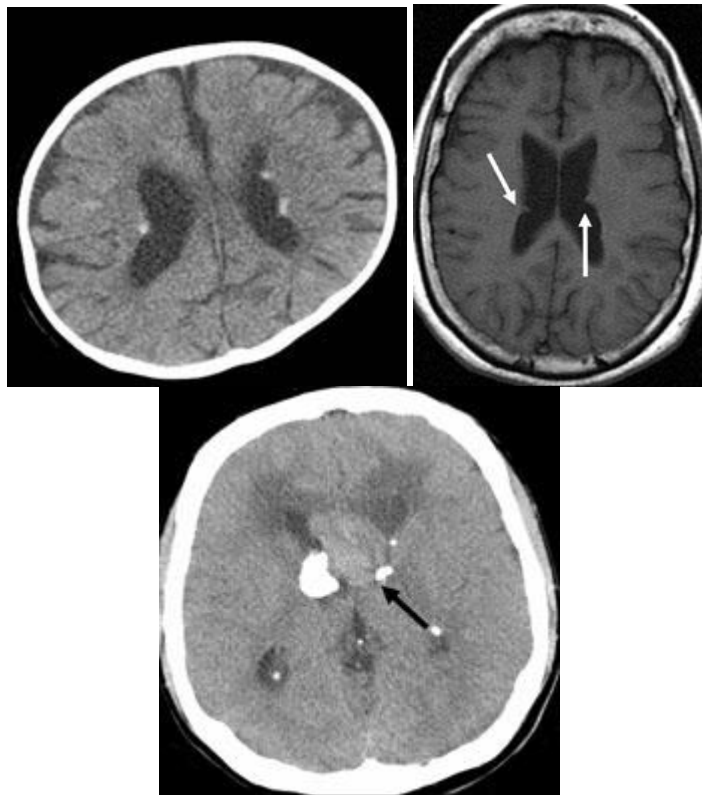
Gejala klinis yang paling sering muncul adalah kejang pada saat bayi atau awal masa kanak-kanak, dimana yang paling sering adalah spasme infantil. Kejang parsial dan umum, atonik (*drop attack*), dan mioklonik sering pula ditemukan selama masa kanak-kanak. Sebuah studi berbasis populasi memperkirakan sekitar 80% anak-anak dengan TSK menderita epilepsi. Studi yang sama mengemukakan prevalensi retardasi mental adalah 44% dimana dua pertiga kasus sangat berat dengan IQ<21. Terdapat hubungan yang kuat antara retardasi mental dengan epilepsi sehingga gangguan belajar sangat jarang dijumpai pada pasien tanpa riwayat kejang. Faktor risiko untuk retardasi mental meliputi onset kejang sebelum 12 bulan, kontrol epilepsi yang buruk, dan spasme infantil. Masalah perilaku juga sangat umum dijumpai pada penderita TSK, terutama autisme, *autistic spectrum disorder* dan *attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Gangguan tidur juga masalah yang sering muncul pada anak-anak.³

Diagnosis TSK didasarkan pada temuan klinis. Mutasi dapat diidentifikasi pada sekitar 85% dari individu yang memenuhi kriteria diagnostik untuk TSK. Di antara mereka yang mutasinya dapat diidentifikasi, mutasi pada *TSC1* ditemukan sebanyak 31% dan *TSC2* 69%. Pengujian genetik molekuler untuk kedua gen tersedia secara klinis.¹ Namun kini terdapat kriteria diagnostik terdepan untuk TSK secara temuan klinis dan radiologis.

Untuk menentukan luasnya penyakit pada individu didiagnosis dengan TSK, evaluasi berikut direkomendasikan oleh *Clinical Issues Panel* di *Konsensus Konferensi Tuberous Sclerosis* pada bulan Juli 1998 (revisi Roach & Sparagana 2004):³

- Riwayat medis, terutama untuk tanda klinis TSK
- Riwayat keluarga, terutama untuk tanda klinis TSK
- Pemeriksaan fisik dengan penggunaan lampu Woods (sinar ultraviolet) di ruang yang gelap dan perhatian khusus untuk temuan dermatologi
- CT / MRI cranial
- Ultrasonografi ginjal
- Pemeriksaan Oftalmologis
- Elektrokardiografi dan ekokardiografi jika menunjukkan gejala jantung

- Electroencephalography jika terdapat masalah kejang
- Evaluasi neurodevelopmental dan perilaku
- CT thoraks untuk wanita dewasa
- Konsultasi genetika medis



Gambar 6. Tuber subependymal dan *Subependymal Giant Cell Astrocytoma* pada tuberous sclerosis kompleks.

Sumber: (Umeoka S., 2008)

Pengobatan bangkitan pada TSK mirip dengan epilepsi dari penyebab lain, dan obat antikonvulsan adalah pilihan utama pengobatan.^{2,3,5,6} Surveilans aktif dengan neuroimaging serial dianjurkan bahkan pada pasien tanpa gejala, karena *SEGA* memiliki potensi untuk tumbuh seiring dengan berjalannya waktu. Reseksi bedah telah menjadi pilihan pengobatan standar untuk gejala *SEGA*. Morbiditas pasca operasi bervariasi dan dapat terjadi pada sekitar 50% pasien. Komplikasi meliputi peningkatan prevalensi kejang, hidrosefalus, gangguan penglihatan, sakit kepala, stroke, hemiparesis, dan autisme.⁷⁻¹⁰

Prognosis untuk individu dengan TSK sangat bervariasi dan tergantung pada keparahan gejala. Orang-orang dengan gejala ringan biasanya baik dan memiliki harapan hidup normal, dengan memperhatikan permasalahan spesifik TSK. Individu yang terkena dampak parah bisa menderita keterbelakangan mental yang berat dan epilepsi persisten. Semua individu dengan TSK berisiko untuk kondisi yang mengancam jiwa yang berhubungan dengan tumor otak, lesi ginjal, atau *LAM* (*lymphangiomyomatosis*). Pemantauan lebih lanjut oleh dokter berpengalaman dengan TSK adalah penting. Dengan perawatan medis yang tepat, sebagian besar individu dengan gangguan tersebut dapat berharap untuk harapan hidup normal.⁷⁻¹⁰

KASUS

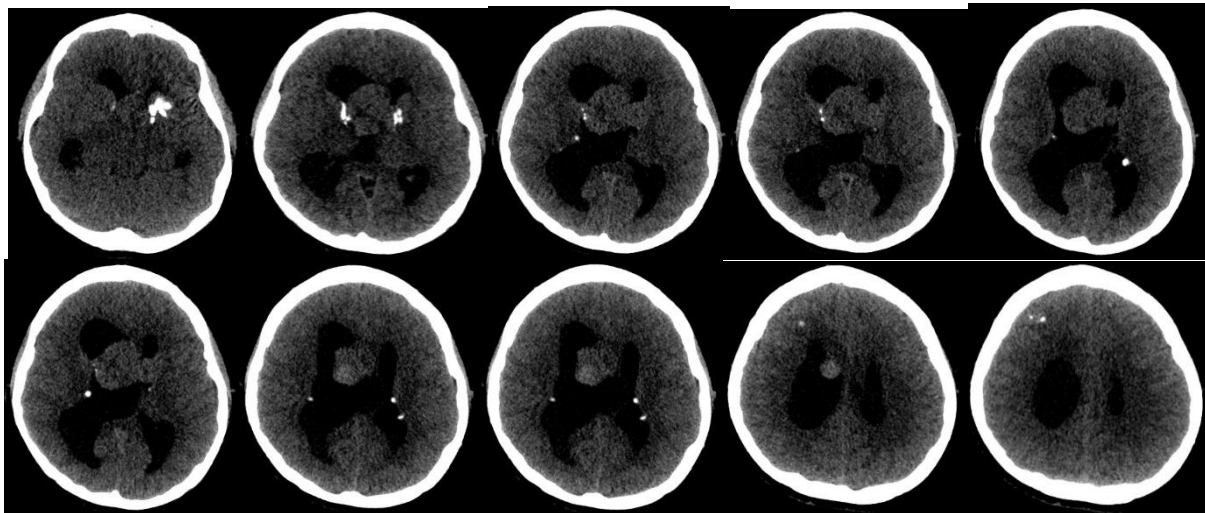
Seorang wanita usia 22 tahun datang ke Poli Saraf dengan keluhan utama sering sakit kepala sejak lebih kurang 2 bulan terakhir dan penglihatan kedua mata dirasakan berkurang serta berkabut. Pasien memiliki riwayat kejang sejak usia 4 tahun sampai usia 11 tahun dengan frekuensi \pm 1x/hari. Pada wajah muncul bintik-bintik seperti jerawat yang semakin banyak sejak usia 4 tahun. Pasien pernah dirawat selama 3 bulan pada usia 11 tahun karena alergi obat kejang dan didiagnosa Stephen Johnson sindrom. BAB dan BAK tidak ada keluhan. Makan dan minum baik. Pasien tetap sadar, muntah (-), kejang (-). Bicara pelo (-), mulut mencong (-), haid teratur dan tidak ada penurunan berat badan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya papul multiple pada wajah. Keadaan umum pasien kompos mentis kooperatif dan tanda vital masih dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil yang masih dalam batas normal. Pada pemeriksaan elektroencefalografi didapatkan kesimpulan menunjang diagnosis bangkitan elektroencefalografi pada daerah temporal kanan serta tampak gelombang epileptogenik pada kedua daerah temporal.

Dilakukan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras dan MRI kepala dengan dan tanpa kontras, didapatkan gambaran *subependymal giant cell astrocytoma* dengan *subependymal nodul* disertai tuberous sklerosis yang menyokong tuberous sklerosis kompleks disertai tanda-tanda hidrosefalus non komunikans.

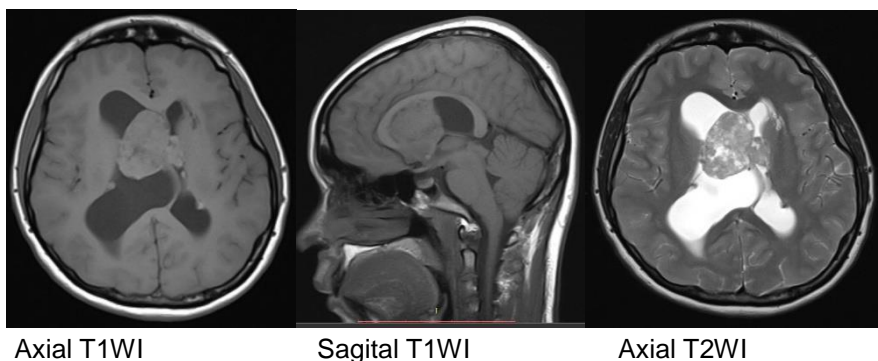


Gambar 1. Papul pada wajah (angiofibroma)



Gambar 2. Pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras

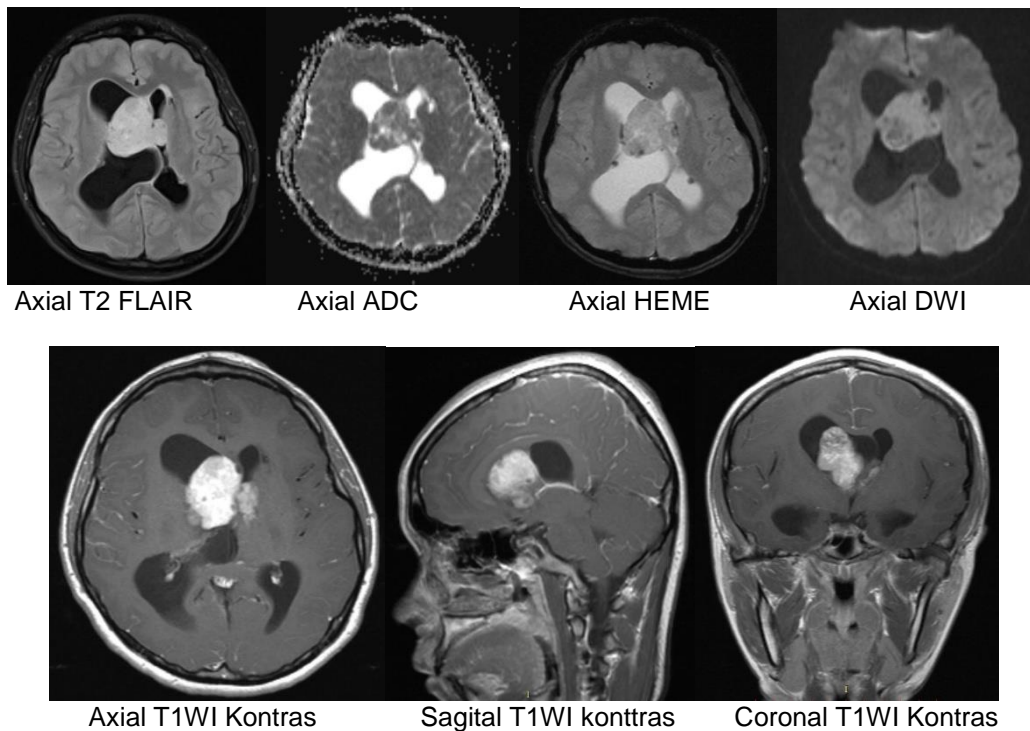
Pada pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras tampak lesi isodens disertai fokal kalsifikasi di dalamnya di ventrikel lateralis bilateral terutama kanan dan foramen monroe serta kalsifikasi multiple pada dinding ventrikel lateralis bilateral dan kortikal lobus frontalis kanan serta nucleus caudatus kiri.



Axial T1WI

Sagittal T1WI

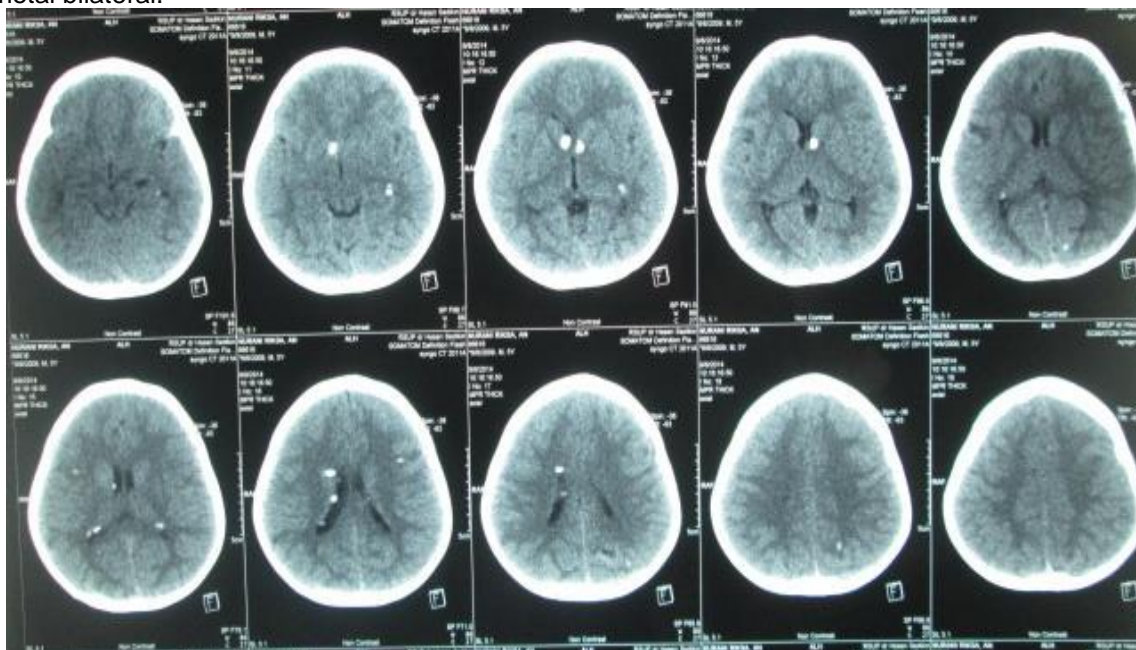
Axial T2WI



Gambar 3. Pada MRI kepala dengan dan tanpa kontras

Pada MRI kepala dengan dan tanpa kontras tampak lesi di ventrikel lateralis bilateral terutama kanan dan foramen Monroe yang memberikan signal isointens inhomogen pada T1WI dan T2WI serta hiperintens inhomogen pada T2 FLAIR dan memberikan blooming artifact pada HEME. Post kontras memberikan enhancement. Tampak kalsifikasi yang memberikan gambaran blooming artifact pada HEME di nucleus caudatus kiri.

Pasien ini juga memiliki riwayat kejang pada anggota keluarga yang lain yaitu saudara kandung laki – laki yang sekarang berusia 6 tahun. Saudara laki – laki pasien didiagnosa tuberous sklerosis dengan retardasi mental dan mikrosefal. Pasien tersebut mengalami gangguan perkembangan yaitu belum bisa bicara dan berjalan dengan lancar. Pada pemeriksaan CT scan kepala didapatkan gambaran tuberous sklerosis pada ventrikel lateralis bilateral dan subkortikal lobus parietal bilateral.



Gambar 4. Pada CT scan kepala tampak lesi hiperdens multiple di ventrikel lateralis bilateral dan subkortikal lobus parietal bilateral.

Pasien dilakukan operasi pengangkatan tumor pada tanggal 13 maret 2015 dan ditemukan massa tumor berwarna putih kekuningan dengan bagian yang mudah berdarah disertai cairan LCS berwarna putih jernih. Massa tampak melekat pada septum pellucidum.

3. PEMBAHASAN

Pasien wanita berusia 22 tahun dengan diagnosis klinis kejang et causa tuberous sklerosis. Pasien mempunyai keluhan sakit kepala, penglihatan kedua mata dirasakan berkurang serta berkabut dan muncul bintik-bintik seperti jerawat yang semakin banyak sejak usia 4 tahun. Pasien memiliki riwayat kejang sejak usia 4 tahun sampai 11 tahun dengan frekuensi \pm 1x/hari. Saat datang ke Poli Saraf, pasien sadar, tidak ada keluhan muntah, tidak kejang dan tidak ada keluhan pelo maupun mulut mencong. Adanya riwayat kejang sejak anak-anak sesuai dengan gambaran klinis yang sering muncul pada pasien TSK.

Tuberous sklerosis kompleks (TSK) mempunyai ekspresi fenotipik yang bervariasi, dapat menyebabkan pertumbuhan tumor jinak pada otak dan organ vital lainnya seperti ginjal, mata, paru, jantung dan kulit.¹ TSK biasanya mengenai sistem saraf pusat dan menghasilkan kombinasi gejala termasuk *seizure*, *developmental delay*, masalah perilaku, kelainan kulit, dan penyakit ginjal.^{1,2} Pada pasien ditemukan adanya keluhan yang berkaitan dengan multisistem yang mengenai sistem saraf pusat, kulit dan mata.

Pada pemeriksaan ditemukan adanya Angiofibroma pada wajah. Pemeriksaan elektroencefalografi yang dilakukan terhadap pasien ini didapatkan kesimpulan yang menunjang diagnosis bangkitan elektroencefalografi pada daerah temporal kanan serta tampak gelombang epileptogenik pada kedua daerah temporal. Kemudian dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pencitraan radiologi. Dalam menentukan diagnosis dini pada TSK, pencitraan radiologi mempunyai peranan yang sangat penting. Pencitraan radiologi yang dilakukan adalah CT scan dan MRI.

Pada pasien ini telah dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan CT scan kepala tanpa kontras dan MRI kepala dengan dan tanpa kontras. Hasil pemeriksaan didapatkan adanya gambaran *subependymal giant cell astrocytoma* dengan *subependymal nodul* disertai tuberous sklerosis yang menyokong tuberous sklerosis kompleks disertai tanda-tanda hidrosefalus non komunikans.

Berdasarkan rekomendasi dari konsensus *International Tuberous Sclerosis Complex* tahun 2012, terdapat 2 kriteria diagnostik untuk tuberous sklerosis kompleks yaitu kriteria genetika dan kriteria klinik.³ Berdasarkan kriteria tersebut diketahui adanya pengaruh genetika. Pada pasien ini, penulis mempunyai data anggota keluarga pasien lain yaitu saudara kandung laki-laki yang berusia 6 tahun yang didiagnosis tuberous sklerosis dengan retardasi mental dan mikrosefal. Pasien tersebut diketahui mengalami gangguan perkembangan yaitu belum bisa bicara dan berjalan dengan lancar. Pada pemeriksaan CT scan kepala ditemukan gambaran tuberous sklerosis pada ventrikel lateralis bilateral dan subkortikal lobus parietal bilateral.

Selain kriteria genetika terdapat kriteria lainnya dalam diagnosis TSK, yaitu kriteria klinis yang dapat dibagi menjadi tanda mayor dan tanda minor. Tanda mayor terdiri atas angiofibroma pada wajah, kelainan pada kuku non trauma atau fibroma periungual, makula hipomelanosit (>3), *shagreen patch* (nevus di jaringan ikat), hamartoma multiple nodul retina, tuberous sklerosis, subependymal nodul, subependymal giant cell astrocytoma, cardiac rhabdomyoma, lymphangioliomyomatosis (LAM), dan renal angiomyolipoma. Tanda Minor terdiri atas multiple lubang pada enamel dental yang terdistribusi acak, polip hamartomatous pada rektum, kista tulang, kista ginjal multiple, fibroma gingiva, hamartoma non renal, bercak akromik pada retina, lesi kulit confetti, dan *cerebral white matter radial migration lines*. Dalam menegakan diagnosis TSK dibutuhkan 2 tanda mayor atau 1 tanda mayor dan 2 atau lebih tanda minor.³

Pada pasien ditemukan adanya 4 tanda mayor yaitu angiofibroma pada wajah, tuberous sklerosis, subependymal nodul, dan *subependymal giant cell astrocytoma*. Hal ini memenuhi rekomendasi dari konsensus *International Tuberous Sclerosis Complex* tahun 2012 dalam menegakan diagnosis TSK.

4. KESIMPULAN

TSK merupakan kelainan genetik multisistem dimana mayoritas pasien TSK mempunyai bukti gangguan yang dapat terlihat pada tahun pertama kehidupannya. Namun, pada awalnya gambaran klinis dapat samar, akibatnya TSK dapat tidak dikenali atau salah didiagnosis selama bertahun-tahun. Oleh karena itu peran pencitraan radiologi baik CT scan maupun MRI dalam diagnosis dini pasien TSK mempunyai peranan yang sangat penting.

REFERENSI

1. Roth J, Roach ES, Bartels U, Jóźwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: Diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49(6):439–44.
2. Inoki K, Guan KL. Tuberous sclerosis complex, implication from a rare genetic disease to common cancer treatment. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R1):94–100.
3. Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–54.
4. Yates JRW. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(10):1065–73.
5. Curatolo P, D'Argenzio L, Cerminara C, Bombardieri R. Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(3):457–67.
6. Pagon R, Bird T, Dolan C, Al E. Tuberous Sclerosis Complex. NCBI Bookshelf. 2011.
7. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. *Radiographics.* 2008;
8. Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: Prognostic utility of EEG. *Epilepsia.* 2009;50(2):290–6.
9. Midde ML, Saheb.D M. Tuberous Sclerosis Complex: A Case Report. 2013;2(5):343–8.
10. Ishii M, Asano K, Kamiishi N, Hayashi Y, Arai D, Haraguchi M, et al. Tuberous sclerosis diagnosed by incidental computed tomography findings of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: A case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:1–5.