

## Permasalahan Diagnostik Sindrom Alagille Laporan Kasus

Purnamawati SP, Sander T

Sindrom Alagille (SA) adalah suatu kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan akibat defek pada gen JAG1 di kr20p12. Gen ini diekspresikan di berbagai sistem dengan manifestasi mayor kolestasis kronik, kelainan jantung, mata, tulang vertebra, dan bentuk wajah yang khas. Umumnya disertai pula dengan manifestasi minor seperti gangguan tumbuh-kembang, perdarahan intrakranial, gangguan ginjal dan pankreas. Diagnosis pasti berdasarkan pada gambaran histopatologi hati berupa *paucity of the interlobular bile ducts*. Prognosis umumnya tergantung pada beratnya kelainan hati dan/atau jantung. Penyebab mortalitas lainnya adalah perdarahan intrakranial akibat kelainan vaskular susunan saraf pusat. Terapi suportif dietetik dan medikamentosa diberikan untuk meringankan komplikasi kolestasis kronik. Sebagian pasien membutuhkan terapi definitif berupa transplantasi hati. Kasus yang dilaporkan adalah anak perempuan berusia 22 bulan yang menderita kolestasis sejak usia 2 bulan. Kemungkinan SA tidak dipikirkan sejak awal karena tidak ditemukan penampakan wajah yang khas. Pemeriksaan selanjutnya menunjukkan adanya *bile duct paucity* dengan sirosis dan hipertensi portal (ringan), embrio-tokson posterior, defek septum atrium, gangguan tumbuh-kembang dan kelainan ginjal. Prognosis kasus ini tidak baik mengingat telah terjadinya komplikasi sirosis. Di lain pihak, diperlukan pemantauan ketat untuk mengantisipasi perdarahan varises, perdarahan intrakranial dan fraktur berulang. Pruritus yang hebat tidak berhasil diatasi dengan terapi medikamentosa sehingga akan memperburuk kualitas hidup anak. Pada kolestasis intrahepatik, perlu dipikirkan kemungkinan SA, terutama bila ditemukan berbagai kelainan sistem organ lainnya.

Kata kunci: Kolestasis intrahepatik – sindrom Alagille

Sindrom Alagille (SA) ditemukan oleh Daniel Alagille pada tahun 1969. Dikenal juga sebagai displasia arteriohepatik, *syndromic paucity of interlobular bile ducts* dan hipoplasia bilier intrahepatik.<sup>1-4</sup> Angka kejadian SA adalah 1 dalam 70.000-100.000 kelahiran hidup.<sup>2,5-7</sup> Di negara maju,

SA merupakan penyebab kolestasis intrahepatik kedua terbanyak setelah defisiensi  $\alpha_1$ -antitripsin.<sup>2</sup> Sejak tahun 1997, di Bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) FKUI-RSCM telah ditemukan lima kasus.

Sindrom Alagille melibatkan berbagai organ dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi tetapi yang utama (mayor) adalah kolestasis kronis, kelainan jantung, mata, tulang vertebra, dan raut wajah yang khas.<sup>1,3-5</sup> Terdapat pula gejala minor seperti gangguan tumbuh kembang, gangguan ginjal dan pankreas.<sup>1,7-10</sup> Diagnosis dini sangat berperan dalam tatalaksana komplikasi dan dalam memperbaiki kualitas hidup anak.<sup>11</sup> Diagnosis ditegakkan berdasarkan ditemukannya paling sedikit tiga manifestasi klinis mayor atau cukup dua manifestasi klinis mayor bila terdapat

---

Staff pengajar Subbagian Hepatologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM (Dr. Purnamawati SP, Sp.A dan Peserta program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS), Bagian IKA FKUI-RSCM, Jakarta (Dr. Sander T)

**Alamat korespondensi:**

Dr. Purnamawati SP, Sp.A.  
Subbagian Hepatologi, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM.  
Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430.  
Tel. 021- 391 5712. Fax. 390 7743.

riwayat keluarga positif SA dan disertai gambaran histopatologi *paucity of interlobular bile ducts*. Namun demikian, kecurigaan umumnya berawal dari raut wajah yang khas yaitu dahi menonjol, hipertelorisme, puncak hidung yang rata serta mandibula kecil dengan dagu yang lancip. Namun diagnosis sering tidak mudah pada kasus dengan manifestasi klinis yang minimal terlebih lagi bila pemeriksaan histopatologis belum menunjukkan adanya kelangkaan duktus biliaris intrahepatik.<sup>3,7,8</sup>

Sindrome Alagille umumnya berlanjut menjadi sirosis dan hipertensi porta dengan angka mortalitas yang tinggi, tetapi kematian juga sering disebabkan oleh kelainan kardiovaskularnya.<sup>3,6</sup> Upaya suportif dietetik dan medikamentosa sangat berperan dalam mengurangi komplikasi, tetapi sebagian penderita tetap memerlukan upaya definitif berupa transplantasi hati, dan sebagian lainnya justru mengalami perbaikan spontan.<sup>7,11</sup>

Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk membahas diagnosis dan tatalaksana SA.

## Kasus

Anak perempuan berusia 22 bulan, dirujuk dari RSU Marabahan, Kalimantan Selatan ke Bagian IKA FKUI-RSCM pada tanggal 21 Agustus 2000 dengan keluhan kuning sejak berusia 2 bulan.

Saat berusia 2 bulan, pasien terlihat kuning, air kencing berwarna kuning tua, dan tinja berwarna dempul berfluktuasi. Pada usia 10 bulan, pasien semakin kuning dan timbul rasa gatal di seluruh tubuh. Saat berusia 14 bulan, dokter spesialis anak di Surabaya menyatakan bahwa saluran empedunya buntu. Selama kehamilan ibu sehat. Pasien lahir spontan, cukup bulan, ditolong bidan dan langsung menangis. Berat lahir 2700 g, panjang badan tidak diketahui.

Pasien mulai tengkurap sejak usia 4 bulan, namun sampai saat ini belum dapat duduk. Anak rewel, kemungkinan akibat rasa gatal yang hebat. Asupan gizi kesan cukup, imunisasi dasar lengkap. Pasien anak bungsu dari 3 bersaudara. Orangtua dan kedua kakak sehat. Kedua orang tua berasal dari suku Banjar dan tidak ada hubungan keluarga.

Pemeriksaan fisik saat masuk didapatkan kesadaran kompos-mentis, tidak febris/sesak/sianosis, berat badan 8,5 kg (<P<sub>5</sub> NCHS), panjang badan 75 cm (<P<sub>5</sub> NCHS), lingkar kepala 44 cm (<-2SD). Status

antropometrik BB/TB = 87,63%. Laju nadi dan jantung 140 x/menit, laju nafas 48 x/menit.

Wajah tidak dismorfik, pada mata ditemukan konjungtiva pucat, sklera ikterik. Teling Hidung Tenggorokan tidak ada kelainan. Bunyi jantung normal, suara napas vesikular. Perut membuncit dengan venektasi, teraba lemas, dengan asites. Hati membesar  $1\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ , perabaan keras, tepi tajam, permukaan rata; limpa teraba di Schuffner IV. Pada kulit tampak bekas garukan dan xantomata. Otot hipotoni, refleks fisiologis normal, refleks patologis (-).

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan kadar Hemoglobin 9,7 g/dL, leukosit 9600/L, hitung jenis (%): basofil 2, eosinofil 0, batang 1, segmen 67, limfosit 29, monosit 1; trombosit 342.000/ $\mu$ L. Urin kuning tua, bilirubin(+), protein (+). Tinja dempul berfluktuasi dengan uji benzidin (+). Uji fungsi hati, bilirubin direk 15,6 mg/dL (N<0,2 mg/dL), bilirubin indirek 4,6 mg/dL (N<0,6 mg/dL), SGOT 146 mU/mL (8-31 mU/mL), SGPT 176 mU/mL (N:6-31 mU/mL),  $\gamma$ -GT 116  $\mu$ /L (N<50  $\mu$ /L), alkali fosfatase 613 g/dL (N<128 g/dL), albumin 4,2 g/dL (N:3,5-5,5 g/dL), globulin 3,7 g/dL (N:1,5-3,5 g/dL), PT 62 detik (KN: 12 detik), PTT >100 detik (N: 30-45 detik). Kolesterol darah 233 mg/dL (100-200 mg/dL), ureum 18 mg/dL (N:15-38 mg/dL), kreatinin darah 0,80 mg/dL (N:0,5-1,5 mg/dL).

Diagnosis kerja: kolestasis intrahepatik dengan sirosis hepatitis diduga akibat defisiensi  $\alpha_1$ -antitripsin, perkembangan terlambat dengan mikrosefali, dan gizi kurang dengan anemia defisiensi. Pasien diberi lesichol 3 x 60 mg, asam ursodeoksikolat 3 x 80 mg, serta satu kali sehari, peroral vitamin A (5000 IU), D (0,25  $\mu$ g), E (200 IU) dan K1 (2,5 mg). Subbagian Gizi memberikan susu yang mengandung trigliserid rantai menengah 6 X 200-250 mL dan ZnSO<sub>4</sub> 3 X 10 mg. Subbagian Neurologi menyarankan untuk fisioterapi dan Subbagian Hematologi menyatakan adanya anemia bimorfik sehingga diberikan sulfas ferosus 3 x 10 mg dan asam folat 3 x 10 mg.

Kadar  $\alpha_1$ -antitripsin yang normal menyebabkan munculnya kecurigaan terhadap SA. Pemeriksaan USG Doppler menunjukkan adanya fibrosis periportal pada kedua lobus hati, sesuai sirosis hepatitis dengan tanda hipertensi porta ringan.

Pada ekokardiografi ditemukan defek septum atrium sekundum kecil (2 mm). Foto vertebra tidak menunjukkan gambaran *butterfly vertebrae*. Bagian Mata menemukan adanya embriotokson posterior di

mata kiri, dan kesan miopia pada kedua mata. Biopsi hati menunjukkan kondisi *paucity of the intrahepatic bile ducts*. Pada hari perawatan ke-10, ditegakkan **diagnosis sindrom Alagille**.

Diberikan tambahan rifampisin 1 X 85 mg untuk pruritusnya. Selama perawatan pasien tampak bernapas cepat dan dalam. Analisis gas darah berulang menunjukkan keadaan yang sesuai dengan asidosis metabolik. Elektrolit (mEq/L): Na 137, K 3,56, Cl 101. *Anion gap* 15,1 mEq/L, dapat sesuai dengan asidosis tubulus renal dan dikoreksi dengan natrium bikarbonat. Pada hari ke-17 perawatan pasien pulang dengan kolestasis dan pruritus yang masih menetap. Dianjurkan untuk kontrol teratur ke dokter spesialis anak dan mata.

## Diskusi

Sindrom Alagille merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan yang melibatkan berbagai organ sebagai akibat adanya mutasi (delesi, translokasi) pada lengan pendek kromosom 20 (kr20p12).<sup>1-5,12</sup> Dengan metode FISH (*Fluorescence in situ hybridization*), ditemukan angka kejadian delesi sebesar 7% dan mencapai 50% bila dideteksi dengan metode *mutation analysis*.<sup>13</sup> Pada kasus yang sporadis, diperkirakan akibat mutasi spontan.<sup>1</sup>

Penelitian lebih lanjut berhasil menemukan gen SA. Gen ini dikenal sebagai *Jagged1* (*JAG1*) yang terletak pada kr20p12. *JAG1* berperan pada proses diferensiasi sel embrional melalui proses inhibisi lateral. Protein yang di sandi terletak pada sistem epitel (*ductal plate* hati, tubulus ginjal, lensa mata), mesenkim (pankreas), dan kardiovaskular sehingga mutasi pada *JAG1* akan mengakibatkan ekspresi fenotip di berbagai organ tersebut.<sup>6,13-15</sup>

Fenotip SA dapat dibagi atas manifestasi klinis mayor dan minor. Manifestasi klinis mayor meliputi kolestasis kronis, kelainan pada kardiovaskular, tulang vertebra, mata dan penampakan wajah yang khas. Manifestasi klinis minor dapat berupa kelainan ginjal, pankreas, pembuluh darah sistem saraf pusat, telinga, dan kelainan organ lainnya.<sup>4,8</sup>

Diagnosis ditegakkan berdasarkan ditemukannya paling sedikit tiga manifestasi klinis mayor atau cukup dua manifestasi klinis mayor bila terdapat riwayat keluarga positif SA dan disertai gambaran histopatologi *paucity of interlobular bile ducts*.<sup>7</sup>

Pemeriksaan histopatologi merupakan dasar

diagnosis SA dan diperlukan untuk menyingkirkan kemungkinan atresia bilier.<sup>1-3,5</sup> Pemeriksaan ini memberikan gambaran kolestasis disertai rasio duktus biliaris interlobularis dengan traktus portal < 0,5 (N= 0,9-1,8).<sup>1,5</sup>

Patogenesis berkurangnya jumlah duktus biliaris interlobularis belum diketahui pasti. Awalnya diduga akibat gangguan perkembangan embrional duktus biliaris. Namun penelitian lain melaporkan jumlah duktus biliaris interlobularis yang normal pada bayi berusia < 6 bulan yang pada biopsi ulangan memperlihatkan jumlah duktus yang semakin berkurang sejalan dengan pertambahan usia, mengarah ke dugaan adanya gangguan pertumbuhan hati setelah lahir akibat defek pada gen *JAG1*.<sup>2,7,8,14</sup>

Pada kasus ini, diagnosis SA baru terpikirkan setelah perawatan satu minggu atas dasar kolestasis berat dengan pruritus dan hiperkolesterolemia, dan ditunjang oleh pemeriksaan kadar  $\alpha_1$ -antitripsin yang normal. Rekapitulasi selanjutnya memperkuat diagnosis SA yaitu gambaran histopatologi hati dan ditemukannya tiga manifestasi mayor (kolestasis kronis, kelainan jantung defek septum atrium dan embriotokson posterior). Selain itu, ditemukan pula kelainan ginjal berupa proteinuria dan dugaan asidosis tubulus renal.

Riwayat kolestasis sejak berusia 2 bulan pada pasien ini telah menimbulkan komplikasi sirosis hepatis dengan hipertensi porta dan sudah menyebabkan terjadinya perdarahan mikro pada saluran cerna yang ditandai dengan uji benzidin positif pada tinja sehingga perlu diantisipasi terjadinya perdarahan masif akibat pecahnya varises esofagus.

Kolestasis kronis yang merupakan manifestasi klinis utama, biasanya juga disertai hepatomegali dan splenomegali.<sup>7,8,16</sup> Kelainan hati bervariasi dari kolestasis ringan hingga kegagalan hati yang progresif.<sup>1-5,8</sup> Pemeriksaan laboratorium pasien ini sesuai dengan kolestasis yaitu peningkatan g-GT, alkali fosfatase, asam empedu, kolesterol dan aminotransferase. Peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida ditemukan pada 80% kasus SA,<sup>2,4,7,17</sup> Sedangkan kadar serum albumin dan waktu protrombin normal kecuali pada kasus sirosis dekompensasi.<sup>2,4</sup>

Akibat dari kolestasis kronis adalah pruritus hebat dengan likenifikasi kulit, xantomata akibat hiperkolesterolemia dan malabsorpsi lemak dengan defisiensi vitamin A,D,E,K, sehingga tumbuh-kembang anak terganggu.<sup>1,7-9</sup>

Gagal hati dan hipertensi porta berpotensi menimbulkan perdarahan varises, terutama varises gastroesofagus (25-39%) yang dapat berlangsung akut dan masif, tetapi umumnya perdarahan merembes perlahan dan merupakan penyebab utama anemia.<sup>18</sup> Selain karena perdarahan, anemia pada kasus ini juga disebabkan karena defisiensi besi dan asam folat sehingga diberikan sulfas ferosus dan asam folat.

Prevalensi kelainan jantung dan sistem kardiovaskular adalah 88-98%.<sup>7,8,16,19</sup> umumnya merupakan kelainan pada sisi kanan dan yang tersering ditemukan adalah stenosis pulmonal perifer dan stenosis katup pulmonal. Kelainan lainnya adalah defek septum ventrikel, duktus arteriosus persisten, defek septum atrium atau tetralogi Fallot.<sup>3,6,8,19</sup>

Kelainan jantung berupa defek septum atrium sekundum kecil biasanya asimtomatik, meski sering ukuran tubuhnya lebih kecil dibandingkan dengan sebayanya. Pada sebagian besar kasus, meskipun tidak dioperasi, pasien tetap dapat melakukan aktivitas dengan normal. Pada pasien ini, kemungkinan defek menutup secara spontan sangat kecil karena penutupan spontan jarang terjadi setelah usia satu tahun.<sup>20</sup>

Pada elektrokardiografi sering didapatkan hipertrofi ventrikel kanan dengan atau tanpa kelainan fungsi. Pemeriksaan angiografi dapat ditemukan hipoplasia pembuluh pulmonal.<sup>17</sup> Kelainan jantung merupakan 25% penyebab mortalitas pada SA.<sup>19</sup> Dampak hiperkolesterolemia terhadap sistem kardiovaskular juga memerlukan pemantauan jangka panjang.

Embriotokson posterior yang ditemukan pada pasien ini tidak berdampak negatif, kecuali bila terjadi disgenesis sudut mata yang dapat menyebabkan glaukoma. Kondisi miopianya belum memerlukan koreksi kacamata sampai pasien berusia diatas dua tahun. Penemuan embriotokson posterior ini penting, karena dari sedikitnya enam sindrom dengan kolestasis intrahepatik, tidak satupun yang disertai dengan kelainan ini,<sup>21</sup> sehingga penemuan ini dapat dipakai untuk membantu diagnosis.<sup>1,4</sup> Di lain pihak, kelainan ini dapat juga ditemukan pada 8-15% populasi normal secara asimtomatik.<sup>1,3,10,21</sup>

Pada SA dapat pula ditemukan depigmentasi retina peripapiler dan retinitis pigmentosa dengan keluhan buta senja. Meskipun bukan disebabkan malabsorpsi vitamin A dan E, suplementasi vitamin ini dapat memperbaiki kelainan tersebut.<sup>1,3</sup> Tidak jelas apakah retinopati ini merupakan ekspresi fenotipik SA atau kelainan sekunder akibat gangguan metabolisme.

Kondisi lainnya seperti miopia tinggi, keratokonus, mikrokornea dan strabismus juga ditemukan pada beberapa kasus.<sup>8,10</sup>

*Butterfly vertebrae* merupakan kelainan tulang belakang yang khas pada SA<sup>1-4</sup> dengan frekuensi kejadian 38-87%.<sup>7,8,16</sup> Kelainan skeletal lainnya adalah penyempitan jarak interpedikular vertebra lumbal, pemendekan falang distal, dan pemendekan ulna.<sup>1,3,16</sup> Kadang terjadi kelainan sendi yang menyerupai artritis reumatoid. Penderita SA juga potensial untuk mengalami fraktur patologis berulang akibat defisiensi vitamin D.<sup>1</sup>

Wajah karakteristik SA adalah dahi yang lebar dan menonjol, hipertelorisme, puncak hidung yang rata dan cuping hidung yang lebar, serta mandibula kecil dengan dagu yang lancip. Prevalensinya berkisar antara 91-98%. Penampilan wajah seperti ini umumnya mulai tampak jelas pada usia diatas 6 bulan dan akan semakin jelas dengan bertambahnya usia.<sup>1,3,7,8</sup>

Kelainan ginjal pada SA berkisar antara 23-74% dan yang tersering adalah asidosis tubulus renal.<sup>3,7,8,22</sup> Diperkirakan 10% pasien SA mengalami kelainan ginjal yang berat. Terdapat 3 bentuk kelainan ginjal yaitu perubahan fungsi ginjal nonspesifik (nefritis tubulointerstitial, asidosis tubulus renal, kelainan glomerulus), kelainan akibat hiperkolesterolemia (mesangiolipodosis dengan proteinuria, insufisiensi ginjal dan asidosis), kelainan morfologi ginjal (ginjal hipoplastik, agenesis ginjal unilateral, duplikasi ureter, kista ginjal).<sup>22,23</sup>

Sangat disayangkan bahwa pemeriksaan pH dan kadar elektrolit urin (Na, K, Cl) belum dilakukan pada pasien ini, sehingga diagnosis asidosis tubular renal belum dapat ditegakkan. Namun demikian, telah diberikan natrium bikarbonat untuk asidosisnya.

Kelainan vaskulatur SSP dapat merupakan penyebab kematian pada SA yang disebabkan perdarahan intrakranial dan pernah dilaporkan kejadian herniasi akibat malformasi Arnold Chiari.<sup>1</sup> Perdarahan intrakranial terjadi sekitar 15% dan biasanya dihubungkan dengan perdarahan yang hebat akibat trauma kepala yang ringan.<sup>3,7,8</sup>

Telah dilaporkan juga keterkaitan SA dengan sindrom Moyamoya yaitu oklusi arteri karotis intrakranial dengan aterosklerosis, vaskulitis dan emboli kardiogenik. Kelainan ini memberikan gejala khas berupa iskemia otak pada anak dan perdarahan otak pada orang dewasa. Angiografi menunjukkan abnormalitas vaskular dasar otak dan basal ganglia.<sup>24</sup>

Belum diketahui penyebab kelainan vaskular tersebut dan tidak jelas korelasinya dengan hiperlipidemia. Pada beberapa kasus dengan hiperlipidemia, angiografi tidak menunjukkan adanya aterosklerosis. Diperkirakan terdapat faktor genetik yang merupakan faktor predisposisi terjadinya vaskulopati.<sup>24</sup>

CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) yang merupakan kelainan mutasi gen, memperkuat dugaan peranan faktor genetik dalam patologi vaskular SSP. CADASIL menyebabkan perdarahan intrakranial dan infark kecil dan dalam di serebral, leukoensefalopati, arteriopati nonaterosklerotik-nonamiloid pada arteri serebral media.<sup>25</sup>

Penderita SA yang menjalani pemeriksaan angiografi atau prosedur operasi berisiko mengalami iskemia serebral sehingga sebelum prosedur invasif dilakukan, perlu dipikirkan kemungkinan adanya kelainan karotis. *Magnetic resonance imaging* dan *magnetic resonance angiography* merupakan teknik non-invasif untuk identifikasi kelainan tersebut.<sup>24</sup>

Emerick dkk, melaporkan kejadian Insufisiensi pankreas pada 40% dari 92 pasien SA<sup>8</sup> yang dapat menyebabkan diare atau diabetes melitus.<sup>1,9</sup>

Kelainan telinga yang dapat dijumpai adalah otitis media berulang dan penurunan pendengaran. Pada otopsi dapat ditemukan tidak terbentuknya seluruh atau sebagian kanalis semisirkular posterior. Kelainan ini khas untuk SA.<sup>1</sup>

Suara pada beberapa penderita terdengar serak dengan nada tinggi yang disebabkan oleh adanya nodul pada pita suara.<sup>1,7</sup> SA juga dilaporkan berhubungan dengan sindrom displasia kaudal (anus imperforata dan displasia ginjal kanan) dan dengan aplasia vagina dan uterus.<sup>1</sup>

Tatalaksana pada pasien ini meliputi upaya suportif yaitu pemberian dietetik dan medikamentosa untuk mencegah atau memperingan komplikasi. Terapi dietetiknya adalah pemberian lemak rantai menengah dan pemberian vitamin yang larut dalam lemak.<sup>9,18,26</sup> Terapi medikamentosa asam ursodeoksikolat bertujuan untuk mengurangi penumpukan empedu toksik dan diharapkan dapat mengurangi pruritus.<sup>27,28</sup> Untuk mengurangi pruritus diberikan juga rifampisin. Mekanisme kerjanya belum diketahui pasti, diduga stimulasi rifampisin pada enzim sitokrom P-450 akan meningkatkan hidrosilasi dan glukuronidasi empedu sehingga mengurangi penimbunan asam empedu.<sup>28,29</sup> Tampaknya upaya suportif dietetik dan medika-

mentosa tidak banyak memperbaiki kolestasis dan komplikasinya.

Upaya definitifnya adalah transplantasi hati atas indikasi gagal hati atau untuk memperbaiki kualitas hidup pada pasien dengan pruritus hebat yang *intractable*, atau pasien dengan fraktur patologis berulang.<sup>4,11,16</sup>

Prognosis SA sulit ditentukan mengingat adanya keterlibatan multiorgan,<sup>8</sup> tetapi pada dasarnya prognosis terkait dengan beratnya kelainan hati atau jantung yang masing-masing merupakan 25% penyebab kematian pasien SA.<sup>8,16</sup> Kelainan jantung merupakan penyebab utama kematian pada neonatus, sedangkan kematian akibat gagal hati terjadi pada usia yang lebih besar.<sup>3</sup> Selain itu, 25% mortalitas disebabkan oleh perdarahan intrakranial yang sulit diprediksi kapan akan terjadi mengingat perdarahan ini dapat bersifat spontan atau pasca trauma kepala.<sup>1,8</sup>

Prognosis pada pasien ini tampaknya tidak baik karena telah terjadi perdarahan varises akibat sirosis hepatis dengan hipertensi porta, gangguan tumbuh kembang, pruritus berat, gangguan ginjal serta kemungkinan komplikasi lain termasuk perdarahan intrakranial yang akan menurunkan kualitas hidup bahkan dapat mengancam jiwa. Kondisi-kondisi ini tentunya memerlukan pemantauan berkala ditambah dengan pemeriksaan BERA (*brain evoked response audiometri*) dan endoskopi saluran cerna atas.

Dilaporkan pula terjadinya tumor ganas hati, biasanya jenis karsinoma hepatoseluler.<sup>1</sup> Belum diketahui dampak hiperkolesterolemia kronik (khususnya LDL) terhadap timbulnya aterosklerosis dini.<sup>17,24</sup>

Di Amerika Serikat dilakukan pengamatan terhadap 92 kasus SA selama 25 tahun. Fraktur patologis dialami oleh 15% kasus, pruritus hebat 45%, gangguan pertumbuhan 87%, keterlambatan perkembangan pada 16% kasus, dengan angka kematian 17%.<sup>8</sup> Angka-angka ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya.<sup>7,16</sup> Diperkirakan 75% pasien SA dapat mencapai usia 20 tahun,<sup>7,8</sup> sedangkan pada penelitian sebelumnya hanya 50% yang dapat mencapai usia 19 tahun.<sup>16</sup>

Umumnya kolestasis akan berkurang dengan bertambahnya usia, sehingga keluhan pruritus juga berkurang. Perbaikan tersebut mungkin diakibatkan terjadinya pematangan fungsi ekskresi hati sesudah melalui masa neonatus.<sup>1,7</sup>

Mengingat kompleksitas penyakitnya, orangtua perlu diberikan penjelasan menyeluruh mengenai

keadaan dan perjalanan penyakit anaknya. Konsultasi genetik dan pemeriksaan kromosom perlu dilakukan terutama bila orangtua ingin mempunyai anak lagi.

## Kesimpulan

Bayi dengan kolestasis intrahepatik terlebih lagi bila disertai dengan keterlibatan organ lain, kemungkinan SA perlu dipikirkan. Dengan diagnosis dan intervensi dini diharapkan komplikasi dapat dicegah, dikurangi atau ditunda. Dalam tatalaksananya, diperlukan keterlibatan berbagai disiplin ilmu subspecialis anak mengingat kelainannya mengenai berbagai sistem organ.

## Daftar Pustaka

1. Riely CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. Dalam: Suchy FJ, penyunting. *Liver disease in children*. Edisi ke-1. St. Louis: Mosby-Year Book inc; 1994. h. 445-51.
2. Mowat AP. Hepatitis and cholestasis in infancy: intrahepatic disorders. Dalam: Mowat AP, penyunting. *Liver disorders in childhood*. Edisi ke-3. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994. h. 69-73.
3. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:152-7.
4. Roberts EA. The jaundiced baby. Dalam: Kelly DA, penyunting. *Disease of the liver and biliary system in children*. Edisi ke-1. Oxford: Blackwell Science; 1999. h. 24-6.
5. Kennedy MS, Balistreri WF. Pediatric liver disease. Dalam: Friedman LS, Keeffe EB, penyunting. *Handbook of Liver disease*. Edisi ke-1. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. h. 319.
6. Loomes KM, Underkoffler LA, Morabito J, Gottlieb S, Piccoli DA, Spinner NB, et al. The expression of jagged1 in the developing mammalian heart correlates with cardiovascular disease in Alagille syndrome. *Human Molecular Genetics* 1999; 8:2443-9.
7. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:431-7.
8. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz IA, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29:822-9.
9. Wasserman D, Zemel BS, Mulberg AE, John HA, Emerick KM, Barden EM, et al. Growth, nutritional status, body composition, and energy expenditure in prepubertal children with Alagille syndrome. *J Pediatr* 1999; 134:172-7.
10. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106:330-7.
11. Purnamawati SP. Transplantasi hati pada anak. Dalam: Firmansyah A, Bisanto J, Nasar SS, Dwipurwanto PG, Oswari H, penyunting. *Dari kehidupan intrauterin sampai transplantasi organ*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak FKUI XLII; 22-23 Februari 1999; Jakarta. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999.
12. Spinner NB, Rand EB, Fortina P, Genin A, Taub R, Semeraro A, et al. Cytologically balanced t(2;20) in a two-generation family with Alagille syndrome: cytogenetic and molecular studies. *Am J Hum Genet* 1994; 55:238-43.
13. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human jagged1, which encodes a ligand for notch 1. *Nature Genetics* 1997; 16:243-51.
14. Louis AA, Eyken PV, Haber BA, Hicks C, Weinmaster G, Taub R, et al. Hepatic jagged1 expression studies. *Hepatology* 1999; 30:1269-75.
15. Onouchi Y, Kurahashi H, Tajiri H, Ida S, Okada S, Nakamura Y. Genetics alterations in the jag1 gene in Japanese patients with Alagille syndrome. *J Hum Genet* 1999; 44:235-9.
16. Hoffenberg EJ, Narkewics MR, Sondheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127:220-4.
17. Poley JR. Syndromes of neonatal cholestasis. Dalam: Gracey M, Burke V, penyunting. *Pediatric gastroenterology and hepatology*. Edisi ke-3. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. h. 584-8.
18. Purnamawati SP. Tatalaksana perdarahan saluran cerna. Dalam: Firmansyah A, Bisanto J, Nasar SS, Dwipurwanto PG, Oswari H, penyunting. *Dari kehidupan intrauterin sampai transplantasi organ*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak FKUI XLII; 22-23 Februari 1999; Jakarta. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999.
19. Silberbach M, Lashley D, Reller MD, Kinn WF, Terry A, Sunderland CO. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994; 127:695-9.
20. Soeroso S, Sastroebroto H. Defek septum atrium. Dalam: Sastroasmoro S, Madiyono B, penyunting. *Buku ajar kardiologi anak*. Edisi ke-1. Jakarta: Binarupa Aksara; 1994. h. 203-8.
21. Puklin JE, Riely CA, Simon RM, Cotlier E. Anterior segment and retinal pigmentary abnormalities in arteriohepatic dysplasia. *Ophthalmology* 1981; 88:337-47.
22. Bérard E, Saries J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, et al. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:121-4.
23. Martin SR, Garel L, Alvarez F. Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. *Arch Dis Child* 1996; 74:232-5.

24. Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK, Hahn JS, Johnston DC, Farrell K, et al. Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of vasculopathy. *Pediatrics* 1999;505-8.
25. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chapriat H, vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of notch 3 mutations in cadasil patients. *Lancet* 1997; 350:1511-5.
26. Nasar SS, Soepardi S, Aryono H. Dukungan nutrisi pada penyakit hati kronik. Dalam: Firmansyah A, Bisanto J, Nasar SS, Dwipurwanto PG, Oswari H, penyunting. Dari kehidupan intrauterin sampai transplantasi organ. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak FKUI XLII; 22-23 Februari 1999; Jakarta. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999.
27. Wiharta AS. Peran ursodeoksikolat pada pengobatan kolestasis medik. Dalam: Wiharta AS, Zulkarnain Z, Purnamawati SP, penyunting. *Hepatology anak masa kini*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak FKUI XXVII; 6-7 Nopember 1992; Jakarta. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1992.
28. Ramirez RO, Sokol RJ. Medical management of cholestasis. Dalam: Suchy FJ, penyunting. *Liver disease in children*. Edisi ke-1. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1994. h. 356-76.
29. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:442-7.