

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Kelainan Genetika

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

PORFIRIA INTERMITEN AKUT

Intisari Diagnosis

- Krisis abdomen yang tidak dapat dijelaskan, umumnya pada wanita muda.
- Disfungsi sistem saraf pusat atau perifer akut; penyakit kejiwaan berulang.
- Hiponatremia.
- Porphobilinogen dalam urin selama serangan.

Pertimbangan Umum

Meskipun ada beberapa jenis porfiria, yang memiliki konsekuensi paling serius dan yang biasanya muncul di masa dewasa adalah porfiria intermiten akut (AIP), yang diturunkan secara autosomal dominan, meskipun secara klinis tidak bermanifestasi klinis pada kebanyakan pasien yang membawa mutasi di HMBS. Penyakit klinis biasanya berkembang pada wanita. Gejala dimulai pada remaja atau 20-an, tetapi onset dapat dimulai setelah menopause dalam kasus yang jarang terjadi. Gangguan ini disebabkan oleh defisiensi parsial aktivitas sintase

hidroksimetilbilan, yang menyebabkan peningkatan ekskresi asam aminolevulinat dan porfobilinogen dalam urin. Diagnosis mungkin sulit dipahami jika tidak dipertimbangkan secara khusus. Nyeri abdomen yang khas mungkin disebabkan oleh kelainan inervasi otonom di usus. Berbeda dengan bentuk porfiria lainnya, fotosensitifitas kulit tidak ada pada AIP. Serangan dipicu oleh berbagai faktor, termasuk obat-obatan dan infeksi yang menyertai. Obat-obatan yang berbahaya dan relatif aman untuk digunakan dalam pengobatan tercantum dalam Tabel 40–1. Hiponatremia dapat terlihat, sebagian karena pelepasan hormon antidiuretik yang tidak tepat, meskipun kehilangan natrium pada saluran cerna pada beberapa pasien mungkin menjadi faktor penyebab.

Tabel 40–1. Beberapa obat yang "tidak aman" dan "mungkin aman" digunakan dalam pengobatan porfiria akut.

Unsafe	Probably Safe
Alcohol	Acetaminophen
Alkylating agents	Amitriptyline
Barbiturates	Aspirin
Carbamazepine	Atropine
Chloroquine	Beta-adrenergic blockers
Chlorpropamide	Chloral hydrate
Clonidine	Chlordiazepoxide
Dapsone	Corticosteroids
Ergots	Diazepam
Erythromycin	Digoxin
Estrogens, synthetic	Diphenhydramine
Food additives	Guanethidine
Glutethimide	Hyoscine
Griseofulvin	Ibuprofen
Hydralazine	Imipramine
Ketamine	Insulin
Meprobamate	Lithium
Methyldopa	Naproxen
Metoclopramide	Nitrofurantoin
Nortriptyline	Opioid analgesics
Pentazocine	Penicillamine
Phenytoin	Penicillin and derivatives
Progestins	Phenothiazines
Pyrazinamide	Procaine
Rifampin	Streptomycin
Spirolactone	Succinylcholine
Succinimides	Tetracycline
Sulfonamides	Thiouราซิล
Theophylline	
Tolazamide	
Tolbutamide	
Valproic acid	

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien menunjukkan nyeri abdomen intermiten dengan tingkat keparahan yang bervariasi, dan dalam beberapa kasus, nyeri ini dapat menyerupai akut abdomen sehingga mengarah pada laparotomi eksplorasi. Karena asal mula nyeri abdomen adalah neurologis, maka tidak ada gejala demam dan leukositosis. Pemulihan lengkap di antara serangan biasa terjadi. Setiap bagian dari sistem saraf mungkin terlibat, dengan bukti adanya neuropati otonom dan perifer. Neuropati perifer mungkin simetris atau asimetris dan ringan atau berat; pada kasus terakhir, bahkan dapat menyebabkan quadriplegia dengan kelumpuhan pernafasan. Manifestasi sistem saraf pusat lainnya termasuk kejang, kesadaran yang berubah, psikosis, dan kelainan ganglia basal. Hiponatremia selanjutnya dapat menyebabkan atau memperburuk manifestasi sistem saraf pusat.

B. Temuan Laboratorium

Seringkali terjadi hiponatremia berat. Diagnosis dapat dipastikan dengan menunjukkan peningkatan jumlah porfobilinogen dalam urin selama serangan akut. Urin yang baru buang air kecil berwarna normal tetapi

bisa berubah menjadi gelap saat berdiri di udara dan terang.

Kebanyakan keluarga memiliki mutasi berbeda pada HMBS yang menyebabkan AIP. Mutasi dapat dideteksi pada 90% pasien dan digunakan untuk diagnosis pranatal dan prenatal.

Pencegahan

Menghindari faktor-faktor yang diketahui memicu serangan AIP — terutama obat-obatan — dapat mengurangi morbiditas. Sulfonamida dan barbiturat adalah penyebab paling umum; yang lainnya terdaftar di Tabel 40–1 dan di Internet (www.drugsporphyria.org). Diet kelaparan dan puasa berkepanjangan juga menyebabkan serangan dan karenanya harus dihindari. Perubahan hormonal selama kehamilan dapat memicu krisis.

Terapi

Pengobatan dengan diet tinggi karbohidrat mengurangi jumlah serangan pada beberapa pasien dan merupakan isyarat empiris yang masuk akal mengingat sifatnya yang

jinak. Serangan akut mungkin mengancam nyawa dan membutuhkan diagnosis yang cepat, penarikan agen pemicu (jika mungkin), dan pengobatan dengan analgesik dan glukosa intravena dalam saline dan hematin. Minimal 300 g karbohidrat per hari harus diberikan secara oral atau intravena. Keseimbangan elektrolit membutuhkan perhatian yang cermat. Terapi hematin harus dilakukan dengan kesadaran penuh dari konsekuensi yang merugikan, terutama flebitis dan koagulopati. Dosis intravena sampai 4 mg / kg sekali atau dua kali sehari. Transplantasi hati dapat memberikan pilihan bagi pasien dengan penyakit yang tidak terkontrol dengan baik oleh terapi medis.

Kapan Merujuk

- Untuk penatalaksanaan nyeri abdomen yang parah, kejang, atau psikosis.
- Untuk manajemen pencegahan bila pasien dengan porfiria berencana untuk hamil.
- Untuk konseling genetik dan diagnosis molekuler.

Kapan Harus Dirawat

Pasien harus dirawat di rumah sakit untuk serangan akut bila disertai dengan perubahan status mental, kejang, atau hiponatremia.

Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862–72. [PMID: 28854095]

Fontanellas A et al. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med*. 2016 Nov 2;18:e17. [PMID: 27804912]

O'Malley R et al. Porphyria: often discussed but too often missed. *Pract Neurol*. 2018 Oct;18(5):352–8. [PMID: 29540448]

Pinto RJ et al. Porphyrias: a clinically based approach. *Eur J Intern Med*. 2019 Sep;67:24–9. [PMID: 31257150]

Singal AK et al. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):1082–9. [PMID: 24700519]

Stölzel U et al. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):365–81. [PMID: 31085196]

SINDROM DOWN

Intisari Diagnosis

Gambaran kraniofasial yang khas (oksiput datar, lipatan epicanthal, lidah besar).

- Defek intelektual.

- Penyakit jantung kongenital (misalnya defek kanal atrioventrikular) pada 50% pasien.
- Demensia Alzheimer pada usia dewasa awal hingga pertengahan.
- Tiga salinan kromosom 21 (trisomi 21) atau penataan ulang kromosom yang menghasilkan tiga salinan wilayah lengan panjang kromosom 21.

Pertimbangan Umum

Hampir 0,5% dari semua konsepsi manusia adalah trisomik untuk kromosom 21. Karena peningkatan kematian janin, kejadian sindrom Down adalah 1 per 700 tetapi bervariasi dari 1 per 1000 pada ibu muda hingga lebih dari tiga kali lebih sering pada wanita usia ibu lanjut. Kehadiran janin dengan sindrom Down dapat dideteksi pada banyak kehamilan pada trimester pertama atau awal kedua melalui skrining serum ibu untuk alfa-fetoprotein dan biomarker lainnya (“skrining penanda ganda”) dan dengan mendeteksi peningkatan ketebalan nukal dan keterbelakangan hidung tulang pada ultrasonografi. Diagnosis prenatal dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi dapat dicapai dengan menilai DNA janin yang

beredar dalam darah ibu. Peluang melahirkan anak dengan sindrom Down meningkat secara eksponensial dengan usia ibu saat pembuahan dan mulai meningkat tajam setelah usia 35. Pada usia 45 tahun, kemungkinan memiliki anak yang terkena sindrom ini setinggi 1 dari 40. Resikonya kondisi lain yang terkait dengan trisomi juga meningkat, karena kecenderungan oosit yang lebih tua menjadi nondisjungsi selama meiosis. Ada sedikit risiko trisomi terkait dengan peningkatan usia ayah. Namun, pria yang lebih tua memiliki peningkatan risiko menjadi ayah dari seorang anak dengan kondisi autosomal dominan baru. Karena ada begitu banyak kondisi yang berbeda, peluang untuk menjadi ayah dari satu keturunan dengan satu pun sangat kecil.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sindrom Down biasanya didiagnosis saat lahir berdasarkan ciri khas kraniofasial, hipotonia, dan lipatan telapak tangan tunggal. Beberapa masalah serius yang mungkin terlihat saat lahir atau mungkin berkembang pada masa kanak-kanak termasuk atresia duodenum,

penyakit jantung bawaan (terutama defek kanal atrioventrikular), dan keganasan hematologi. Anomali usus dan jantung biasanya merespons operasi. Leukemia neonatal transien umumnya merespons manajemen konservatif. Insiden leukemia limfoblas akut dan mieloid meningkat di masa kanak-kanak. Kecerdasan bervariasi di seluruh spektrum yang luas. Banyak orang dengan sindrom Down melakukannya dengan baik di bengkel yang terlindung dan rumah kelompok, tetapi hanya sedikit yang mencapai kemandirian penuh di masa dewasa. Komplikasi lain yang sering terjadi termasuk ketidakstabilan atlanto-aksial, penyakit celiac, infeksi yang sering terjadi karena defisiensi imun, dan hipotiroidisme. Demensia mirip Alzheimer biasanya menjadi muncul pada dekade keempat atau kelima. Pasien dengan sindrom Down yang bertahan masa kanak-kanak dan yang mengembangkan demensia memiliki harapan hidup yang berkurang; rata-rata, mereka hidup sampai usia 55 tahun.

B. Temuan Laboratorium

Analisis sitogenomik harus selalu dilakukan — meskipun kebanyakan pasien akan menjalani trisomi sederhana untuk kromosom 21 — untuk mendeteksi translokasi yang tidak seimbang; pasien tersebut mungkin memiliki orang tua dengan translokasi yang seimbang, dan akan ada risiko kekambuhan yang substansial dari sindrom Down di masa depan keturunan dari orang tua tersebut dan kemungkinan kerabat orang tua tersebut.

Tatalaksana

Atresia duodenum harus ditangani dengan pembedahan. Penyakit jantung bawaan harus dirawat seperti pada pasien lainnya. Perawatan yang efektif tidak membahayakan perkembangan saraf dalam jangka panjang. Sampai saat ini, belum ada pengobatan medis yang terbukti mempengaruhi perkembangan saraf atau aspek degeneratif saraf. Berdasarkan hipotesis glutamatergic untuk penyakit Alzheimer, penelitian telah dimulai untuk memeriksa potensi manfaat dari memantine antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate.

Kapan Merujuk

- Untuk evaluasi komprehensif bayi untuk menyelidiki penyakit jantung kongenital, keganasan hematologi, dan atresia duodenum.
- Untuk konseling genetik orang tua.
- Untuk tanda-tanda demensia pada pasien dewasa.

Kapan Harus Dirawat

Seorang pasien muda harus dirawat di rumah sakit karena gagal tumbuh, regurgitasi, atau sesak napas.

Badeau M et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10;11:CD011767. [PMID: 29125628]

Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016 Dec;90(12):2917–29. [PMID: 27600794]

Hill M et al. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn.* 2017 Dec;37(13):1281–90. [PMID: 29111614]

Huiracocha L et al. Parenting children with Down syndrome: societal influences. *J Child Health Care.* 2017 Dec;21(4):488–97. [PMID: 29110530]

Neil N et al. Communication intervention for individuals with Down syndrome: systematic review and meta-

analysis. Dev Neurorehabil. 2018 Jan;21(1):1–12.
[PMID: 27537068]

Ross WT et al. Care of the adult patient with Down syndrome. South Med J. 2014 Nov;107(11):715–21.
[PMID: 25365441]

HIPERKOLESTEROLEMIA FAMILIAL

Intisari Diagnosis

- Peningkatan kolesterol total serum dan kolesterol LDL.
- Penurunan sifat autosomal dominan.
- Mutasi di LRL, PCSK9, atau APOB.

Pertimbangan Umum

Hiperkolesterolemia familial (FH) adalah sekelompok kondisi autosomal dominan yang menyebabkan peningkatan kadar lipoprotein densitas rendah (LDL) dalam darah. LDL tinggi menjadi predisposisi aterosklerosis, yang pada gilirannya menyebabkan infark miokard prematur atau stroke. Insiden komplikasi serius ini meningkat seiring bertambahnya usia dan bila dikaitkan dengan predisposisi umum lainnya untuk

aterosklerosis, seperti merokok dan hipertensi. Sekitar 1 dari 500 orang di Amerika Serikat menderita FH; di seluruh dunia, prevalensinya sekitar 10 juta. Hanya sekitar 15% orang dengan FH yang didiagnosis dan bahkan lebih sedikit yang dirawat secara efektif.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Deposit lipid kuning muncul pada tendon, terutama Achilles (tendon xanthoma).

B. Temuan Laboratorium

Kolesterol serum total dengan komponen LDL sangat tinggi. Riwayat keluarga rinci dan tes genetik harus diperoleh untuk individu lebih muda dari 40 tahun dengan kadar LDL lebih dari 200 mg / mL dan untuk individu yang lebih tua dari 40 tahun dengan kadar lebih dari 250 mg / mL.

Pencegahan

Dalam kebanyakan kasus, peningkatan kadar LDL diturunkan secara autosomal dominan. Seorang individu

yang terkena kemungkinan besar mewarisi FH dari satu orang tua, dan masing-masing anaknya memiliki peluang 50/50 untuk mewarisi FH. Dalam kasus yang jarang terjadi, kedua orang tua mengalami mutasi pada reseptor LDL dan seperempat anak mereka, rata-rata, akan mewarisi dua alel mutan dan memiliki FH homozigot, yang merupakan penyakit yang jauh lebih serius dengan manifestasi di masa kanak-kanak.

Mutasi pada empat gen berikut dapat menyebabkan FH: (1) LDLR, yang mengkode reseptor LDL yang terletak di permukaan sel dan bertanggung jawab untuk memindahkan LDL ke dalam sel untuk metabolisme; gen mutan paling umum di FH; (2) APOB, yang mengkode komponen LDL dan mutasi menghambat pengikatan reseptor LDL; (3) PCSK9, yang mengkode protein yang biasanya mengurangi produksi reseptor LDL, sehingga mutasi sebenarnya melindungi dari hiperkolesterolemia; dan (4) ARH, yang membutuhkan mutasi pada kedua alel (*autosomal recessive inheritance*) untuk menyebabkan FH.

Pengobatan

Statin, biasanya pada dosis tinggi, dapat menurunkan kadar LDL, kadang-kadang ke kadar yang dapat diterima (lihat Tabel 28–3). Semakin dini pengobatan dimulai, semakin baik hasil dalam mengurangi kematian akibat aterosklerosis. Pada FH homozigot, jika statin dosis tinggi tidak cukup mengurangi LDL, pengobatan dengan antibodi monoklonal (misalnya, alirocumab dan evolocumab) yang menghalangi kerja enzim PCSK9 (yang menonaktifkan reseptor hati yang mengangkut LDL ke hati untuk metabolisme) dapat menjadi tambahan yang mahal untuk terapi standar (Bab 28, Gangguan Lipid). Jika semuanya gagal, maka plasmaferesis diperlukan untuk mengurangi LDL. Kebutuhan penting lainnya untuk menjadikan penatalaksanaan yang efektif adalah untuk menyaring kerabat yang berisiko, tentu saja dengan mengukur kadar LDL, tetapi hasil lebih baik diperoleh dengan mengidentifikasi ada tidaknya mutasi dalam keluarga.

Kapan Merujuk

- Untuk evaluasi komprehensif bayi mengenai profil lipid mereka.

- Untuk konseling genetik pasien, orang tua, saudara kandung, dan keturunannya.
- Untuk tanda-tanda penyakit kardiovaskular aterosklerotik.

Kapan Harus Dirawat

Untuk tanda atau gejala kejadian oklusi arteri akut

Ajufo E et al. Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolaemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):436–46. [PMID: 27012540]

Kramer AI et al. Estimating the prevalence of familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019 Oct;35(10):1322–31. [PMID: 31500889]

Louter L et al. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences. *Atheroscler Suppl.* 2017 Nov;30:77–85. [PMID: 29096865]

Rosenson RS. CETP inhibition improves the lipid profile but has no effect on clinical cardiovascular outcomes in high-risk patients. *Evid Based Med.* 2017 Oct;22(5):184–5. [PMID: 28844064]

Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Mar;16(3):155–65. [PMID: 30420622]

SINDROM FRAGILE X

Intisari Diagnosis

- Pengulangan trinukleotida yang lebih panjang (lebih dari 200) pada gen FMR1.
- Pria: bermanifestasi sebagai gangguan mental dan autisme; testis besar setelah pubertas.
- Wanita: ketidakmampuan belajar atau gangguan mental; kegagalan ovarium prematur.
- Tremor dan ataksia onset lambat pada pria dan wanita dengan ekspansi berulang trinukleotida sedang (55-200) (pembawa premutasi).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kondisi terkait-X ini menyebabkan lebih banyak kasus gangguan mental pada pria daripada kondisi apa pun kecuali sindrom Down; sekitar 1 dari 4000 pria terpengaruh. Fenotipe sistem saraf pusat meliputi spektrum autisme, impulsif dan agresivitas, serta perilaku berulang. Kondisi ini juga mempengaruhi fungsi

intelektual pada wanita, meskipun lebih ringan dan sekitar 50% lebih jarang dibandingkan pada pria. Wanita muda yang terpengaruh (heterozigot) tidak menunjukkan tanda-tanda fisik selain menopause dini, tetapi mereka mungkin mengalami kesulitan belajar, kecemasan, masalah sensorik, atau gangguan nyata. Pria yang terkena menunjukkan makro-orkidisme (testis membesar) setelah pubertas, telinga besar dan rahang menonjol, suara bernada tinggi, karakteristik autistik, dan gangguan mental. Beberapa pria menunjukkan bukti kerusakan jaringan ikat ringan, dengan hipermobilitas sendi dan prolaps katup mitral.

Wanita yang pembawa premutasi (pengulangan CGG 55-200) berada pada peningkatan risiko insufisiensi ovarium prematur (FXPOI) dan kelainan kognitif ringan. Premutasi pada pria dan wanita berisiko mengalami gangguan mood dan kecemasan serta perkembangan tremor dan ataksia setelah usia paruh baya (sindrom tremor-ataksia rapuh-X, FXTAS). Perubahan pada materi putih serebelar mungkin terlihat pada MRI sebelum gejala muncul. Karena prevalensi pembawa premutasi yang relatif tinggi pada populasi umum (1 / 130-1 / 600), orang

tua yang mengalami salah satu masalah perilaku atau neurologis ini harus menjalani pemeriksaan lokus FMR1.

B. Temuan Laboratorium

Penanda pertama untuk kondisi ini adalah ditemukannya celah kecil, atau situs yang rapuh, terlihat di dekat ujung lengan panjang kromosom X. Kondisi tersebut ditemukan karena ekspansi pengulangan trinukleotida (CGG) di dekat gen yang disebut FMR1. Semua individu mengalami pengulangan CGG di lokasi ini, tetapi jika jumlahnya meningkat melebihi 52, kemungkinan ekspansi lebih lanjut selama spermatogenesis atau oogenesis meningkat.

Bayi yang terlahir dengan satu alel FMR1 yang memiliki 200 pengulangan atau lebih akan menyebabkan timbulnya gejala gangguan mental pada kebanyakan pria, dan pada sekitar 60% wanita. Semakin banyak pengulangan, semakin besar kemungkinan ekspansi lebih lanjut akan terjadi selama gametogenesis; hal ini dapat dijadikan sebagai antisipasi, karena gangguan ini dapat memburuk dari satu generasi ke generasi berikutnya.

Pencegahan

Diagnosis DNA untuk jumlah pengulangan telah menggantikan analisis sitogenetik untuk diagnosis klinis dan prenatal. Pemeriksaan ini harus dilakukan pada pria atau wanita mana pun yang memiliki gangguan mental yang tidak dapat dijelaskan. Skrining bayi baru lahir berdasarkan hipermetilasi gen FMR1 dianggap sebagai alat deteksi dan intervensi dini.

Terapi

Beberapa perawatan yang mengatasi ketidakseimbangan dalam neurotransmisi telah dikembangkan dengan menggunakan model tikus dan sedang dalam uji klinis. Terapi dengan asam valproat dapat mengurangi gejala hiperaktif dan defisit perhatian, tetapi terapi standar harus dicoba terlebih dahulu.

Kapan Merujuk

- Gangguan mental atau kesulitan belajar yang tidak dapat dijelaskan pada anak pria dan wanita.
- Tremor atau ataksia yang tidak dapat dijelaskan pada individu paruh baya.

- Kegagalan ovarium prematur.
- Untuk konseling genetik.

Amor DJ. Investigating the child with intellectual disability. *J Paediatr Child Health*. 2018 Oct;54(10):1154–8. [PMID: 30294993]

Fink DA et al. Fragile X associated primary ovarian insufficiency (FXPOI): case report and literature review. *Front Genet*. 2018 Nov 27;9:529. [PMID: 30542367]

Hagerman RJ et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;3:17065. [PMID: 28960184]

Huang G et al. Long noncoding RNA can be a probable mechanism and novel target for diagnosis and therapy in fragile X syndrome. *Front Genet*. 2019 May 22;10:466. [PMID: 31191598]

Kidd SA et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):995–1005. [PMID: 25287458]

Niu M et al. Autism symptoms in fragile X syndrome. *J Child Neurol*. 2017 Sep;32(10):903–9. [PMID: 28617074]

Wheeler A et al. Implications of the FMR1 premutation for children, adolescents, adults, and their families. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(Suppl 3):S172–82. [PMID: 28814538]

PENYAKIT GAUCHER

Intisari Diagnosis

- Kekurangan beta-glukoserebrosidase.
- Anemia dan trombositopenia.
- Hepatosplenomegali.
- Fraktur patologis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Penyakit Gaucher memiliki pola pewarisan autosomal resesif. Kekurangan beta-glukoserebrosidase menyebabkan akumulasi sphingolipid dalam sel fagositik di seluruh tubuh. Anemia dan trombositopenia sering terjadi dan mungkin bergejala; keduanya disebabkan terutama oleh hipersplenisme, tetapi infiltrasi sumsum dengan sel Gaucher mungkin menjadi faktor penyebabnya. Abdomen bisa menjadi sangat membengkak akibat pembesaran hati dan limpa.

Erosi kortikal tulang, terutama vertebra dan femur, disebabkan oleh adanya infark lokal, tetapi mekanismenya tidak jelas. Episode nyeri tulang (disebut "krisis") mengingatkan pada penyakit sel sabit. Patah

tulang pinggul pada pasien dari segala usia dengan limpa yang teraba — terutama pada orang Yahudi yang berasal dari Eropa Timur — menunjukkan kemungkinan penyakit Gaucher. Neuropati perifer dapat berkembang pada pasien.

Pasien dengan penyakit Gaucher dan pembawa mutasi heterozigot pada GBA berada pada peningkatan risiko penyakit Parkinson onset dini dan demensia dengan badan Lewy.

Dua bentuk penyakit Gaucher yang tidak umum, yang disebut tipe II dan tipe III, melibatkan akumulasi neurologis sphingolipid dan berbagai gangguan neurologis. Tipe II adalah onset infantil dan memiliki prognosis yang buruk. Heterozigot untuk penyakit Gaucher memiliki peningkatan risiko untuk mengalami penyakit Parkinson.

B. Temuan Laboratorium

Aspirasi sumsum tulang menunjukkan sel-sel Gaucher yang khas, yang memiliki nukleus eksentrik dan inklusi periodik asam-Schiff (PAS) -positif, bersama dengan sitoplasma yang keriput dan badan inklusi tipe fibrillar. Selain itu, serum asam fosfatase meningkat. Diagnosis

pasti membutuhkan ditemukannya aktivitas glukoserebrosidase yang kurang pada leukosit. Ratusan mutasi telah ditemukan sebagai penyebab penyakit Gaucher dan beberapa sangat memprediksi bentuk neuronopatik. Dengan demikian, deteksi adanya mutasi, terutama pada orang muda, memiliki nilai potensial. Hanya empat mutasi pada glukoserebrosidase untuk lebih dari 90% penyakit di antara orang Yahudi Ashkenazi, di mana frekuensi pembawa penyakit ini adalah 1:15.

Pencegahan

Penyakit Gaucher adalah kelainan penyimpanan lisosom yang paling umum. Sebagian besar komplikasi klinis dapat dicegah dengan pemberian terapi penggantian enzim secara dini. Skrining pembawa, terutama di antara orang Yahudi Ashkenazi, mendeteksi pasangan tersebut pada 25% risiko memiliki anak yang terpengaruh. Diagnosis prenatal melalui analisis mutasi dapat dilakukan. Karena peningkatan risiko keganasan, terutama mieloma sel plasma dan kanker hematologi lainnya, diperlukan skrining secara teratur pada orang dewasa dengan penyakit Gaucher.

Terapi

Bentuk rekombinan dari enzim glukoserebrosidase (imiglucerase) untuk pemberian intravena secara teratur mengurangi simpanan total glikolipid di tubuh dan meningkatkan manifestasi ortopedi dan hematologi. Sayangnya, manifestasi neurologis tipe II dan III tidak membaik dengan terapi penggantian enzim. Kelemahan utama adalah biaya imiglucerase yang luar biasa, yang dapat melebihi \$ 300.000 per tahun untuk pasien dewasa yang terkena dampak parah. Eliglustat tartrate adalah inhibitor oral dari glukosilceramida sintase dan mengurangi senyawa yang terakumulasi; meskipun masih cukup mahal, pendekatan ini menghilangkan kebutuhan akan infus intravena yang sering. Pengobatan dini pada anak-anak yang terkena menormalkan pertumbuhan dan kepadatan mineral tulang serta memperbaiki ukuran hati dan limpa, anemia, dan trombositopenia. Pada orang dewasa dengan trombositopenia karena sekuestrasi limpa, penggantian enzim sering menghilangkan kebutuhan splenektomi.

- Biegstraaten M et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:203–8. [PMID: 28274788]
- Nabizadeh A et al. The clinical efficacy of imiglucerase dibandingkan eliglustat in patients with Gaucher’s disease type 1: a systematic review. *J Res Pharm Pract.* 2018 Oct–Dec;7(4):171–7. [PMID: 30622983]
- Nalysnyk L et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017 Mar;22(2):65–73. [PMID: 27762169]
- Roshan Lal T et al. The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. *Diseases.* 2017 Mar 2;5(1):E10. [PMID: 28933363]
- Torralba-Cabeza MÁ et al. The importance of a multidisciplinary approach in the management of a patient with type I Gaucher disease. *Diseases.* 2018 Jul 26;6(3):E69. [PMID: 30049986]
- Utz J et al. Comorbidities and pharmacotherapies in patients with Gaucher disease type 1: the potential for drug-drug interactions. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):172–8. [PMID: 26674302]

KELAINAN PADA METABOLISME HOMOSISTEIN

Intisari Diagnosis

- Hiperhomosistenemia: lebih banyak penyakit vaskular tetapi menurunkan kadar homosistein tidak membantu.
- Homosistinuria: habitus mirip Marfan, ectopia lentis, gangguan mental, trombosis.
- Peningkatan homosistein dalam urin atau plasma.

Pertimbangan Umum

Pasien dengan bukti klinis dan hasil angiografi penyakit arteri koroner dan penyakit pembuluh darah serebrovaskular dan perifer cenderung memiliki kadar homosistein plasma yang lebih tinggi daripada orang tanpa penyakit vaskular ini. Meskipun efek ini awalnya dianggap karena setidaknya sebagian heterozigot untuk defisiensi beta-sintase sistathionin (lihat di bawah), ada sedikit bukti pendukung. Sebaliknya, faktor penting yang menyebabkan hiperhomosisteinemia adalah defisiensi folat. Piridoksin (vitamin B6) dan vitamin B12 juga penting dalam metabolisme metionin, dan kekurangan salah satu vitamin ini dapat menyebabkan akumulasi homosistein. Sejumlah gen mempengaruhi pemanfaatan vitamin ini dan dapat menyebabkan defisiensi. Misalnya,

memiliki satu — dan terutama dua — salinan alel yang menyebabkan termolabilitas metilen tetrahidrofolat reduktase membuat orang cenderung mengalami peningkatan kadar homosistein puasa. Baik kekurangan nutrisi maupun genetik dari vitamin-vitamin ini dapat diperbaiki dengan suplementasi makanan asam folat dan, jika kadar serum rendah, vitamin B6 dan B12. Di Amerika Serikat, biji-bijian sereal diperkaya dengan asam folat. Namun, terapi dengan vitamin B dan folat menurunkan kadar homosistein secara signifikan tetapi tidak mengurangi risiko tromboemboli vena atau komplikasi penyakit arteri koroner. Peran menurunkan homosistein sebagai pencegahan utama untuk penyakit kardiovaskular telah mendapat dukungan langsung yang sederhana dalam uji klinis. Hiperhomosisteinemia terjadi dengan penyakit ginjal kronis stadium akhir. Pada populasi umum, peningkatan homosistein berkorelasi dengan gangguan kognitif.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Homosistinuria dalam bentuk klasiknya disebabkan oleh defisiensi beta-sintase sistathionin dan menunjukkan pewarisan resesif autosom. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar homosistin plasma dan urin yang ekstrem, yang menjadi dasar diagnosis gangguan ini. Homosistinuria dalam aspek dangkal tertentu mirip dengan sindrom Marfan, karena pasien mungkin memiliki habitus tubuh yang serupa dan hampir selalu ada ectopia lentis. Namun, gangguan mental sering ditemukan pada homosistinuria, dan kejadian kardiovaskular adalah kejadian trombosis vena dan arteri berulang yang penyebab pastinya masih belum jelas. Dengan demikian, diagnosis harus dicurigai pada pasien pada dekade kedua dan ketiga kehidupan yang mengalami trombosis arteri atau vena tanpa faktor risiko lain. Kepadatan mineral tulang berkurang pada pasien yang tidak diobati. Harapan hidup berkurang, terutama pada pasien yang tidak diobati dan pasien tidak responsif piridoksin; infark miokard, stroke, dan emboli paru adalah penyebab kematian tersering. Kondisi ini didiagnosis dengan pemeriksaan bayi baru lahir untuk hipermetioninemia; namun, bayi responsif piridoksin mungkin tidak terdeteksi. Selain itu,

homozigot untuk alel mutan umum, p.I278T, menunjukkan variabilitas klinis yang nyata, dengan beberapa tidak terpengaruh saat dewasa.

B. Temuan Laboratorium

Meskipun banyak mutasi telah diidentifikasi pada gen sintase beta cystathionine, analisis asam amino plasma tetap merupakan tes diagnostik yang paling tepat. Pasien harus diobservasi setelah tidak menggunakan suplementasi folat atau piridoksin setidaknya selama 1 minggu. Relatif sedikit laboratorium yang saat ini menyediakan tes yang sangat andal untuk homosistein. Pemrosesan spesimen sangat penting untuk mendapatkan hasil yang akurat. Plasma harus dipisahkan dalam waktu 30 menit; jika tidak, sel darah akan melepaskan asam amino dan pengukurannya akan meningkat secara tidak alami.

Pencegahan

Diagnosis prenatal dan terminasi kehamilan yang terkena adalah satu-satunya cara saat ini untuk mencegah terjadinya homosistinuria defisiensi CBS.

Terapi

Sekitar 50% pasien memiliki bentuk defisiensi beta-sintase sistationin yang dapat membaik secara biokimia dan klinis melalui dosis farmakologis piridoksin (50-500 mg per oral setiap hari) dan folat (5-10 mg per oral setiap hari). Untuk pasien ini, pengobatan yang dimulai pada masa bayi dapat mencegah kerusakan dan masalah klinis lainnya. Pasien yang tidak merespon piridoksin harus diobati dengan diet pengurangan metionin dan suplementasi sistein, sekali lagi dimulai pada masa bayi. Vitamin betain juga berguna dalam mengurangi kadar metionin plasma dengan memfasilitasi jalur metabolisme yang melewati enzim yang rusak.

Pasien dengan homosistinuria klasik yang menderita trombosis vena menerima terapi antikoagulasi, tetapi tidak ada penelitian yang mendukung penggunaan profilaksis dari agen warfarin atau antiplatelet.

Debrececi B et al. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther.* 2014 Jun;32(3):130–8. [PMID: 24571382]

- Gales A et al. Adolescence/adult onset MTHFR deficiency may manifest as isolated and treatable distinct neuro-psychiatric syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Feb 1;13(1):29. [PMID: 29391032]
- Kumar T et al. Homocystinuria: therapeutic approach. *Clin Chim Acta.* 2016 Jul 1;458:55–62. [PMID: 27059523]
- Sacharow SJ et al. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP et al (editors). *GeneReviews®*. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. [PMID: 20301697]
- Weber DR et al. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. *Mol Genet Metab.* 2016 Mar;117(3):351–4. [PMID: 26689745]
- Zeng R et al. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2015 Jun;18(8):1514–21. [PMID: 25323814]

SINDROM KLINEFELTER

Intisari Diagnosis

- Pria dengan hipogonadisme hipergonadotropik dan testis kecil.
- 47, XXY kariotipe.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Anak pria dengan kromosom X ekstra memiliki penampilan normal sebelum pubertas; setelah itu, mereka memiliki kaki dan lengan yang tidak proporsional, bulu tubuh yang jarang, kalung wanita, ginekomastia, dan testis kecil. Infertilitas disebabkan oleh azoospermia; tubulus seminiferus dihialinisasi. Insidennya adalah 1 dari 660 pria yang baru lahir, tetapi diagnosis sering tidak dibuat sampai seorang pria dievaluasi untuk ketidakmampuan untuk hamil. Defek intelektual agak lebih umum daripada pada populasi umum. Banyak pria dengan sindrom Klinefelter memiliki masalah belajar berbasis bahasa. Namun, kecerdasan mereka biasanya dalam kisaran normal. Sebagai orang dewasa, pemeriksaan psikometri terperinci dapat mengungkapkan kekurangan dalam keterampilan eksekutif. Risiko osteoporosis, kanker payudara, dan diabetes melitus jauh lebih tinggi pada pria dengan sindrom Klinefelter dibandingkan pria 46, XY.

B. Temuan Laboratorium

Testosteron serum rendah sering terjadi. Kariotipe biasanya 47, XXY, tetapi anomali kromosom seks lainnya menyebabkan variasi sindrom Klinefelter.

Pencegahan

Skринing untuk kanker (terutama pada payudara), trombosis vena dalam, dan intoleransi glukosa diindikasikan.

Terapi

Perawatan dengan testosteron setelah pubertas dianjurkan tetapi tidak akan memulihkan kesuburan. Namun, pria dengan sindrom Klinefelter memiliki sperma matang yang disedot dari testis mereka dan disuntikkan ke dalam oosit, sehingga terjadi pembuahan. Setelah blastokista ditanamkan ke dalam rahim pasangan, konsepsi telah dihasilkan. Namun, pria dengan sindrom Klinefelter memiliki peningkatan risiko aneuploidi dalam sperma, dan oleh karena itu analisis genom dari blastokista harus dipertimbangkan sebelum implantasi.

- Akcan N et al. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jun 1;10(2):100–7. [PMID: 29022558]
- Gies I et al. Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol*. 2014 Aug;171(2):R67–77. [PMID: 24801585]
- Nahata L et al. Sperm retrieval in adolescents and young adults with Klinefelter syndrome: a prospective, pilot study. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:260–5.e2. [PMID: 26746120]
- Ross JL et al. Androgen treatment effects on motor function, cognition, and behavior in boys with Klinefelter syndrome. *J Pediatr*. 2017 Jun;185:193–9. [PMID: 28285751]
- Skakkebaek A et al. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: the impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genet Med*. 2018 Feb;20(2):214–22. [PMID: 28726803]

SINDROM MARFAN

Intisari Diagnosis

- Perawakan tinggi yang tidak proporsional, kelainan bentuk dada, dan kelemahan atau kontraktur sendi.
- Ectopia lentis dan miopia.
- Dilatasi dan diseksi akar aorta; prolaps katup mitral.
- Mutasi pada FBN1, gen yang mengkode fibrillin-1.

Pertimbangan Umum

Sindrom Marfan, penyakit jaringan ikat sistemik, memiliki pola pewarisan autosom dominan. Ini ditandai dengan kelainan pada sistem rangka, mata, dan kardiovaskular; pneumotoraks spontan; ektasia dural; dan striae atrophicae. Yang paling memprihatinkan adalah penyakit aorta ascendens, yang dimulai sebagai dilatasi pangkal aorta. Histologi aorta menunjukkan degenerasi medial yang menyebar. Daun katup mitral juga abnormal dan dapat terjadi prolaps dan regurgitasi mitral, sering kali disertai dengan chordae tendineae yang memanjang, yang kadang-kadang dapat pecah.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien yang terkena biasanya memiliki perawakan tinggi, dengan lengan, tungkai, dan jari yang sangat panjang (secara arachnodactyly). Namun, ada variabilitas yang luas dalam presentasi klinis. Biasanya, ditemukan skoliosis dan kelainan bentuk dada anterior, seperti pectus excavatum. Ectopia lentis ditemukan pada sekitar

setengah dari pasien; miopia parah sering terjadi dan ablasi retina dapat terjadi. Prolaps katup mitral terlihat pada sekitar 85% pasien. Dilatasi akar aorta sering terjadi dan menyebabkan regurgitasi aorta atau diseksi dengan ruptur. Untuk mendiagnosis sindrom Marfan, orang dengan kerabat yang terkena membutuhkan fitur setidaknya dalam dua sistem. Orang yang tidak memiliki riwayat keluarga memerlukan fitur dalam sistem rangka, dua sistem lain, dan salah satu kriteria utama ectopia lentis, pelebaran pangkal aorta, atau diseksi aorta. Pasien dengan homosistinuria karena defisiensi beta-sintase sistationin juga mengalami dislokasi lensa, tinggi dan perawakan tidak proporsional, dan deformitas toraks. Mereka cenderung memiliki kecerdasan di bawah normal, sendi kaku, dan kecenderungan penyakit oklusi arteri dan vena. Pria dengan sindrom Klinefelter tidak menunjukkan gambaran mata atau kardiovaskular khas dari sindrom Marfan dan umumnya kejadian sporadis dalam keluarga.

B. Temuan Laboratorium

Mutasi pada gen fibrillin (FBN1) pada kromosom 15 menyebabkan sindrom Marfan. Meskipun demikian, tidak

ada tes laboratorium sederhana yang tersedia untuk mendukung diagnosis dalam kasus yang meragukan karena kondisi terkait mungkin juga disebabkan oleh defek pada fibrilin. Sifat mutasi FBN1 memiliki sedikit nilai prediksi dalam hal prognosis. Patogenesis sindrom Marfan melibatkan regulasi yang menyimpang dari aktivitas transformasi faktor pertumbuhan (*transformation growth factor* (TGF) -beta. Mutasi pada salah satu dari dua reseptor untuk TGF-beta (TGFBR1 dan TGFBR2) dapat menyebabkan kondisi yang menyerupai sindrom Marfan dalam hal aneurisma aorta dan diseksi serta pewarisan autosomal dominan. Mutasi pada lebih dari dua lusin gen lain dapat mempengaruhi orang dewasa untuk aneurisma aorta toraks dan diseksi.

Pencegahan

Ada diagnosis prenatal dan pra-gejala untuk pasien yang defek molekulernya ditemukan pada FBN1.

Pengobatan

Anak-anak dengan sindrom Marfan memerlukan pengawasan oftalmologi rutin untuk memperbaiki

ketajaman visual dan dengan demikian mencegah ambliopia, dan konsultasi ortopedi tahunan untuk diagnosis skoliosis pada tahap yang cukup dini sehingga penyangga dapat menunda perkembangan. Pasien dari segala usia memerlukan ekokardiografi setidaknya setiap tahun untuk memantau diameter akar aorta dan fungsi katup mitral. Penghambat beta-adrenergik jangka panjang, dititrasi hingga toleransi individu tetapi cukup untuk menghasilkan efek inotropik negatif (atenolol, 1-2 mg / kg per oral setiap hari), memperlambat laju pelebaran aorta. Sementara penghambatan jalur pensinyalan TGF-beta melalui penghambat reseptor angiotensin (ARB) pada tikus dengan sindrom Marfan sangat efektif, pengobatan ARB pada manusia tidak lebih efektif daripada penghambat beta-adrenergik. Penghambat saluran kalsium, yang pernah digunakan sebagai pengganti penghambat beta, merusak aorta. Pembatasan aktivitas fisik yang kuat melindungi pasien dari diseksi aorta. Penggantian profilaksis dilatasi pangkal aorta dengan cangkok komposit ketika diameter mencapai 45-50 mm pada orang dewasa (normal: kurang dari 40 mm) dapat memperpanjang umur pasien. Bedah profilaksis

lebih dini harus dipertimbangkan bila ada riwayat keluarga yang kuat dari diseksi aorta atau bila diameter akar aorta meningkat lebih dari 3–4 mm per tahun. Prosedur mempertahankan katup dapat mensuspensi kembali katup aorta asli pasien di dalam cangkok yang menggantikan sinus aneurisma Valsalva dan aorta ascendens, sehingga menghindari kebutuhan penggunaan antikoagulasi seumur hidup. Wanita dengan sindrom Marfan berisiko tinggi mengalami diseksi aorta pada periode peripartum dan pascapartum. Memiliki dimensi akar aorta lebih besar dari 40 mm harus segera dipertimbangkan untuk perbaikan aorta profilaksis dan hemat katup sebelum melakukan kehamilan.

Prognosis

Orang dengan sindrom Marfan yang tidak diobati biasanya meninggal pada dekade keempat atau kelima akibat diseksi aorta atau gagal jantung sekunder akibat regurgitasi aorta atau mitral. Namun, karena diagnosis dini, modifikasi gaya hidup, inhibisi beta-adrenergik, dan pembedahan profilaksis aorta dan katup mitral, harapan hidup telah meningkat beberapa dekade.

Pengobatan profilaksis penyakit kardiovaskular dapat mengarah pada harapan hidup yang mendekati normal. Namun, dengan harapan hidup yang lebih lama, penyakit penyerta serius yang sebelumnya jarang terjadi sekarang lebih umum. Komorbiditas ini termasuk apnea tidur obstruktif, kardiomiopati, aneurisma dan diseksi aorta abdominalis dan arteri perifer, masalah neurologis yang berkaitan dengan ektasia dural, dan artritis degeneratif.

Kapan Merujuk

- Untuk pemeriksaan oftalmologi rinci.
- Untuk setidaknya evaluasi kardiologis tahunan.
- Untuk skoliosis sedang.
- Untuk kehamilan pada wanita dengan sindrom Marfan.
- Untuk konseling genetik.

Kapan Harus Dirawat

Setiap pasien dengan sindrom Marfan yang mengalami nyeri dada yang parah atau tidak biasa harus dirawat di rumah sakit untuk menyingkirkan pneumotoraks dan diseksi aorta.

- Bradley TJ et al. The expanding clinical spectrum of extracardiovascular and cardiovascular manifestations of heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *Can J Cardiol.* 2016 Jan;32(1):86–99. [PMID: 26724513]
- Price J et al. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: a comparison of Bentall dibandingkan aortic valve-sparing procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Feb;151(2):330–8. [PMID: 26704057]
- Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):595–8. [PMID: 29270371]
- Pyeritz RE. Improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med.* 2019 Aug;21(8):1683–90. [PMID: 30573797]
- Pyeritz RE. Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Jul;26(5):423–8. [PMID: 26908026]
- Roman MJ et al. Aortic complications associated with pregnancy in Marfan syndrome: the NHLBI National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC). *J Am Heart Assoc.* 2016 Aug 11;5(8):e004052. [PMID: 27515814]

TELANGIETAKSIA HEMORAGIK HEREDITER

Intisari Diagnosis

- Epistaksis berulang.
- Telangiectasis mukokutan.
- Malformasi arteriovenosa viseral (terutama paru-paru, hati, otak, usus).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Telangiectasia hemoragik hereditas (HHT), sebelumnya disebut "sindrom Osler-Weber-Rendu," adalah kelainan perkembangan pada pembuluh darah yang bersifat autosomal dominan. Epistaksis dapat dimulai pada masa kanak-kanak atau kemudian di masa remaja. Telangiectasis belang-belang pada bibir, lidah, jari, dan kulit umumnya muncul pada masa kanak-kanak dan remaja. Malformasi arteriovenosa (AVM) dapat terjadi pada semua usia di otak, paru-paru, dan hati. Perdarahan dari saluran gastrointestinal disebabkan oleh malformasi vaskuler mukosa dan biasanya tidak menjadi masalah sampai pertengahan tahun atau setelahnya. AVM paru dapat menyebabkan hipoksemia (dengan sianosis perifer, dispnea, dan jari tabuh) dan pira kanan-ke-kiri (dengan

stroke emboli atau abses otak). Kriteria untuk diagnosis memerlukan adanya tiga dari empat fitur berikut: (1) epistaksis rekuren, (2) AVM viseral, (3) telangiectasis mukokutan, dan (4) kerabat dekat dari individu yang jelas terkena. Analisis mutasi dapat digunakan untuk diagnosis tanpa gejala atau menyingkirkan kekhawatiran akan HHT.

B. Temuan Laboratorium

MR atau CT arteriografi mendeteksi AVM. Mutasi pada setidaknya lima gen dapat menyebabkan HHT. Tiga telah diidentifikasi, dan analisis molekuler untuk mengidentifikasinya tersedia; mutasi pada ENG, ALK1, dan SMAD4 ini terjadi pada sekitar 87% keluarga dengan HHT. Ketika mutasi keluarga diketahui, pemeriksaan molekuler jauh lebih hemat biaya daripada skrining klinis berulang pada kerabat yang berisiko.

Pencegahan

Embolisasi AVM paru dengan kumparan kawat atau alat oklusif lainnya mengurangi risiko stroke dan abses otak. Pengobatan AVM otak mengurangi risiko stroke

hemoragik. Semua pasien dengan HHT dengan bukti pintasan paru harus melakukan profilaksis endokarditis rutin (lihat Tabel 33-5). Semua jalur intravena (kecuali untuk transfusi sel darah merah dan kontras radiografi) harus memiliki filter udara untuk mencegah embolisasi gelembung udara. Diagnosis prenatal melalui deteksi mutasi dimungkinkan.

Terapi

Semua pasien yang diagnosis HHT dipertimbangkan harus menjalani MRI otak dengan kontras. Ekokardiogram kontras akan mendeteksi sebagian besar AVM paru ketika "gelembung" muncul di sisi kiri jantung setelah 3-6 siklus jantung. Ekokardiogram kontras positif harus diikuti dengan angiogram CT resolusi tinggi untuk lokalisasi AVM paru. Pasien yang memiliki AVM dengan arteri makan berdiameter 2 mm atau lebih harus menjalani embolisasi. Setelah embolisasi yang berhasil dari semua AVM paru yang dapat diobati, CT angiogram harus diulang dalam 6 bulan dan 3 tahun. Seseorang dengan ekokardiogram kontras negatif harus menjalani tes diulang setiap 5 tahun. Setiap orang dengan AVM paru,

bahkan yang mengalami emboli, harus menggunakan profilaksis endokarditis rutin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan agen anti-estrogenik (misalnya tamoxifen), thalidomide atau kerabatnya, atau agen faktor pertumbuhan endotel antivaskular (misalnya, bevacizumab) dapat mengurangi epistaksis dan perdarahan gastrointestinal dan memperbaiki pirau hati. Namun, dua uji klinis acak terkontrol dari terapi bevacizumab intranasal gagal menunjukkan perbaikan pada epistaksis.

Chick JFB et al. A survey of pulmonary arteriovenous malformation screening, management, and follow-up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Jul;40(7):1003–9. [PMID: 28188364]

Chin CJ et al. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jan 12;45:3. [PMID: 26754744]

Donaldson JW et al. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1886–93. [PMID: 25862798]

Halderman AA et al. Bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-

- based review. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jul;32(4):258–68. [PMID: 29745243]
- Jackson SB et al. Gastrointestinal manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2623–30. [PMID: 28836046]
- McDonald J et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. In: Adam MP et al (editors). *GeneReviews®*. 2000 Jun 26 [Updated 2017 Feb 2]. [PMID: 20301525]