

Manajemen Anestesia pada Sindrom Hunter

Aino Nindya Auerkari, Andi Ade Wijaya Ramlan

*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RS Cipto Mangunkusumo*

Abstrak

Pendahuluan: Sindrom Hunter adalah kumpulan kelainan metabolik bawaan akibat defisiensi enzim lisosom. Pada kelainan ini, terjadi gangguan pemecahan glikosaminoglikans, suatu jenis mukopolisakarida. Karena tidak dipecah secara sempurna, terdapat penumpukan glikosaminoglikans di jaringan, yang mengganggu fungsi organ dan menimbulkan gejala. Penumpukan glikosaminoglikans progresif di jaringan menyebabkan pengidap sindrom Hunter akan dihadapkan pada operasi berkali-kali dalam hidupnya. Anestesiologis diharapkan dapat mempersiapkan pemeriksaan praoperasi, mengelola intraoperasi, dan merawat pascaoperasi pasien ini dengan baik. Deposit substrat, terutama di jalan napas, dapat menjadi penyulit anestesia. Kami menjabarkan pengalaman manajemen jalan napas sulit pada pasien Sindrom Hunter yang telah menjalani terapi sulih enzim. Kesulitan utama pada pasien adalah leher pendek dan keterbatasan gerak sendi. Selain jalan napas, tumpukan glikosaminoglikans di berbagai organ seperti sendi, tulang belakang, dan jantung juga menjadi perhatian khusus dalam manajemen anestesia. Metabolisme obat-obat anestesia juga dapat berbeda jika dibandingkan populasi normal. Karena merupakan penyakit jarang, penyandang sindrom Hunter sebaiknya menjalani pembiusan oleh anestesiologis yang sudah berpengalaman, di pusat kesehatan yang berpengalaman menangani sindrom Hunter. **Kata kunci:** Jalan napas sulit, manajemen anestesia pediatri, mukopolisakaridosis tipe II, sindrom hunter.

Anesthetic Management for Hunter's Syndrome

Aino Nindya Auerkari, Andi Ade Wijaya Ramlan

Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Faculty of Medicine Universitas Indonesia- Cipto Mangunkusumo General Hospital

Abstract

Background: Hunter's syndrome is characterized by congenital metabolic defect due to lysosomal enzyme deficiency. In this syndrome, glycosaminoglycans, a type of mucopolysaccharide cannot be metabolized, and therefore its deposit accumulates in tissue. This substrate deposits progressively over time and eventually interfere with organ function and causes symptoms. Multiple surgeries would be needed to counter its effect throughout patients' life. Anesthesiologists are expected to prepare the patient for anesthesia, manage intraoperative, and provide postoperative care. The substrate accumulation on airway presents a special challenge for airway management. We describe a case of difficult airway management in a patient with Hunter's Syndrome who was under enzyme therapy. The main airway challenge are short neck and limited neck extention. Glycosaminoglycans in joints, spine, and heart also require anesthetist's attention. Drug metabolism in Hunter Syndrome may be different from normal. As this is a rare disease, patients with Hunter's syndrome is recommended to undergo anesthesia with experienced anesthesiologist in health care facilities with experience in provide care for Hunter's syndrome.

Keywords: Difficult airway, hunter's syndrome, pediatric anesthesia, type II mucopolysaccharidosis.

Pendahuluan

Sindrom Hunter merupakan penyakit jarang, yang ditandai dengan adanya gangguan metabolisme mukopolisakarida akibat defisiensi enzim lisosom. Tumpukan substrat yang tidak terpecah sempurna perlahan akan mengubah struktur jaringan dan organ, sehingga dalam hidupnya, pasien akan membutuhkan operasi berulang. Bila dihadapkan dengan penyandang sindrom Hunter, pengetahuan mengenai patofisiologi penyakit ini diharapkan dapat membantu anesthesiologis dalam memperkirakan kemungkinan penyulit yang mungkin dihadapi dan dalam menentukan teknik anestesia yang tepat. Pada laporan ini, kami menuliskan pengalaman kami dalam menangani kasus seorang anak laki-laki berusia 4 tahun dengan sindrom Hunter yang menjalani tonsiloadenoidektomi yang ketiga, berbarengan dengan pemeriksaan BERA.

Kasus

Seorang anak laki-laki usia 5 tahun, berat badan 16.6 kg, masuk rumah sakit untuk menjalani tonsiloadenoidektomi yang ketiga dan BERA (*Brainstem evoked response*

audiometry). Anak didiagnosis sindrom Hunter saat berusia 6 bulan, dan dalam 1 tahun terakhir sudah menjalani terapi sulih enzim dengan idursulfase. Dari riwayat yang diperoleh, anak diketahui memiliki keterlambatan bicara dan gangguan pendengaran. Tidak didapatkan kelainan jantung, paru, liver, ginjal, dan susunan saraf pusat. Sehari-hari anak aktif, tetapi selalu dalam kondisi batuk berdahak karena tonsiloadenoiditis kronis. Anak juga mendengkur saat tidur, dan cenderung membuka mulut untuk bernapas. Anak ini sudah pernah menjalani operasi tonsiloadenoidektomi dua kali sebelumnya, tetapi tonsil dan adenoid tumbuh kembali.

Pada pemeriksaan fisik, tampak perawakan pendek dan *facies coarse*. Kulit tampak hipertrikosis. Tanda vital dalam batas normal, dengan saturasi oksigen 99% di udara ruang. Tidak terdengar suara napas tambahan. Pada pemeriksaan jalan napas, didapatkan pembukaan mulut kesan lebar lebih dari 3 jari, malampati III, dan leher pendek dengan keterbatasan gerak sendi leher. Pada pemeriksaan THT didapatkan kavum nasi yang lapang tanpa sekret, dengan turbinat inferior yang eutrofi. Arkus faring simetris dengan hipertrofi tonsil (T2-T2), tidak hiperemis. Tampak hipertrofi adenoid dari

pemeriksaan rinofaringolaringoskop. Kartilago aritenoid dan lipatan ariepiglotik tampak *lobulated* yang berpotensi menyempitkan jalan napas. Pergerakan plica vocalis dan vestibularis simetris, rima glottis terbuka, tidak tampak sekret.

Tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan jantung, paru, maupun organ lain. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan fungsi hematologi, ginjal, dan hati dalam batas normal. Pada CT scan didapatkan atrofi otak dengan dilatasi seluruh sistem ventrikel tanpa tanda obstruksi dalam aliran CSF, mengesankan ventrikulomegali ex vacuo dan hidrosefalus komunikans. CT scan juga menunjukkan hipertrofi adenoid yang menyempitkan rongga nasofaring; dan penebalan dinding orofaring sisi kanan akibat hipertrofi tonsil palatina.

Pasien dinilai sebagai ASA 2, dengan penyulit sindrom Hunter dalam terapi sulih enzim, disertai keterlambatan bicara, gangguan pendengaran, atrofi serebral bilateral, ventrikulomegali dan hidrosefalus komunikans. Pasien juga dinilai dengan kemungkinan sulit jalan napas akibat hipertrofi tonsiladenoid, leher pendek, dan keterbatasan gerak sendi leher.

Pasien tiba di kamar operasi dengan akses intravena yang sudah terpasang. Pasien tidak diberikan premedikasi karena ada kemungkinan sulit jalan napas. Dipasang alat pemantauan sesuai standar ASA.

Dilakukan induksi intravena menggunakan fentanyl 2 mcg/kg dan propofol 2.5 mg/kg. Diberikan ganjal tipis di bawah bahu dan kepala agar posisi kepala tidak ekstensi, menyerupai posisi tidur pasien sehari-hari. Ventilasi dikuasai tanpa harus ekstensi. Sevoflurane 2 vol% diberikan untuk mempertahankan kedalaman anestesia, sambil mempertahankan napas spontan.

Intubasi dilakukan menggunakan videolaringoskop, sambil menjaga agar kepala tidak ekstensi. Dari videolaringoskop tampak gambaran Cormack Lehane I, tetapi bila dilihat dengan secara direk visualisasi glottis hanya mencapai Cormack Lehane III. Visualisasi secara direk lebih sulit karena keterbatasan gerak sendi leher.

ETT dimasukkan dengan bantuan *bougie*. Dipasang ETT no 5.0 tanpa cuff dengan kedalaman 16 cm dan dipasang *pack*. Setelah ETT terpasang, diberikan atracurium 0.25 mg/kg. Rumatan anestesia dipertahankan menggunakan sevoflurane 2-2.5 vol%, fentanyl 1 mcg/kg intermiten, dan atracurium 0.25 mg/kg intermiten.

Pembedahan dan pemeriksaan BERA selesai dalam 3 jam 30 menit. Untuk analgetik pasca operasi diberikan paracetamol 15 mg/kg. Untuk antiemetik diberikan ondansetron 0.15 mg/kg dan dexamethasone 0.25 mg/kg. Di akhir operasi pelumpuh otot di-*reverse* sepenuhnya, kemudian pasien diekstubasi dalam keadaan sadar penuh.

Pasien kemudian dikirim ke PICU untuk pemantauan pasca operasi. Pada hari berikutnya, pasien bisa dipindahkan ke ruang rawat, tanpa ada penyulit. Pasien pulang ke rumah pada perawatan hari ke-3 pasca operasi.

Gambar 1. *Facies coarse* dan Leher Pendek yang khas pada Sindrom Hunter



Gambar 2. Pasca Intubasi, Leher Dipertahankan agar Tidak Ekstensi Berlebih dengan Ganjal Bahu dan Kepala



Diskusi

Mukopolisakaridosis adalah suatu kelainan metabolik bawaan, yang disebabkan oleh defisiensi enzim lisosom yang diperlukan untuk degradasi glikosaminoglikans, suatu mukopolisakarida. Karenanya, mukopolisakarida yang tidak dapat dipecah menumpuk di jaringan dan menyebabkan gejala klinis. Glikosaminoglikans (GAG) merupakan mukopolisakarida yang menjadi komponen utama di jaringan ikat dan cairan sendi.^{1,2}

Bergantung dari jenis enzim yang terlibat dan fenotip yang tampak, ada berbagai spektrum mukopolisakaridosis. Sindrom Hunter tergolong sebagai mukopolisakaridosis tipe II, yang ditandai oleh defisiensi enzim iduronat sulfatase, dengan gambaran klinis berupa kelainan jaringan lunak dan tulang, dengan atau tanpa masalah di sistem saraf pusat.^{1,3}

Kelainan ini diturunkan secara tautan-X resesif, dan jarang dijumpai, melibatkan 1 dari 70.000 – 80.000 kelahiran hidup bayi laki-laki. Gejala biasanya mulai tampak di usia 2-4 tahun, akibat penumpukan MPS di jaringan. Dengan terapi enzim, gejala dapat ditekan, dan harapan hidup bisa mencapai dekade ke-3. Penyebab utama kematian pada sindrom Hunter adalah masalah jalan napas, respirasi, dan kardiak.^{1,3}

Tanda dan gejala yang muncul disebabkan oleh penumpukan glikosaminoglikans yang terdegradasi parsial di jaringan. Pada kulit, penumpukan ini dapat menyebabkan kulit tampak kasar dan hipertrikosis. Wajah tampak *facies coarse*. Penumpukan pada tulang dan sendi menyebabkan deformitas tulang dan kekakuan sendi. Pertumbuhan juga tidak optimal, sehingga anak cenderung berperawakan pendek.^{1,2}

Penumpukan GAG di sepanjang mukosa saluran napas menyebabkan makroglosia dan penyempitan saluran napas atas maupun bawah. Pertumbuhan tulang wajah yang tidak baik menyebabkan insufisiensi saluran nasofaring. Hampir semua kasus disertai hipertrofi tonsil dan adenoid. Obstruksi biasanya terjadi di level faring, laring dan subglotis, dan anak mungkin mengalami *Obstructive Sleep Apnea*. Anak jadi cenderung bernapas menggunakan mulut. Jaringan berlebihan dapat bertumpuk di kartilago arytenoid dan lipatnya, dan pada kasus berat dapat menyebabkan prolaps ke laring dan menyebabkan stridor. Laring sering terdorong ke anterior dan sefalad. Penumpukan GAG di rima oris dan jaringan lunak leher, dikombinasikan dengan kekakuan sendi temporomandibular, juga menyebabkan leher pendek dan kesulitan saat memanipulasi bukaan mulut. Dapat pula terjadi trakeobronkomalasia karena perubahan struktur jaringan ikat. Perubahan anatomi inilah yang mempredisipasi pasien terhadap penebalan mukosa, sekret berlebihan, dan infeksi saluran napas berulang.¹⁻⁴

Karena GAG merupakan komponen utama cairan sendi, dapat terjadi keterbatasan gerak sendi temporomandibular dan

atlantooksipital. Tulang belakang cenderung kaku dan tidak stabil, misalnya di sendi atlantooksipital, sehingga dapat terjadi subluksasi sendi, yang dapat menyebabkan paresis dan gangguan pernapasan. Pengetahuan ini harus menjadi pertimbangan saat memposisikan pasien. Penyempitan kanalis servikalis juga dapat menyebabkan kompresi medula spinalis.^{1,2}

Penumpukan di jaringan ikat di jantung dapat menyebabkan katup menebal, sehingga terjadi insufisiensi katup, dan kadang dapat menyebabkan stenosis katup. Di pembuluh darah koroner dapat menyebabkan penyempitan dan menimbulkan gejala iskemia kardiak.

Pada sistem saraf pusat, dapat terjadi obstruksi yang berlanjut menjadi hidrosefalus komunikan dan ventrikulomegali, seperti yang dijumpai pada pasien ini. Retardasi mental juga dapat dijumpai. Jalur serabut saraf juga dapat menyempit, misalnya di tulang belakang, dan menyebabkan berbagai gejala, termasuk kelumpuhan. Penumpukan di ginjal juga dapat mengganggu fungsi ginjal.^{1,2}

Seluruh kelainan pada sindrom Hunter bersifat progresif, sehingga akan memburuk seiring waktu, dan menjadikan pembiusannya lebih sulit. Cepat atau lambat, penyandang sindrom Hunter akan membutuhkan operasi, misalnya tonsiloadenoidektomi seperti pada pasien ini, reparasi hernia, operasi hidrosefalus, operasi kardiak, atau prosedur tulang belakang. Oleh karenanya, walaupun kelainan ini jarang, anesthesiologis harus mempersiapkan diri untuk menghadapi kasus semacam ini dan kemungkinan penyulit yang disebabkan. pembiusan penyakit langka merupakan salah satu komponen pendidikan kedokteran kontinu yang harus dipahami anesthesiologis.

Pertimbangan anestesia pada sindrom Hunter mencakup pemeriksaan preoperatif yang tepat, melakukan pembiusan yang aman, dan menjaga pasien pascaoperasi. Persiapan praoperasi pada sindrom Hunter sebaiknya mencakup pemeriksaan THT, pemeriksaan jantung, dan spirometri jika diperlukan. Spirometri disarankan bila deformitas tulang belakang menyebabkan kifoskoliosis. Dapat terjadi penyakit paru obstruktif akibat menumpukan GAG di saluran napas, atau terjadi penyakit paru restriktif karena perubahan dinding dada dan kelainan tulang belakang.

Karena kebanyakan kasus adalah pasien anak, anestesia lokal atau regional biasanya tidak sesuai untuk digunakan sebagai anestetik tunggal, sehingga teknik anestesia yang lebih dipilih adalah anestesia umum. Pada sindrom Hunter, ada kemungkinan anestesia regional juga tidak berhasil karena penumpukan GAG di

sistem saraf, yang dapat berakibat toksik ke sel saraf. Karena perubahan anatomi, menggunakan panduan USG saat melakukan anestesia regional mungkin membantu.^{1,2,5}

Perlu dipastikan pembiusan dilakukan di kamar operasi dengan peralatan memadai, dengan peralatan sulit jalan napas yang tersedia. Karena dapat terjadi kesulitan jalan napas, pasien ini tidak dipremedikasi dengan obat-obatan sedatif. Tetapi, dapat dipertimbangkan penggunaan premedikasi dengan antikolinergik bila ada sekret yang berlebihan. Induksi kami lakukan dengan mempertahankan napas spontan. Pada kasus ini kami memilih koinduksi dengan fentanyl dan propofol. Selain obat ini, dapat juga dipilih ketamin atau thiopental dosis rendah, atau menggunakan anestesia inhalasi. Napas spontan dipertahankan sampai jalan napas definitif terpasang.

Baik ventilasi maupun intubasi mungkin sulit pada pasien sindrom Hunter. Ventilasi mungkin sulit karena leher pendek dan rahang kaku. Ventilasi pada pasien ini dapat dikuasai dengan baik dengan posisi kepala netral dan tidak ekstensi. Ada beberapa laporan bahwa pasca pemberian pelumpuh otot, pasien MPS 2 tidak dapat diventilasi dengan sungkup muka, walaupun sebelumnya dapat diventilasi tanpa pelumpuh otot. Perlu diingat, penggunaan pipa orofaringeal mungkin memperburuk obstruksi jalan napas dengan mendorong epiglottis yang memanjang dan letak tinggi ke arah laring. Pipa nasofaringeal mungkin membantu, tetapi penempatannya mungkin sulit karena perubahan anatomis. Oleh sebab itu, LMA dapat menjadi alternatif alat napas yang perlu disiapkan, walaupun ada pula laporan kegagalannya.^{1,2}

Insidensi sulit intubasi pada sindrom MPS adalah 25%, sedangkan insidensi kegagalan intubasi adalah 8%. Morfologi jalan napas tidak selalu dapat diprediksi, karena mengikuti deposit GAG di jalan napas, yang dipengaruhi oleh terapi yang sudah didapat sebelumnya. Pada anak ini dipasang ETT ukuran no 5.0, masih sesuai dengan usianya. Namun, karena saluran napas diprediksi menyempit, disiapkan juga ETT dengan ukuran yang lebih kecil dari seharusnya.

Untuk mencegah hiperekstensi kepala saat laringoskopi, yang dapat menyebabkan subluksasi sendi atlantooccipital atau cedera medulla spinalis pada sindrom Hunter, dipilih penggunaan videolaringoskopi pada anak ini. Morfologi jalan napas di anak ini masih tampak sesuai dengan morfologi jalan napas normal, tetapi karena tidak dapat diekstensi, visualisasi glottis menjadi tidak optimal.

Pilihan lain yang dapat digunakan adalah intubasi fiberoptik, tetapi biasanya lebih dipilih untuk anak yang lebih besar.

Apabila terjadi kondisi darurat, dapat dilakukan trakeostomi. Namun perlu diketahui bahwa trakeobronkomalasia yang mungkin terjadi, dikombinasikan dengan leher pendek dan kekakuan sendi, juga menyebabkan trakeostomi mungkin sulit pada sindrom Hunter. Krikotiroidotomi juga kadang sulit karena dapat terjadi penebalan membran krikotiroid, kartilago krikoid, dan kartilago tiroid. Pada kondisi ini, membran krikotiroid lebih sulit ditembus, dan kemungkinan cedera pita suara lebih tinggi.^{2,4}

Di kasus ini pasien mendapat dosis obat induksi dan rumatan yang sesuai dengan dosis yang lazim digunakan. Belum ada laporan yang menyebutkan interaksi obat antara enzim yang digunakan dalam terapi sulih dengan obat-obatan anestesia. Namun, ada beberapa laporan yang menunjukkan sensitivitas opioid berlebihan pada sindrom Hunter. Anak dengan sindrom Hunter mungkin membutuhkan dosis opioid yang lebih rendah, terutama bila anak mengidap *Obstructive Sleep Apnea*. Di satu kasus, pasca pemberian fentanyl dosis tunggal, terjadi keterlambatan emergens anestesia. Anestesia inhalasi aman untuk digunakan pada sindrom Hunter, tanpa menimbulkan gejala seperti hipertermia maligna.¹⁻³

Karena jalan napas kemungkinan sulit, lakukan ekstubasi dalam keadaan sadar penuh. *Reverse* obat-obat pelumpuh otot; alat pemantauan blokade neuromuskular mungkin membantu. Di unit perawatan pascaanestesia, pantau dengan baik tanda obstruksi jalan napas dan gangguan pernapasan.

Pasien sindrom Hunter tidak selalu membutuhkan ruang rawat intensif pasca operasi, tetapi operasi sebaiknya dilakukan di fasilitas yang menyediakan ruang rawat intensif. Pasien di kasus ini tetap di rawat di ruang rawat intensif pasca operasi untuk pemantauan kemungkinan komplikasi pascaoperasi.

Komplikasi pascaoperasi pada sindrom Hunter mencapai 50%. Komplikasi yang dapat terjadi terutama berkaitan dengan pernapasan, yaitu kesulitan ventilasi dan intubasi, obstruksi total yang menyebabkan hipoksemia dan henti jantung, edema paru tekanan negatif akibat obstruksi, ketidakmampuan mempertahankan jalan napas pasca ekstubasi, dan dibutuhkannya trakeostomi. Komplikasi lain yang pernah dilaporkan adalah terlambat bangun atau terlambat kembalinya ventilasi spontan akibat peningkatan sensitivitas opioid. Cedera medulla spinalis level tinggi juga pernah dilaporkan.^{1,3} Pemantauan pascaoperasi bergantung pada jenis

pembedahan yang dialami dan kondisi pasien sebelum operasi.

Karena kemungkinan kesulitan yang dihadapi, pada pasien sindrom Hunter's, perlu dipikirkan baik-baik mengenai risiko dan manfaat operasi. Induksi anestesia harus dilakukan secara hati-hati oleh anesthesiologis yang berpengalaman dengan selalu mengantisipasi kesulitan jalan napas.

Karena penyakit ini langka, pasien sindrom Hunter disarankan untuk hanya menjalani operasi di pusat kesehatan yang berpengalaman dalam menangani kasus ini. Penanganan bersifat multidisiplin antara anesthesiologi, ilmu kesehatan anak, THT, dokter bedah, kedokteran rehabilitasi, dan tim lain yang mungkin berperan.⁶ Dengan pertimbangan kesulitan yang mungkin dihadapi, ada baiknya beberapa prosedur bedah atau diagnostik dilakukan dalam satu pembiusan, seperti pada pasien ini yang menjalani tonsiloadenoidektomi berbarengan dengan pemeriksaan BERA.^{1,2}

Kesimpulan

Sindrom Hunter merupakan tantangan bagi anesthesiologis, terutama akibat kesulitan jalan napas. Penyulit yang terjadi dapat bervariasi, tergantung derajat keparahan penumpukan MPS di jaringan. Persiapan praoperasi harus disiapkan dengan baik, dengan pemeriksaan spesifik ke organ yang mungkin terlibat. Selama proses anestesia,

induksi harus dilakukan oleh anesthesiologis yang terlatih, dengan mengantisipasi penyulit jalan napas. Perawatan pasca operasi juga harus mengantisipasi komplikasi pernapasan yang dapat terjadi. Bila memungkinkan, beberapa prosedur terapeutik atau diagnostik digabung dalam satu pembiusan.

Daftar Pustaka

1. Sam JA, Baluch AR, Niaz R, Lonadier LM, Kaye AD. Mucopolysaccharidoses: anesthetic considerations and clinical manifestations. *Middle East J Anesthesiol.* 2011 Jun;21(2):243-50.
2. Kaur J, Swami AC, Kumar A, Lata S. Anesthetic management of a child with Hunter's syndrome. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology.* 2012 Apr;28(2):255.
3. Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10(43):1-13.
4. Jeong HS, Cho DY, Ahn KM, Jin DK. Complications of tracheotomy in patients with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome). *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2006 Oct 1;70(10):1765-9.
5. Moreira A, Antunes M, Costa C, Dias J. Anaesthetic management of a patient with Hunter syndrome: 8AP1-7. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2014 Jun 1;31:127.
6. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Guffon NH, Harmatz P, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009 Dec;124(6):e1228-39.

