

Neurofibromatosis Tipe-1 / Von Recklinghausen Disease: Sebuah Laporan Kasus

Jonathan Kurnia Wijaya¹, Wong Hendra Wijaya²

¹Mahasiswa Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

²Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Krida Wacana, Jakarta

Alamat Korespondensi: jonathankurnia@hotmail.com

Abstrak

Neurofibromatosis adalah salah satu penyakit genetik yang paling sering diturunkan, bersifat autosomal dominan dan dapat mengenai multiorgan. Neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) atau dikenal juga dengan penyakit *Von Recklinghausen* merupakan jenis neurofibromatosis paling sering (85-90% kasus). Gejala khas pada NF-1 adalah hiperpigmentasi (lesi *Café-au-lait*) multipel dan tumor neuroektodermal.¹ Kasus ini melaporkan seorang pria berusia 24 tahun dengan NF-1 yang gejalanya mulai muncul sejak masa kecil, ditandai dengan munculnya Lesi *Café-au-lait*. Seiring dengan bertambahnya usia, penyakitnya semakin progresif dan muncul tumor multipel di kulit. Empat tahun terakhir benjolan muncul semakin banyak dan ukurannya bertambah besar. Meskipun tidak ada keluhan, pasien berobat dengan alasan kosmetik. Pemeriksaan penunjang seperti CT-scan, MRI, dan histopatologi diperlukan untuk penapisan komplikasi yang dapat terjadi seperti *optic glioma* dan tumor susunan saraf pusat.

Kata kunci: Neurofibromatosis, Neurofibromatosis tipe 1

Neurofibromatosis Type-1 / Von Recklinghausen Disease: A Case Report

Abstract

Neurofibromatosis is one of the most common genetic disorders. It is an autosomal dominant and multiorgan disorder. Neurofibromatosis type 1 (NF-1) also known as Von Recklinghausen Disease is the most common of all neurofibromatosis cases (85-90%). The typical signs of NF-1 are multiple Café-au-lait lesions and neuroectodermal tumors. This case reports a 24-year old male patient with NF-1 with Café-au-lait as the first sign occurring in the childhood period and multiple cutaneous tumors in the later years, which were cosmetically disturbing. The patient sought treatment for cosmetic purposes. Supporting examination such as CT-scan, MRI, and histopathology are needed to screen for possible complications such as optic glioma and central nervous system tumors.

Keywords: Neurofibromatosis, Neurofibromatosis type 1

Pendahuluan

Neurofibromatosis-1 (NF-1) adalah penyakit genetik yang memiliki gejala khas berupa lesi *Café-au-lait* multipel dan tumor neuroektodermal yang dapat muncul dalam jumlah banyak di kulit dan organ-organ tubuh.

Sembilan puluh persen kasus neurofibromatosis adalah NF-1 dengan angka prevalensi 1:3.500 orang. Dengan prevalensi yang tinggi, maka NF-1 menjadi salah satu penyakit yang sangat mungkin dijumpai dalam praktik sehari-hari.^{1,2}

Kasus

Seorang laki-laki berusia 24 tahun mengatakan penyakitnya dimulai dari saat anak-anak, ditandai dengan adanya makula hiperpigmentasi multipel pada kulit dengan ukuran bervariasi. Empat tahun yang lalu mulai muncul benjolan dimulai dari punggung dan terus menyebar ke dada dan perut. (Gambar 1 dan Gambar 2). Benjolan tidak dirasakan nyeri. Saat ini benjolan muncul pada hampir semua bagian tubuhnya seperti muka, leher dan lengan. Pasien tidak mengalami gangguan pada mental dan penglihatan. Pasien berobat dengan alasan kosmetik dan sudah berobat ke Malaysia namun hasilnya dirasa kurang memuaskan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan puluhan neurofibroma kutaneus pada bagian muka, leher, punggung, dada, dan perut dengan ukuran bervariasi dari beberapa milimeter sampai beberapa sentimeter disertai lesi *Café-au-lait* berjumlah multipel, diameter > 1,5 cm. Tampak pula bintik-bintik hitam pada aksila. Pada membran mukosa tidak ditemukan kelainan.

Penegakan diagnosis NF-1 berdasarkan adanya tiga dari tujuh kriteria dari *National Institute of Health Consensus Development Conference*:

- Enam atau lebih lesi *Café-au-lait* dengan diameter > 15 mm pada individu pasca pubertas dan > 5mm pada individu pre pubertas;
- Dua atau lebih neurofibroma atau satu neurofibroma pleksiform;
- Bintik hitam pada daerah aksila atau inguinal (*Crowe Sign*).



Gambar 1. Neurofibroma Kutaneus



Gambar 2. Neurofibroma Kutaneus dan Lesi *Café-au-lait*

Diskusi

Neurofibromatosis dibagi menjadi dua tipe, Neurofibromatosis-1 (NF-1) dan Neurofibromatosis-2 (NF-2). Tipe yang paling sering adalah NF-1 yang mencakup 85-90% kasus neurofibromatosis.^{2,3} Manifestasi klinis NF-1 pertama kali dideskripsikan oleh seorang dokter Jerman bernama Fredrich Daniel von Recklinghausen tahun 1882 (karena itu NF-1 disebut juga *Von Recklinghausen Disease*), namun baru pada tahun 1981 baru ada deskripsi klinis yang jelas seiring dengan perkembangan ilmu genetika.¹

Neurofibromatosis tipe 1 adalah penyakit yang diturunkan dan merupakan salah satu penyakit autosomal dominan genetik paling sering pada manusia dengan prevalensi 1:3.500 kelahiran hidup. Hal ini disebabkan karena gen NF-1 pada kromosom 17 merupakan salah satu gen dengan tingkat mutasi paling tinggi karena ukurannya yang besar (mencapai 300 kb). Lokasi tepatnya terjadi mutasi ada pada kromosom 17 (17,11.2).^{1,3}

Karakteristik NF-1 antara lain adalah munculnya lesi *Café-au-lait* dalam jumlah multipel, munculnya neurofibroma sepanjang saraf tepi. Neurofibroma kutaneus adalah tumor yang bila dipalpasi teraba lembek dan paling banyak ditemukan pada daerah badan dan tungkai. Tanda lain adalah munculnya nodul *Lisch* yang merupakan hamartoma atau tumor jinak pada iris dalam jumlah lebih dari

satu, dan bintik-bintik hitam pada bagian intertriginosa seperti aksila dan inguinal (*Crowe Sign*), dan merupakan tanda patognomonik NF-1.⁴

Gen NF-1 sejatinya adalah *tumor suppressor gene* sehingga mutasi pada gen ini berpredisposisi untuk berkembangnya tumor seperti pada mata dan susunan saraf pusat (SSP).¹ Komplikasi dari NF-1 bervariasi, mulai dari *optic glioma*, gangguan intelegensi, tumor SSP, serta gangguan skeletal seperti skoliosis.⁵

Kriteria Diagnosis (minimal dua untuk menegakan diagnosis)¹

1. Enam atau lebih makula *Café-au-lait* dengan diameter > 5mm pada individu pre-pubertas dan > 15mm pada individu post-pubertas;
2. Dua atau lebih neurofibroma dalam bentuk apapun atau satu neurofibroma pleksiform;
3. Muncul bintik-bintik pada daerah aksila dan inguinal (*Crowe Sign*) → Patognomonik;
4. *Optic glioma*;
5. Dua atau lebih nodul iris *Lisch*;
6. Lesi oseus yang khas seperti displasia sfenoid atau penipisan korteks tulang panjang dengan atau tanpa pseudoarthritis;
7. Ada keturunan di keluarga (orang tua, saudara kandung atau anak) dengan kriteria NF-1 di atas.

Pasien pada kasus ini memiliki deskripsi yang sesuai dengan NF-1 karena sudah memenuhi tiga dari tujuh kriteria diagnosis NF-1. Pemeriksaan penunjang seperti mata, *CT-Scan*, dan MRI penting untuk melihat sudah sejauh mana komplikasi penyakit dan menentukan prognosis pasien tersebut. Terapi pada pasien ini bersifat kosmetik dan bisa dilakukan tindakan seperti pembedahan atau laser, meski tindakan ini hanya bersifat paliatif karena sampai sekarang belum ada terapi definitif untuk NF-1.

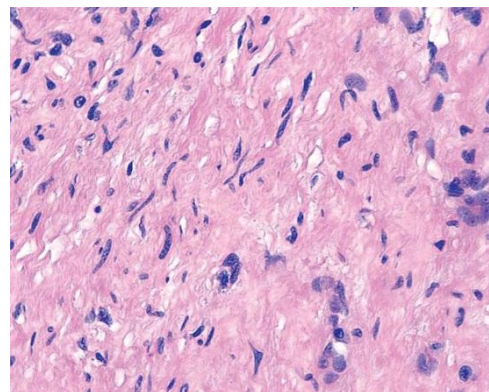
Pemeriksaan Penunjang

Meskipun sudah ada perkembangan yang pesat dalam identifikasi gen NF-1, diagnosis NF-1 masih bertumpu pada gejala klinis. Meskipun pemeriksaan laboratorium sangat

bermanfaat pada beberapa kasus, mayoritas tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium.²

A. Pemeriksaan Histopatologi

Pada pemeriksaan histopatologis, neurofibroma secara umum tampak sebagai tumor yang tergeneralisasi dengan baik, yang di dalamnya mengandung sel-sel *spindle-shaped* yang panjang, dan juga sel-sel seperti fibroblas yang berbentuk pleomorfik. Terkadang terdapat pula sel-sel radang. Secara umum lesi tampak jinak.⁷

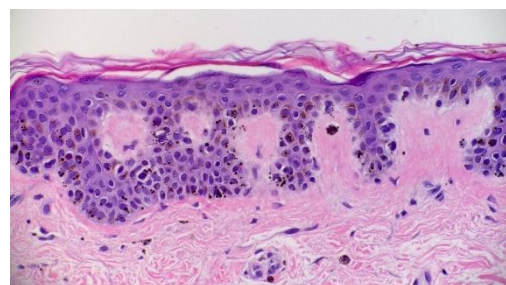


Gambar 3. Gambaran Histopatologis Neurofibroma

Diunduh dari:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_artt_ext&pid=S0365-05962013000800166. 15 Maret 2017.

Pada lesi *Café-au-lait* dapat memperlihatkan makromelanosom, tetapi temuan ini tidak bernilai diagnostik. Biopsi pada neurofibroma menunjukkan adanya sel *Schwann* dan sel neuron yang khas.⁸



Gambar 4. Gambaran Makromelanosom pada Lesi *Café-au-lait*

Diunduh dari:

<http://dermaamin.com/site/histopathology-of-the-skin/65-m/1902-macromelanosomes---.html> 22 Maret 2017

B. Pemeriksaan Mata

Ketika melakukan pemeriksaan mata untuk mencari manifestasi NF, perlu diperhatikan kemungkinan adanya iris nevi, glaukoma, glaukoma juvenil, sclerosis tuberkel. Pemeriksaan harus bersifat periodik dan perhatian khusus harus diberikan pada nervus optikus untuk melihat kemungkinan glioma.⁸

C. Pemeriksaan CT-Scan

Pemeriksaan *CT-Scan* berfungsi untuk menilai komplikasi dari NF-1 pada daerah toraks, abdomen, dan pelvis. Pada saraf perifer dapat tampak massa yang solid dan fusiform dengan bagian tengah yang menipis dan kalsifikasi.⁸

D. Pemeriksaan MRI

Pemeriksaan MRI terhadap otak dan spina servikalis dapat bermanfaat pada kasus NF-1 dengan gejala SSP dan pada pasien yang dicurigai NF-2.⁸

Komplikasi

Komplikasi dari neurofibromatosis sangat bervariasi dan menyerang berbagai macam sistem di tubuh. Antara lain:^{2,6}

1. Komplikasi skeletal
Paling sering adalah hipotonia, koordinasi yang buruk, displasia, erosi tulang, dan skoliosis. Semua anak-anak yang didiagnosis NF-1 harus menjalani skrining untuk skoliosis.
2. Gangguan pertumbuhan dan hormonal
Gangguan pertumbuhan adalah gejala umum pada pasien NF-1, dimana 50% mengalami makrosefali dan postur yang pendek.
3. Gangguan intelegensi dan pembelajaran.
4. Vaskulopati
Displasia pada pembuluh darah bersifat multifokal dan bilateral, dimana bagian paling sering terkena adalah ginjal dan otak. Pada anak-anak bisa terjadi hipertensi yang menjadi tanda stenosis arteri renal. Vaskulopati tidak berhubungan dengan kompresi arteri karena neurofibroma pleksiform.

Penatalaksanaan

Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk menyembuhkan neurofibromatosis. Kebanyakan tindakan hanya bersifat simptomatik dan bersifat lintas subspecialis.²

Langkah pertama adalah melakukan skrining terhadap pasien dan keluarganya ke dokter spesialis mata untuk mencari apakah ada nodul *Lisch* dan kemungkinan tumor mata dengan menggunakan *slit lamp*. Serta ke dokter spesialis kulit untuk mencari apakah ada manifestasi neurofibroma kutaneus. Selanjutnya adalah pemeriksaan radiologis untuk mencari kemungkinan skoliosis yang dapat dioperasi, bila ada.^{2,9}

Terapi laser untuk *Café-au-lait* didapatkan hasil bervariasi dengan tingkat rekurensi yang tinggi > 67%. Terapi pembedahan untuk neurofibroma kutaneus dapat dilakukan untuk alasan kosmetik dan menghindari iritasi, namun harus diperhatikan juga komplikasi pasca operasi seperti kerusakan saraf serta rekurensi tumor. Terkadang pasien mengeluh pruritus hebat dan dapat diberikan anti histamin dan *mast cell stabilizer* seperti ketotifen. Penggunaan laser CO₂ dan anestesi umum untuk rautan neofibroma kutaneus dapat meningkatkan kualitas hidup penderita, serta mengurangi rasa sakit dan gatal.²

Prognosis

Prognosis pasien tergantung pada jenis neurofibromatosis yang diderita. Kebanyakan gejala pada NF-1 bersifat ringan dan pasien dapat hidup dengan normal tanpa hambatan berarti, namun terkadang deformitas dan rasa nyeri dapat menimbulkan masalah.

Kesimpulan

Neurofibromatosis tipe-1 merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal dominan yang paling sering terjadi. Pada kasus ini, diagnosis NF-1 dapat ditegakkan karena telah memenuhi tiga dari tujuh kriteria diagnosis. Pemeriksaan penunjang seperti *CT-scan*, MRI, dan histopatologi diperlukan untuk penapisan komplikasi yang mungkin terjadi.

Daftar Pustaka

1. Goldsmith LA, Katz SI, Glichrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine eight edition. New York: McGraw Hill; 2012. p.1680-90.
2. PA Gerben, AS Antal, NJ Neumann, et al. Neurofibromatosis. European Journal of Medical Research. Maret 2009.
3. Julian N, Edwards NE, DeCrane S, Higtgen CM. Neurofibromatosis 1: diagnosis and management. The Journal for Nurse Practitioners. Januari 2014.
4. Weller R, Hunter J, Savin J, Dahl M. Clinical dermatology fourth edition. Victoria: Blackwell publishing; 2008. p.349-51.
5. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. Journal of the American Academy of Dermatology. Juli 2009.
6. Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review.
7. Neurofibromatosis type 1 clinical presentation. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1177266-clinical#b4>. Diakses 6 Maret 2017.
8. Goodheart HP. Diagnosis fotografik dan penatalaksanaan penyakit kulit. Jakarta: EGC; 2013. p. 491-2.
9. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics. November 2016.