

## CASE REPORT

# Manifestasi Okuli dan Keberhasilan Tatalaksana Metastase Neuroblastoma pada Anak

**Hardian Wicaksono, Lely Retno Wulandari**

Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

*E-mail: hardianwicaksono@gmail.com*

## ABSTRAK

**Tujuan** : Melaporkan kasus manifestasi okuli metastase neuroblastoma pada anak dan tatalaksananya.

**Metode** : Sebuah laporan kasus pasien dengan diagnosa proptosis bilateral oleh karena metastase neuroblastoma dengan komplikasi ulkus kornea.

**Presentasi Kasus** : Seorang anak laki-laki berumur 2 tahun dikonsulkan pada Departemen Oftalmologi dengan kedua bola mata yang menonjol, kemerahan dan keputihan. Dilakukan anamnesa, pemeriksaan umum dan oftalmologi dan juga radiologis (CT Scan dan MRI). Pemeriksaan segmen anterior kedua mata didapatkan ekimosis palpebra, proptosis bilateral, kemosis konjungtiva dan defek epitel kornea dengan defek stroma hanya pada mata kanan. Diagnosa proptosis bilateral oleh karena metastase neuroblastoma dengan komplikasi ulkus kornea ditegakkan. Diberikan antibiotik topikal (Moxifloxacin tetes mata dan Kloramfenikol salep mata), transplantasi membran amnion, air mata buatan, karbonik anhidrase inhibitor (Acetazolamide). Protokol kemoterapi sistemik neuroblastoma (Vincristine, Cyclophosphamid, Cisplatin and Etoposide) juga diberikan oleh dokter anak. Didapatkan perbaikan dengan epitelialisasi total kornea, perbaikan inflamasi kornea dan hilangnya proptosis pada kedua mata.

**Kesimpulan** : Manifestasi okuli pada pasien ini adalah proptosis bilateral berat, ekimosis palpebra, kemosis konjungtiva, defek epitel dan stroma kornea serta ulkus kornea. Tatalaksana holistik dari Departemen Oftalmologi and Pediatri dengan pertimbangan terapi yang tepat dapat memberikan perbaikan klinis dan menjaga penglihatan.

**Kata kunci**: neuroblastoma, metastase, manifestasi okuli, manajemen, keganasan pada anak.

### ABSTRACT

**Purpose :** *To report ocular manifestations of childhood metastatic neuroblastoma and it's management.*

**Methods :** *A case report of patient diagnosed with bilateral proptosis caused by metastatic neuroblastoma with complication corneal ulcer.*

**Case presentation :** *A 2 years boy had been consulted to Ophthalmology Department with eyeball protrusion, redness and whitish of his both eyes. The careful history taking, general and ophthalmology examination and also radiologic examination (CT Scan and MRI) were performed. Anterior segment examination of both eyes revealed palpebral ecchymosis, bilateral proptosis, conjunctival chemosis and corneal epithelial defect with corneal stromal defect only on right eye. Diagnosis of bilateral proptosis caused by metastatic neuroblastoma with complication corneal ulcer were established. Topical antibiotic (Moxifloxacin eye drop and Chloramphenicol eye drop), amniotic membrane transplantation, artificial tears, systemic carbonic anhydrase inhibitor (Acetazolamide) were given. Systemic chemotherapy neuroblastoma protocols (Vincristine, Cyclophosphamid, Cisplatin and Etoposide) were also given by pediatrician. Resolution was noted by total corneal epithelialization, reduction of corneal inflammation and complete resolution of proptosis.*

**Conclusion :** *Ocular manifestation of this patient were severe bilateral proptosis, palpebral ecchymosis, conjunctival chemosis, corneal epithelial defect and corneal ulcer. Holistic treatment from Ophthalmology Department and Pediatric Department with consideration of appropriate treatment can give clinical improvement and preserve vision.*

**Keyword :** *neuroblastoma, metastatic, ocular manifestation, management, childhood malignancy.*

Neuroblastoma merupakan tumor terbanyak pada anak yang dapat secara klinis berdampak pada mata dan orbita. Tumor primer biasanya muncul di kelenjar adrenal atau sepanjang jalur simpatis di abdomen. 70 % pasien dengan neuroblastoma pertama kali terdiagnosa saat sudah terjadi metastase dan pada anak sering terdiagnosa pertama kali saat mengenai mata dan orbita. Metastase neuroblastoma merupakan metastase tersering pada orbita dan rata-rata didiagnosa pada umur 2 tahun.<sup>1,2,3</sup>

Neuroblastoma pada mata secara klinis tampak berupa periorbital hematoma, ekimosis palpebra (*panda bear eyes* atau *raccoon eyes*) dan proptosis. Manifestasi lainnya pada mata adalah *Horner's syndrome*, anisokoria, strabismus konvergen, atrofi atau papill edema saraf optik. Karena bola mata terjadi proptosis dan terekspose, dapat terjadi akibat pada permukaan mata mulai dari mata kering hingga terjadinya infeksi dan inflamasi yang lebih berat dan mengancam penglihatan seperti ulkus kornea.<sup>4,5</sup>

Pada laporan kasus ini akan dipaparkan kasus proptosis oleh karena metastase neuroblastoma pada anak.

Tujuan dari pembuatan laporan kasus ini adalah untuk dapat memahami manifestasi metastase neuroblastoma pada mata dan manajemennya pada anak.

### PRESENTASI KASUS

Pada tanggal 1 Nopember 2017 dikonsulkan pasien kepada Departemen Ilmu Kesehatan Mata dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak, laki-laki berumur 2 tahun dengan okuli kanan dan kiri suspek retinoblastoma yang akan direncanakan kemoterapi. Orang tua pasien mengeluhkan kedua mata terlihat menonjol sejak kurang lebih sejak 2 minggu yang lalu serta kelopak mata tidak bisa menutup. Mata kanan lebih terlihat menonjol daripada mata kiri. Makin lama penonjolan makin bertambah dan muncul putih-putih di mata kanan dan kemudian di mata kiri. Kelopak mata kanan juga terlihat sedikit merah gelap dan juga terjadi kemudian pada kelopak mata kiri. Mata kanan dan kiri merah, berair, dan terdapat kotoran. Saat anak menangis, muncul darah keluar dari tepi kelopak mata tetapi darah berhenti ketika tidak menangis. Orang tua juga

mengeluhkan anak yang rewel. Riwayat trauma dan penyakit mata sebelumnya disangkal. Pasien ini merupakan anak angkat. Orang tua pasien tidak mengetahui riwayat kelahiran dan kehamilan serta riwayat penyakit pada keluarga.

Pada awal pemeriksaan, tajam penglihatan pasien sulit dievaluasi dikarenakan pasien yang tidak kooperatif. Didapatkan darah merembes dari tepi fisura palpebra. Kelopak kedua mata didapatkan ekimosis, edema, hematom dan lagofthalmus. Injeksi konjungtiva, perikornea dan kemosis didapatkan pada mata kanan dan kiri. Kornea pada mata kanan dan kiri nampak keruh dan didapati defek epitel kornea. Pada mata kanan juga didapatkan defek stroma kornea. Bilik mata depan mata kanan dan kiri tidak dijumpai hipopion dan detil lainnya sulit dievaluasi. Iris, pupil dan lensa mata kanan dan kiri sulit dievaluasi (Gambar 1). Tekanan intra okuli kedua mata kesan normal plus 1 palpasi. Gerak bola mata pasien sulit dievaluasi. Pemeriksaan eksoftalmometer Hertel diperoleh basis 80 mm dengan protrusion mata kanan 19 mm dan kiri 15 mm. Keadaan segmen posterior sulit dievaluasi.



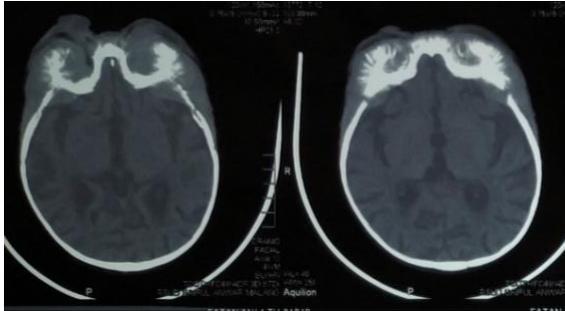
**Gambar 1.** Segmen Anterior pada tanggal 1 dan 7 Nopember 2017. Tampak mata kanan dan kiri proptosis, kemosis konjungtiva, ekimosis, defek epitel kornea dan mata kanan juga terdapat defek stroma kornea.

Dari pemeriksaan yang telah dilakukan, pasien didiagnosa kerja dengan okuli dekstra dan sinistra (ODS) proptosis oleh karena suspek tumor retrobulbar dan ODS ulkus kornea. Pasien diberikan terapi dan tindakan berupa perawatan luka, Moxifloxacin tetes mata (TM) 6 x 1 ODS, air mata buatan TM 6 x 1 ODS, Kloramfenikol salep mata (SM) 4 x 1 ODS, Acetazolamid 2 x 30 mg, Kalium 1 x 10mg, Metil Prednisolon 2 x 4 mg, Timolol 0,25 % TM 2 x 1 ODS dan kedua mata ditutup dengan kassa steril basah. Pasien juga direncanakan pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan *CT Scan* kepala dan orbita dengan dan tanpa kontras.

Departemen Ilmu Kesehatan Anak diberikan terapi oksigen, injeksi Ceftriaxon 2 x 600 mg (100 mg/kg/hari) dan Gentamycin 1 x 60 mg (5mg/kg/hari), vitamin B kompleks 1 x 1 tablet, vitamin C 1 x 1mm mg, vitamin E 1x 100 unit, parasetamol 4 x 120 mg dan asam folat 1 x 1 tablet. Pasien juga dikonsulkan ke Departemen Bedah Saraf dan menyarankan untuk pemeriksaan *CT Scan* kepala. Pasien terus di rawat bersama dan terus melakukan evaluasi dengan rencana tatalaksana yang masih sama dengan hari sebelumnya.

Pada satu minggu kemudian, tanggal 7 Nopember 2017 defek kornea makin memburuk seiring dengan memberatnya proptosis. Hasil dari periksaan *CT Scan* kepala adalah lesi litik disertai *aggressive periosteal reaction type sunburst* dan *soft tissue mass* disekitarnya pada tulang frontal kanan kiri, tulang maksilofasial kanan kiri, tulang temporal kanan kiri, tulang mandibular kanan kiri, tulang sfenoid kanan kiri, tulang parietal kanan kiri dan tulang oksipital kanan kiri, lesi litik pada tulang wajah dan kranial ini merupakan suspek metastase neuroblastoma pada tulang wajah dan kranial serta *brain atrophy* (Gambar 2). Berdasarkan pemeriksaan pasien kami diagnosa dengan ODS proptosis oleh karena suspek metastase neuroblastoma pada tulang wajah dan tulang kranial dan ODS ulkus kornea. Terapi yang diberikan sama dengan yang

ada sebelumnya, sedangkan terapi dan tatalaksana definitif tumor sesuai dengan indikasi dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak.



**Gambar 2.** Hasil pemeriksaan CT Scan Kepala tanggal 7 Nopember 2017. Terlihat lesi litik disertai *aggressive periosteal reaction type sunburst* dan *soft tissue mass*.

Pada seminggu berikutnya tanggal 14 Nopember 2017 keadaan protrusi bola mata makin memberat. Pemeriksaan eksoftalmometer Hertel diperoleh base 80 mm dengan protrusi mata kanan 20 mm dan kiri 16 mm. Pasien dilakukan pemasangan *amniotic membrane transplantation (AMT)* dengan anestesi lokal pada mata kanan. Sedangkan terapi lain yang diberikan sama dengan yang ada sebelumnya. Departemen Ilmu Kesehatan Anak memberikan rencana kemoterapi intravena dengan protokol OPEC neuroblastoma yang terdiri dari Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 600mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, dan Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> tiap 3minggu dalam 8 seri disertai rencana pemeriksaan *CT Scan* ulang 1 bulan setelah pemberian protokol terakhir.

Pasien datang kembali 2 minggu kemudian pada tanggal 4 Desember 2017 untuk persiapan pemberian kemoterapi yang ke-2. Pada pemeriksaan tidak didapati darah merembes dari tepi palpebra. Tajam penglihatan yang bisa diperiksa yaitu mata kanan refleks mengedip tidak dapat dinilai dan mata kiri terdapat refleks mengedip. Palpebra kedua mata masih didapatkan ekimosis, edema dan hematoma yang sudah banyak berkurang. Injeksi konjungtiva dan

injeksi perikornea didapatkan pada mata kanan dan kiri. Kornea pada mata kanan dan kiri masih nampak keruh dan didapati defek epitel kornea. Pada kornea mata kanan didapatkan AMT yang terabsorpsi, sedangkan defek epitel pada mata kiri berkurang. Tekanan intra okuli ODS teraba normal. Pemeriksaan eksoftalmometer Hertel diperoleh base 80 mm dengan protrusi mata kanan 18 mm dan kiri 14 mm (proptosis berkurang) (Gambar 3).



**Gambar 3.** Segmen anterior pada tanggal 4 Desember 2017. Segmen anterior yang mengalami perbaikan.

Pemberian tetes mata Timolol dihentikan. Sedangkan terapi lain yang diberikan sama dengan yang ada sebelumnya. Pasien mendapatkan kemoterapi yang ke-2 sesuai protokol yang telah direncanakan yang sebelumnya telah diperiksa laboratorium darah (darah lengkap, elektrolit serum, faal fungsi hati, faal fungsi ginjal, albumin, asam urat dan gula darah).

Pada dua minggu berikutnya tanggal 29 Desember 2017 pasien datang kembali untuk mendapatkan kemoterapi yang ke-3 dan seterusnya setiap dua minggu pasien datang untuk diberikan kemoterapi yang telah direncanakan. Keluhan pasien makin berkurang dari waktu ke waktu kedatangan. Pasien tidak terlalu rewel, bengkak mata, mata merah dan nerocoh makin berkurang. Didapatkan hasil pemeriksaan tajam penglihatan yang bisa diperiksa yaitu mata kanan refleks mengedip kesan (-) dan mata kiri (+). Tekanan intra okuli ODS normal palpasi. Pada bulan Januari 2018 pasien dapat mengikuti obyek secara binokuler sedangkan refleks mengedip mata kanan(-).

Edema dan hematom palpebral, ekimosis, injeksi konjungtiva, injeksi perikornea, kemosis konjungtiva semakin banyak berkurang hingga menghilang. Defek epitel kornea mata kanan minimal sedangkan defek epitel pada mata kiri tidak didapatkan dan pada bulan berikutnya menghilang. Terdapat perbaikan yang signifikan pada segmen anterior dari akhir bulan Desember 2017 hingga Maret 2018 (Gambar 4). Tekanan intraokuli ODS dalam batas normal palpasi. Keadaan segmen posterior masih sulit dievaluasi dikarenakan kondisi kornea yang keruh. Pemeriksaan USG dilakukan dengan hasil tidak ditemukan kekeruhan vitreous, *continuous line*, maupun massa pada segmen posterior ODS. Pasien tetap diberikan terapi yang sama dan diberikan edukasi untuk tetap memberikan pengobatan dan juga higienisitas supaya terjaga dari infeksi mata berulang. Pemberian antibiotik topikal dihentikan setelah memastikan tidak ada tanda-tanda infeksi dan defek/erosi epitel kornea (8 Maret 2018). Oleh karena tekanan ontra okuli dalam batas normal palpasi sejak 4 Desember 2017 terapi penurunan tekanan intra okuli dihentikan.



**Gambar 4.** Segmen anterior pada tanggal 29 Desember 2017 (a), 19 Januari (b), dan 8 Maret (c) 2018. Tampak perbaikan yang signifikan pada segmen anterior dari waktu ke waktu.

Pada tanggal 28 Januari 2018 pasien dikonsulkan kepada Divisi Refraksi dan Low Vision untuk tatalaksana dan rehabilitasi visus. Pada pemeriksaan hari itu Divisi Refraksi dan Low Vision mendapatkan anak berumur 3,5 tahun dengan visual skill yang terdiri dari *attention (+)*, *scanning (+)*, *fix and follow (+)*, *tracing (+)* dan *tracking (+)*. Tajam penglihatan jarak jauh mata kiri dengan *Ball Test* dapat melihat obyek bola merah berdiameter 1 cm pada jarak 2 meter yang jika dikonversi didapati tajam penglihatan 6/41. Sedangkan tajam penglihatan mata kanan tidak terdapat reflex mengedip dan tidak dapat mengikuti obyek. Tajam penglihatan jarak dekat belum dapat diperiksa oleh karena pasien yang kelelahan dan tidak kooperatif. Segmen anterior ODS tidak ditemukan edema dan hematom palpebra, ekimosis, injeksi konjungtiva, injeksi perikornea, kemosis konjungtiva. ODS defek epitel kornea tidak ditemukan hanya terdapat lekoma kornea. Funduskopi ODS sulit dilakukan sedangkan USG segmen posterior dalam batas normal.

Kesimpulan dari Divisi Refraksi dan Low Vision saat itu ditemukan pasien dengan ODS *Low Vision* dan lekoma oleh karena keratitis eksposur oleh karena proptosis dengan perbaikan oleh karena metastase neuroblastoma dan lagoftalmus dengan saran akan dilakukan evaluasi ulang lanjutan koreksi penglihatan jauh dan pemeriksaan tajam penglihatan jarak dekat beserta koreksinya.

## DISKUSI

Telah disebutkan dalam literatur bahwa neuroblastoma merupakan tumor primer yang terjadi metastase ke area orbita. Pada pasien ini tumor primer neuroblastoma terjadi metastase dan reaksi agresif hingga dinding orbita menyebabkan proses desak ruang pada bola mata. Terjadi bilateral proptosis dengan pengukuran Hertel eksoftalmometer 19 mm pada mata kanan

dan 15 mm pada mata kiri (10 mm dan 6 mm pada bacaan radiologis) yang secara normal pada anak kurang dari 3 tahun kurang dari 13,2 mm. Kecurigaan pada keganasan retinoblastoma dapat disingkirkan karena tidak ditemukan massa intraokuli. Metastase yang mengenai orbita terdapat tanda klinis khas yaitu proptosis baik unilateral maupun bilateral dan juga ekimosis palpebra.<sup>1,6,7,8</sup>

Pasien ini terjadi ulkus kornea di kedua matanya oleh karena kornea yang terekspos akibat lagofthalmus sehingga menyebabkan terjadinya evaporasi lapisan air mata dan permukaan yang mengering. Awalnya terjadi erosi epitel mikro yang kemudian terjadi defek dan ulserasi. Kondisi ini harus diberikan lubrikasi pada kornea dan juga antibiotik topikal.<sup>5</sup>

Terapi antibiotik spektrum luas topikal, air mata buatan dan kortikosteroid dan juga pemasangan AMT diberikan untuk mengatasi infeksi dan inflamasi serta mempercepat epitelialisasi permukaan kornea. Penurun tekanan intra okuli juga diberikan untuk mengurangi resiko peningkatan tekanan intra okuli. Untuk menangani tumornya, terapi mengikuti Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan telah diberikan protokol kemoterapi neuroblastoma.<sup>9</sup>

Hasil kemoterapi tampak sejak setelah pemberian kemoterapi pertama. Terdapat beberapa perbaikan tanda klinis pasien. Proptosis banyak berkurang dapat dilihat dari pemeriksaan eksoftalmometer, protrusi berkurang menjadi 18 mm pada mata kanan dan 14 mm pada mata kiri. Kondisi kornea juga mengalami perbaikan dengan berkurangnya tanda infeksi dan inflamasi dan proses epitelialisasi kornea. Tajam penglihatan yang bisa dievaluasi yaitu pada mata kanan kesan tidak ada refleks mengedip dan mata kiri terdapat refleks mengedip. Namun tajam penglihatan yang bisa diperiksa saat itu mata kanan tidak bisa mengikuti obyek dan mata kiri dapat mengikuti obyek pada jarak 50 cm. Dari sini terdapat kemungkinan pada mata kanan selain karena kekeruhan

kornea tapi bisa akibat gangguan pada saraf optik oleh karena desakan metastase tumor. Sedangkan pada mata kiri, Gangguan tajam penglihatan dapat oleh karena kekeruhan pada kornea. Kekeruhan kornea dapat terjadi karena inflamasi dan defek epitel dan stroma yang timbul sebelumnya dan setelah terjadi epitelialisasi masih terdapat sikatrik.

Kebutaan oleh karena kasus metastase neuroblastoma dapat terjadi meskipun jarang. Akan tetapi bagaimanapun juga kebutaan merupakan salah satu resiko dari metastase neuroblastoma ke orbita. Efek massa yang sampai menimbulkan proptosis bola mata dapat berakibat juga pada penekanan saraf optik. Terdapat juga sebuah laporan otopsi pada pasien metastase neuroblastoma, ditemukan invasi mikro metastase langsung neuroblastoma pada saraf optik.<sup>3</sup>

## KESIMPULAN

Manifestasi okuli pada metastase neuroblastoma pada anak dapat berupa proptosis bilateral, palpebral ekimosis, kemosis konjungtiva, defek epitel-stroma kornea dan ulkus kornea. Sangat penting untuk menangani segala akibat pada mata yang ditimbulkan oleh proses metastases ini selain penanganan utama dari proses tumornya. Penatalaksanaan secara holistik dari Departemen Ilmu Kesehatan Mata dan Ilmu Kesehatan Anak dengan pertimbangan terapi yang tepat akan dapat mengurangi akibat buruk gangguan penglihatan seperti perbaikan klinis yang nyata pada segmen anterior.

## REFERENSI

1. Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. Pediatric Orbit Tumors And Tumorlike Lesions: Neuroepithelial Lesions of The Ocular Globe And Optic Nerve. *Radiographics*. 2007 Jul;27(4):1159-86.
2. D'Ambrosio N, Lyo JK, Young RJ, Haque SS, Karimi S. *Imaging of Metastatic CNS*

- Neuroblastoma. American Journal of Roentgenology. 2010 May;194(5):1223-9.
3. Rao AA, Naheedy JH, Chen JY, Robbins SL, Ramkumar HL. A Clinical Update and Radiologic Review of Pediatric Orbital and Ocular Tumors. Journal of oncology. 2013;2013.
  4. Belgaumi AF, Kauffman WM, Jenkins JJ, Cordoba J, Bowman LC, Santana VM, Furman WL. Blindness in Children With Neuroblastoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997 Nov 15;80(10):1997-2004.
  5. Trief D, Colby K. Corneal Diseases in Children: Ocular Surface Diseases. In Corneal Diseases in Children 2017 (pp. 51-68). Springer, Cham.
  6. Dijkstal JM, Bothun ED, Harrison AR, Lee MS. Normal Exophthalmometry Measurements in A United States Pediatric Population. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2012 Jan 1;28(1):54-6.
  7. Traunecker H, Hallet A. A Review And Update On Neuroblastoma, Elsevier, 2011, 103-8
  8. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science course. Section 6: Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2017-2018. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology; 2017.
  9. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic Membrane: From Structure And Functions To Clinical Applications. Cell and tissue research. 2012 Aug 1;349(2):447-58.