



Holoprosensefali Alobar

Biddulth,* Sawitri Darmiati, RM Setyo Handriyastuti,* ** ***

*PPDS I Radiologi, **Staf SMF/Bagian Radiologi, ***Staf SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Holoprosensefali adalah anomali struktur parenkim otak berupa kegagalan pemisahan komplit otak depan, akibat kegagalan pemisahan prosensefalon dalam tahap perkembangan otak. Holoprosensefali ditemukan pada 1 dari 250 fetus, dan 1 dalam 16.000 kelahiran hidup. Kebanyakan fetus akan meninggal, dan yang lahir hidup umumnya tidak lebih dari 1 tahun. **Laporan kasus:** Seorang anak perempuan, berusia 1 tahun datang dengan keadaan gizi buruk sejak 2 bulan. Saat lahir pasien menderita bibir sumbing, yang dioperasi pada usia 7 bulan. Sejak dalam kandungan, pasien telah didiagnosis memiliki kelainan kongenital celah langit-langit dan bibir. Hasil pemeriksaan MRI kepala sesuai gambaran holoprosensefali alobar.

Kata kunci: Fetus, holoprosensefali, kelainan kongenital, MRI, prognosis

ABSTRACT

Holoprosencephaly is congenital brain anomaly caused by complete failure of the forebrain cleavage, as a result of the failure of the separation prosencephalon in the stage of brain development. It is found 1 in 250 fetus and 1 in 16.000 live birth. Most of them died within 1 year of life. **Case report:** A one-year old female child came with marasmus since 2 month ago. She had labiopalatoschizis, which was operated at 7 months. Brain MR findings consistent with alobar holoprosencephaly. **Biddulth, Sawitri Darmiati, RM Setyo Handriyastuti. Alobar Holoprosencephaly - case report**

Keywords: Congenital abnormality, fetus, holoprosencephaly, MRI, prognosis.

PENDAHULUAN

Holoprosensefali pertama kali ditemukan oleh *Rudius*¹ pada tahun 1588. Holoprosensefali diambil dari kata "*holo*" yang berarti keseluruhan, dan "*procencephaly*", yang berarti prosensefalon. Holoprosensefali adalah anomali struktur parenkim otak berupa kegagalan pemisahan komplit otak depan.^{1,2} Holoprosensefali ditemukan pada 1 dari 250 fetus, dan 1 dalam 16.000 kelahiran hidup. Kebanyakan kasus akan meninggal, yang lahir hidup umumnya tidak lebih dari 1 tahun.²

Perkembangan abnormal otak dapat menyebabkan displasia atau malformasi parenkim otak. Hal ini sering ditemukan pada anak dengan perkembangan terlambat, retardasi mental, atau epilepsi. Pada anak dengan kelainan wajah sering ditemukan abnormalitas parenkim otak, sesuai dengan *DeMyer, et al: The face predicts the brain.*^{1,3,4,5}

Radiologi berperan penting membantu diagnosis lebih dini kelainan perkembangan otak dengan teknik non-invasif, melalui

skrining pre-natal dengan modalitas *imaging* sonografi atau *fetal magnetic resonance imaging*, agar dapat dilakukan tatalaksana lebih awal, guna menurunkan morbiditas.

LAPORAN KASUS

Seorang anak perempuan, usia 1 tahun datang dengan keadaan gizi buruk sejak 2 bulan. Saat lahir pasien menderita bibir sumbing, yang kemudian dioperasi pada usia 7 bulan. Setelah operasi, pasien dapat minum dengan botol (6-7 x 250 mL) dan bubur 2x1 sendok. Pasien dibawa keluarganya pulang ke Papua. Pasien rutin kontrol ke dokter spesialis anak, dan sehari – hari pasien diberi minum susu.

Sejak dalam kandungan, pasien telah didiagnosis memiliki kelainan kongenital berupa celah langit-langit dan bibir. Holoprosensefali ini juga pernah didiagnosis sebelumnya melalui USG di Rumah Sakit di Papua. Saat ini pasien tidak mengalami demam ataupun batuk. Napas sesak (-), tidak tersedak. Asupan makanan melalui *nasogastric tube*. Ketika hamil, ibu pasien

mengaku pernah minum jamu-jamuan, saat itu tidak mengetahui sedang hamil. Pasien mempunyai riwayat kejang saat demam tinggi. Pasien juga sering batuk-pilek dengan lendir cukup banyak. Tidak ada riwayat sakit serupa dalam keluarga pasien.

Pasien lahir dengan seksio sesaria, ditolong dokter. Berat badan saat lahir 2900 gram dengan panjang badan 44 cm. Saat lahir langsung menangis. Riwayat imunisasi dasar lengkap. Riwayat tumbuh kembang bisa melakukan senyum sosial, namun saat ini belum bisa tengkurap.

Pada pemeriksaan didapatkan kesadaran kompos mentis, nadi 100 x/menit isi cukup dan reguler, suhu 37,7° C, RR 53 x/menit reguler, panjang badan 62 cm, berat badan 4,98 kg. BB/U :4,9/1=44%; TB/U: 62/81=76,5%; BB/TB: 4,9/66=74,2%. Pada mata tampak jarak orbita kanan-kiri mendekat. KGB di leher teraba multipel +/- 3-5 mm, *mobile*, tanda radang (-).



Pemeriksaan laboratorium mendapatkan leukosit 17.500 sel/mm³, ureum: 137 mg/dL, dan SGPT: 78 U/L. Data laboratorium lainnya dalam batas normal. Pada pemeriksaan USG ginjal tidak tampak kelainan. Pada pemeriksaan radiografi konvensional toraks AP/ lateral, hasilnya: Sesuai gambaran pneumonia aspirasi, *cor* dalam batas normal (Gambar 1).

Pada pemeriksaan MRI kepala, potongan aksial T1-T2WI-FLAIR, sagital T1W dan koronal T2WI, aksial DWI-ADC, didapatkan kesan: Sesuai gambaran *alobar holoprosencephaly* (Gambar 2).

Diagnosis adalah gizi buruk marasmik, holoprosensefali dengan *facial cleft* tersier pasca-labioplasti, batuk kronik berulang dan tersangka GERD. Pasien selanjutnya mendapat terapi diet cair 8 x 120 mL/ NGT, asam folat 1 x 1 tablet, kotrimoksazol tablet 2 x 10 mg, *lactulax* 2 x 2,5 mL, ranitidin 3 x 15 mg p.o, dan parasetamol tablet 3 x 250 mg bila perlu.

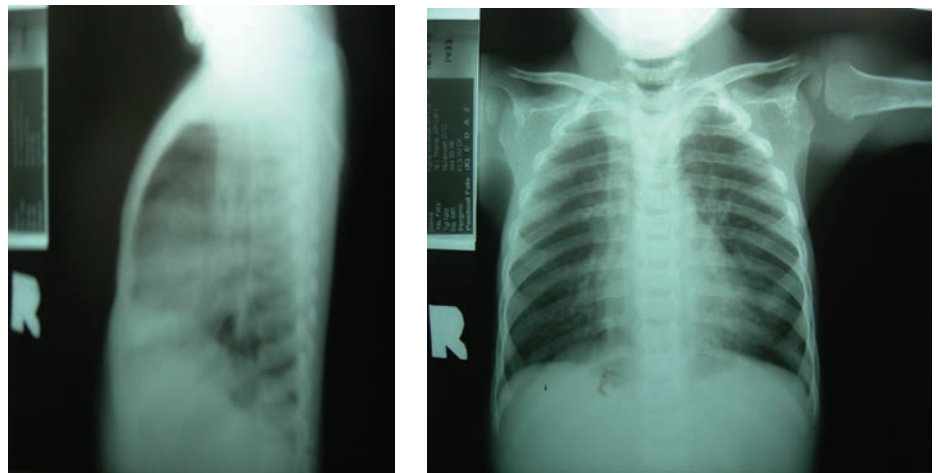
TINJAUAN PUSTAKA

Insidens holoprosensefali adalah 1 dalam 13.000-16.000 kelahiran hidup. Beberapa kasus bersifat sporadik, laki-laki sama banyaknya dengan perempuan.^{1,3}

Holoprosensefali terjadi akibat kegagalan pemisahan prosensefalon dalam tahap perkembangan otak. Pada perkembangan otak, induksi ventral terjadi pada minggu ke-5 sampai dengan minggu ke-10 kehamilan.^{1,2} Holoprosensefali dapat disebabkan oleh faktor teratogen ataupun faktor genetik yang berhubungan dengan kelainan kromosom, khususnya trisomi 13 (sindrom *Patau*), trisomi 15, trisomi 17, trisomi 18 (sindrom *Edward*), dan triploidi. Beberapa faktor penyebab lain antara lain riwayat ibu menderita diabetes, toksoplasmosis, rubella, sifilis, dan *fetal alcohol syndrome*. Holoprosensefali terbanyak ditemukan pada sindrom anomali kongenital (*Smith-Lemli-Opitz and Pallister-Hall syndrome*). Empat puluh lima persen kasus lainnya ditemukan pada abnormalitas sitogenetik.^{1,4}

Secara garis besar, DeMyer, *et al*,¹ membagi variasi kelainan ini menjadi 3 subkategori berdasarkan beratnya kegagalan pemisahan prosensefalon, yaitu:

1. Alobar holoprosensefali,
2. Semilobar holoprosensefali, dan



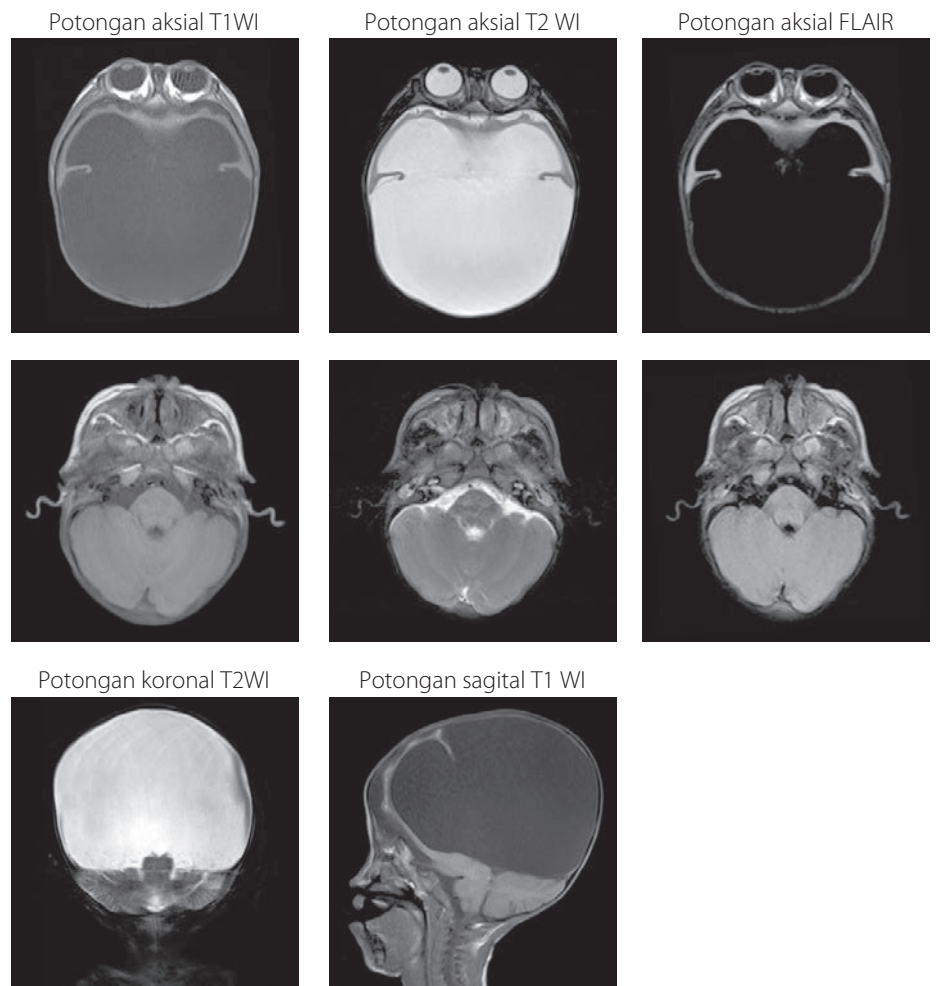
Gambar 1. Hasil rontsen toraks

3. Lobar holoprosensefali.

"The face predicts the brain",¹ pada holoprosensefali, kelainan wajah ditemukan pada 24 dari 27 kasus alobar, dan 14 kasus dari 24 kasus semilobar holoprosensefali. Kelainan

tersebut sudah dapat dideteksi melalui sonografi prenatal.

Kondisi kelainan wajah yang paling berat pada holoprosensefali adalah *cyclopia*, satu atau kedua orbita mata terletak berdekatan serta



Gambar 2. Hasil MRI kepala



terdapat *proboscis* kecil di atas orbita.^{1,8}



Gambar 3. *Cyclopia* pada pasien alobar holoprosensefali.⁹

Deformitas wajah lain yang dapat ditemukan, antara lain:

- **Ethmocephaly**, ditemukan satu *nostril* atau dua *nostril* di bawah orbita.¹



Gambar 4. *Ethmocephaly* pada pasien alobar holoprosensefali.⁹

- **Cebocephaly**, berupa hidung yang rata dengan satu atau sepasang *nostril* di antara 2 orbita, seperti kera.¹



Gambar 5. *Cebocephaly* pada pasien alobar holoprosensefali.⁹

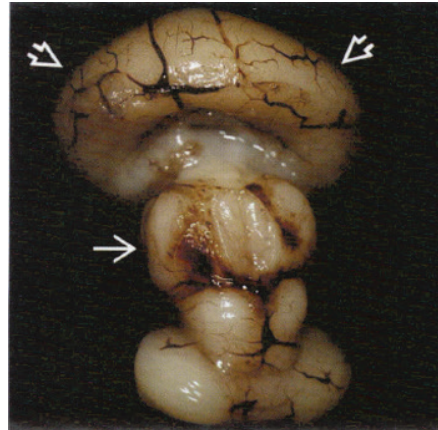
- Dapat pula ditemukan hipotelorisme dan deformitas pada palatum dan maksila, serta celah pada bibir.¹



Gambar 6. Deformitas palatum dan maksila serta celah pada bibir.⁹

Holoprosensefali alobar merupakan bentuk yang paling berat akibat kegagalan pemisahan komplit prosensefalon. Diagnosis sudah dapat ditegakkan antenatal dengan modalitas sonografi atau MRI.¹ Pada tipe ini, ditemukan parenkim otak yang kecil, tanpa adanya fisura interhemisfer, berbentuk seperti *pancake* atau

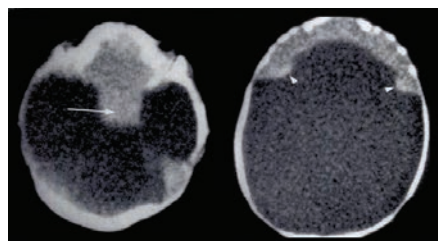
sepatu kuda. Beberapa struktur otak seperti septum pelusidum, korpus kalosum, ventrikel III, *falx cerebri*, dan struktur olfaktorik tidak terbentuk.



Gambar 7. Patologi parenkim otak, memperlihatkan serebrum yang kecil, disertai tidak terbentuknya fisura interhemisfer. Basal ganglia kecil dan sulit dibedakan dengan otak tengah.¹⁰

Hanya terdapat sebuah ventrikel dengan struktur seperti bulan sabit dan berbentuk seperti kista di bagian dorsal. Talamus dan basal ganglia menyatu. Terdapat beberapa pembuluh darah kecil yang memberi aliran darah, berasal dari arteri karotis interna dan arteri basilaris. Terbentuk satu buah arteri serebri azigos anterior apabila arteri serebri anterior terbentuk. Sinus sagitalis superior biasanya rudimenter atau tidak terbentuk.¹

MRI memperlihatkan parenkim yang tidak berlobus, dengan satu buah ventrikel. Tidak ditemukan adanya fisura interhemisfer, *falx cerebri*, septum pelusidum, ataupun korpus kalosum. Talamus bersatu membentuk seperti sebuah massa di garis tengah.³



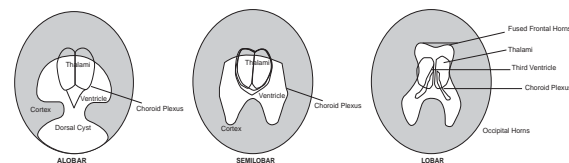
Alobar holoprosencephaly Nonsequential transverse CT scans reveal a monoventricle with anteriorly fused thalamic (arrow). There is absence of the interhemispheric fissure, third ventricle and corpus callosum. A crescent shaped anterior cerebral mantle represents the undivided prosencephalon, the posterior margin of which cannot be identified on the CT scan. The monoventricle is distorted by a large compression dorsal cyst, the anterior border of which is approximated by

the hippocampal fornix (arrowheads).

Gambar 8. Potongan aksial tomografi komputer memperlihatkan monoventrikel dengan talamus menyatu.¹¹

Pada sonografi antenatal pada trimester 1, koroid normal terlihat seperti gambaran "butterfly wings". Pada holoprosensefali, tidak ditemukan struktur koroid. Pada trimester 2 dan 3, umumnya ditemukan gambaran monoventrikel, dan talamus menyatu, tidak ditemukan struktur *midline* (*falx* dan septum pelusidum), ditemukan kantung di dorsal yang berhubungan dengan monoventrikel. Struktur otak yang terbentuk dapat menyerupai gambaran *pancake*, cangkir, atau bola. Kalvaria terisi cairan dan ditemukan kelainan wajah fetus (*proboscis*, *cyclopia*, *ethmocephaly*, hipotelorisme, celah bibir dan palatum).^{12,13}

Skema gambaran sonografi antenatal tiga jenis holoprosensefali terlihat pada **Gambar 7**.⁸

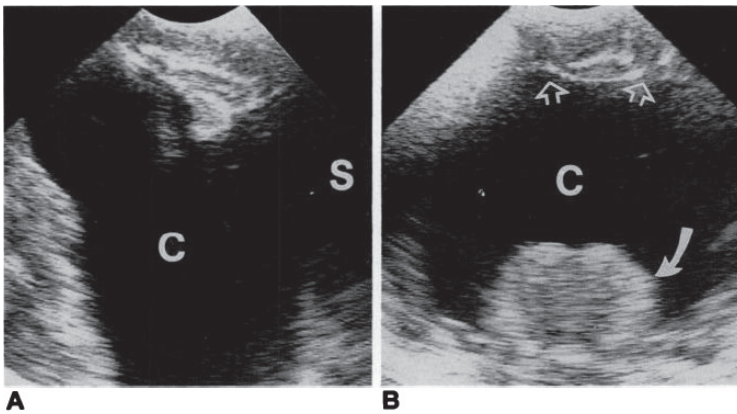


Gambar 9. Skema *imaging* sonografi ketiga jenis holoprosensefali.¹⁰

Tatalaksana holoprosensefali bervariasi tergantung malformasi parenkim otak dan anomali lain yang ditemukan. Penanganan sebaiknya multidisiplin dan dalam bentuk tim. Penatalaksanaan multidisiplin antara lain:¹⁴

- Terapi sulih hormon pada anak dengan disfungsi kelenjar pituitari
- Obat-obat anti-epilepsi dapat menurunkan frekuensi dan intensitas kejang.
- Pemasangan *nasogastric tube* untuk pemberian nutrisi
- Jika terdapat celah bibir dan langit-langit, diperlukan reparasi bedah sedini mungkin, atau dengan *nipples, cups, and parental training*.
- Jika dengan hidrosefalus, dilakukan pemasangan *ventriculo-peritoneal shunt (VP-Shunt)*
- Terapi suportif dan konseling orangtua menjadi aspek utama.

Dalam perkembangannya perlu diperhatikan status gizi, dengan mengukur dan mengevaluasi tinggi badan, berat badan,



Gambar 10. Gambaran sonografi alobar holoprosensefali memperlihatkan monoventrikel..Potongan sagital (A) Potongan koronal (B).⁸

lingkar kepala. Evaluasi kemungkinan defisiensi endokrin juga perlu diperhatikan.¹⁴ Prognosis tergantung pada beratnya malformasi, pada umumnya buruk.^{9,14}

DISKUSI KASUS

Telah dilaporkan kasus pasien anak perempuan usia 1 tahun yang didiagnosis kelainan kongenital intrakranial dan celah langit-langit dan bibir sejak dalam kandungan melalui USG. Diagnosis holoprosensefali dapat ditegakkan dengan sonografi antenatal pada trimester kedua dan ketiga, yang memberikan gambaran talamus menyatu dengan monoventrikel dan terdapat kelainan wajah. Tujuh puluh persen holoprosensefali disertai kelainan wajah berupa deformitas

palatum dan maksila serta celah bibir, seperti kasus ini.^{16,7}

Berdasarkan anamnesis, etiologi kasus ini mungkin oleh faktor teratogen akibat konsumsi obat-obatan tradisional saat hamil. Faktor genetik sulit dipastikan meskipun 25 – 50% kasus akibat kelainan kromosom,^{4,7} karena pemeriksaan sitogenetik tidak dilakukan. Tidak ditemukan riwayat keluarga menderita penyakit yang sama.

Pemeriksaan MRI kepala kasus ini mendapatkan kumpulan cairan memenuhi kedua hemisfer serebri dengan gambaran parenkim serebri tidak jelas, tidak terbentuknya ventrikel otak dan septum pelusidum serta gambaran talamus terlihat menyatu. Struktur olfaktori

tidak jelas. Hal ini sesuai literatur bahwa pada kasus holoprosensefali tipe alobar, akan ditemukan tidak terbentuknya (aplasia) sistem ventrikel terutama ventrikel lateralis dan ventrikel III serta kegagalan pemisahan talamus kanan dan kiri, parenkim otak kecil dan gagal terpisah, sehingga tidak terbentuk septum pellucidum, korpus kalosum, dan falks cerebri. Struktur olfaktori juga tidak terbentuk pada tipe ini.^{1,3}

Tatalaksana pasien ini berupa operasi celah bibir dan langit-langit pada usia 7 bulan, dan pemberian nutrisi melalui *nasogastric tube*.¹⁴ Sebagian besar kasus holoprosensefali alobar lahir mati atau memiliki masa hidup pendek, namun apabila mendapatkan perawatan yang baik dan telaten, usia hidup bisa mencapai lebih dari 1 tahun.¹⁵

SIMPULAN

Holoprosensefali merupakan kasus jarang, prevalensinya 1 dari 13.000 - 16.000 kelahiran hidup. Holoprosensefali memiliki 3 variasi yakni prosensefali alobar, holoprosensefali semilobar, dan holoprosensefali lobar. Pada holoprosensefali sering ditemukan kelainan wajah. Kebanyakan fetus yang terkena akan meninggal, atau usianya tidak lebih dari 1 tahun. Penatalaksanaan kasus holoprosensefali memerlukan pendekatan multidisiplin agar dapat memberikan hasil maksimal, meskipun prognosis kurang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Slovis TL. Caffey's pediatric diagnostic imaging vol 1. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008 .p. 659-61.
2. Sarwar M. CT of congenital brain malformation. St Louis, USA: Warren H.Green; 1985 .p. 50-67.
3. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Crues JV. Clinical magnetic resonance imaging vol 2. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006 .p. 1721-3.
4. Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012 .p. 367-457.
5. Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly. J Clin Investig 2009; 119(6):1403-13. doi: 10.1172/JCI38937
6. Niknejadi M, Ahmadi F, Irani S. Holoprosencephaly: A case report and review of prenatal sonographic findings. IJFS. 2008;2(1): 39-42
7. Woodward PJ, Kennedy A, Sohaey R, Byrne JL, Oh KY, Puchalski MD, et al. Diagnostic imaging obstetrics. 2nd ed. Canada: Amirsy; 2011 .p. 2/54 – 2/69.
8. McGahan JP, Nyberg DA, Mack LA. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly. AJR. 1990;154: 143-8.
9. Barkovich AJ, Moore KR, Grant E, Jones BV, Vezina G, Koch BL, et al. Diagnostic imaging pediatric neuroradiology. 1st ed. Salt Lake City: Amirsy; 2007 .p. 1-6
10. Poe LB, Coleman LL, Mahmud F. Congenital central nervous system anomalies. RadioGraphics 1989;9(5): 801-26.
11. Cohen HL, Sivit CJ. Fetal and pediatric ultrasounds. A case book approach. USA; 2001 .p. 12-21.
12. Solomon BD, Gropman A, Muenke M. Holoprosencephaly overview [Internet]. 2000 [cited 2012 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/>
13. Nyberg D, Mack LA, Bronstein A, Hirsch J, Pagon RA. Holoprosencephaly: Prenatal sonographic diagnosis. AJR. 1987;149:1051-8
14. Kubik-Huch RA, Huisman TA, Wissner J, Gottstein-Aalame N, Debatin JF, Seifert B, et al. Ultrafast MR imaging of the fetus. AJR. 2000;174: 1599-606
15. Holoprosencephaly [Internet]. 2016 [cited July 2016]. Available from: <https://raredisease.info.nih.gov/gard/6665/holoprosencephaly/case/27877/case-questions>.