

CONGENITAL ANALBUMINEMIA

Putu Adi Santosa, Anik Widijanti, Hani Susianti, Sherly Intanwati, Rossy Meilani.

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Congenital analbuminemia (CAA) merupakan kelainan *autosomal resesif* yang langka, disebabkan oleh adanya kelainan pada kromosom nomor 4 yang mengodekan albumin. CAA ditandai dengan kadar serum albumin yang sangat rendah atau bahkan tidak ada. CAA didefinisikan sebagai kadar serum albumin <1 g/l dengan fungsi liver normal dan tanpa *protein loss*. Prevalensi CAA diperkirakan kurang dari 1 kasus per 1 juta kelahiran.

Kasus anak laki-laki berusia 10 tahun, dengan keluhan edema menyeluruh. Edema memberat sejak 1 bulan sebelumnya. Dua tahun sebelumnya pasien pernah didiagnosis dengan sindrom nefrotik, kemudian menjadi *protein-losing enteropathy*. Tidak ada keluhan batuk ataupun diare. Pasien memiliki riwayat alergi makanan. Pemeriksaan fisik: tampak sakit sedang, nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) E₄V₅M₆, tekanan darah 90/50 mmHg, nadi 120x/menit, laju pernafasan 30x/menit, *palpebral edema*, *shifting dullness*, undulasi (+), edema *nonpitting* pada ekstremitas. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis (neutrofilia), apusan darah tepi menunjukkan eritrosit hipokromik mikrositer anisositosis. Serum AAT 246 mg/dl, serum besi 28 µg/dl, TIBC 411 µg/dl, saturasi transferin 7%, IgE total 775,90 U/ml, serum GGT 88 U/l. Hasil *Serum Protein Electrophoresis* (SPE) menunjukkan hipoalbuminemia (1,4 g/dl), hipogammaglobulin (0,21 g/dl), total protein 2,91 g/dl. Hasil foto toraks menunjukkan pneumonia dengan efusi pleura *dextra* minimal. *Overestimasi* kadar serum albumin disebabkan pada metode *bromocresol green* (BCG), di mana alfa dan beta globulin terukur sebagai albumin. Kondisi CAA diperberat dengan alergi sehingga klinis mengarah kepada malnutrisi.

Data klinis dan laboratorium menunjang diagnosis CAA disertai sepsis dan anemia defisiensi besi. Saran penatalaksanaan terdiri dari kultur darah, pemeriksaan kadar *procalcitonin*, biopsi limfonodi inguinal, analisis sekuens DNA, serta analisis cairan pleura dan cairan asites.

Kata kunci: *congenital analbuminemia*, sepsis, anemia defisiensi besi

ABSTRACT

Congenital analbuminemia (CAA) is a rare autosomal recessive disorder, characterized by the absence or very low level of serum albumin (*human serum albumin/HSA*) as a result of defect on chromosome 4 which encodes albumin. It is defined as albumin level <1 g/l with normal liver function and the absence of protein loss.^{1,2} Estimated CAA prevalence is less than 1 in 1 million.

A 10-year-old boy suffered from generalized edema that got worsened since last month. The patient had been misdiagnosed with nephrotic syndrome 2 years earlier, and then became protein-losing enteropathy. Neither cough nor diarrhea were reported. The patient had history of food allergy. Physical examination showed moderately ill condition, *Glasgow Coma Scale* (GCS) score $E_4V_5M_6$, blood pressure 90/50 mmHg, pulse 120 x/min, respiratory rate 30x/min, palpebral edema, shifting dullness, undulation (+), with nonpitting edema on the extremities. Laboratory findings: leukocytosis (neutrophilia), peripheral blood smear showed hypochromic microcytic anisocytosis erythrocyte. AAT serum 246 mg/dl, GGT serum: 88 U/l, iron serum 28 µg/dl, TIBC 411 µg/dl, transferrin saturation 7%, total IgE 775,90 U/ml. Serum Protein Electrophoresis (SPE) results were hypoalbuminemia (1,4 g/dl), hypogammaglobulinemia (0,21 g/dl), and total protein 2,91 g/dl. Chest X-ray showed pneumonia with minimal right pleural effusion. Overestimation of serum albumin level was caused by alpha and beta globulin that were detected as albumin in bromocresol green (BCG) methods. CAA aggravated with by allergy caused malnutrition in this patient.

These data support the diagnosis of CAA with sepsis and iron deficiency anemia. Suggestion for the management consist of blood culture, procalcitonin level measurement, inguinal lymph node biopsy, DNA sequence analysis, also analysis of pleural and ascites fluid.

Key word : congenital analbuminemia, sepsis, iron deficiency anemia

PENDAHULUAN

Congenital analbuminemia (CAA) merupakan kelainan *autosomal resesif* yang langka, disebabkan oleh adanya kelainan pada kromosom 4 yang mengode albumin. CAA ditandai dengan kadar serum albumin (*human serum albumin/HSA*) yang sangat rendah atau bahkan tidak ada. Kelainan ini secara konvensional didefinisikan sebagai kadar serum albumin <1 g/dl dengan fungsi liver normal dan tanpa disertai dengan *protein loss*^{1,2}. Insiden CAA diperkirakan kurang dari 1 kasus setiap 1 juta kelahiran hidup, tanpa predileksi terhadap jenis kelamin dan ras. Dari 39 kasus yang ditemukan, 16 kasus di antaranya terjadi pada anak³.

Walaupun secara fisiologis fungsi HSA sangat beragam⁴, kondisi ketiadaan albumin ini relatif masih dapat ditoleransi oleh tubuh, kecuali pada kasus yang disertai dengan hiperlipidemia, edema minor, dan *fatigue*. Umumnya penderita analbuminemia hanya menunjukkan beberapa gejala ringan^{3,5,6}. Gejala yang relatif ringan ini disebabkan oleh adanya mekanisme kompensasi berupa peningkatan protein plasma yang lain oleh biosintesis hati^{7,8}. CAA disebabkan oleh kegagalan gen membuat kode HSA yang berlokasi di kromosom 4 dan terpisah menjadi 15 *exon* oleh 14 *intron* yang mengintervensi⁹. Identifikasi dari mutasi multipel yang menyebabkan analbuminemia menunjukkan bahwa penyakit ini merupakan kelainan genetik heterogenous. Enam dari rangkaian mutasi ini menunjukkan keterlibatan *stop codons*¹⁰⁻¹³, dan dua di antaranya menyebabkan *splicing defect* sehingga menyebabkan terminasi prematur pada translasi^{14,15}. Kesemuanya dapat ditemukan pada fase *homozygous*.

Diagnosis CAA didasarkan pada anamnesis, temuan klinis, serta pemeriksaan laboratorium. Gejala klinis yang timbul pada CAA tidak terlalu spesifik, meliputi edema ringan, hipotensi dan *fatigue* dengan disertai hiperlipidemia atau hiperkolesterolemia dan peningkatan titer kolesterol LDL^{1,3}. Penurunan kadar albumin terkompensasi oleh tekanan darah yang rendah dan peningkatan kadar serum globulin, yang diasumsikan dapat menggantikan fungsi albumin sebagai protein pembawa^{1,3}. Kondisi ini sangat langka, meskipun prevalensi yang sebenarnya mungkin tidak diketahui dengan pasti dikarenakan gejalanya yang tidak khas dan asimtomatis. Sampai saat ini, sekitar 51 kasus dilaporkan di seluruh dunia pada 43 keluarga dan dicatat kronologisnya pada register kasus analbuminemia⁴.

Diagnosis klinis berdasarkan kadar albumin yang rendah dengan hampir tidak ditemukannya *band* albumin sama sekali pada pemeriksaan *serum protein electrophoresis* (SPE) konvensional, tanpa adanya *protein loss* dari ginjal ataupun saluran cerna, disfungsi liver, atau penyebab yang lebih jarang seperti kelainan neurologis berupa *early-onset ataxia* disertai *apraxia ocular motor*. Pada umumnya, albumin tidak selalu benar-benar tidak ditemukan pada penderita, namun masih ada tetapi dengan kadar yang rendah yaitu sekitar 0,1–1,0 g/l^{3,4,9,10}. CAA merupakan kelainan *autosomal resesif* yang diturunkan dari *abnormal albumin allele* dari kedua orang tua. Kondisi ini muncul secara *homozygous* atau *compound heterozygous*^{3,4}. Pada keadaan *heterozygous*, *allele* tunggal yang normal dapat memproduksi sekitar setengah dari produksi albumin walaupun *allele* pasangannya tidak berfungsi, dan penderita yang menderita kelainan semacam ini pada umumnya memiliki kadar albumin sedikit di bawah nilai normal (sekitar 3,0–3,5 g/l)¹.

Kompensasi dari rendahnya kadar albumin adalah peningkatan sintesis imunoglobulin dan protein serum yang lain seperti *ceruloplasmin*, fibrinogen, *transferrin* dan apo-B. Diagnosis CAA yang cepat dapat terhambat bila metode pemeriksaan serum albumin yang digunakan

salah mendeteksi kadar albumin yang sebenarnya.

Pada laporan kasus ini dibahas mengenai kasus seorang pasien anak laki-laki dengan CAA yang disertai sepsis dan anemia defisiensi besi. Pada awalnya, pasien sempat didiagnosis dengan sindrom nefrotik pada tahun 2012, kemudian didiagnosis dengan *protein-losing enteropathy* di awal tahun 2015. Penegakan diagnosis CAA didasarkan pada gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk memperdalam pemahaman mengenai kelainan CAA yang jarang dijumpai

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 10 tahun datang ke rumah sakit tipe A dengan keluhan edema menyeluruh. Edema dilaporkan memberat sejak 1 bulan sebelumnya. Dua tahun yang lalu pasien didiagnosis dengan sindrom nefrotik di rumah sakit daerah, lalu diberi pengobatan dengan *steroid* dan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin. Setelah itu, awal tahun 2015 pasien dirujuk ke rumah sakit tipe A, dan mendapatkan diagnosis *protein-losing enteropathy* (PLE) karena dijumpai peningkatan *alpha 1-antitrypsin* tinja pada saat pemeriksaan. Ternyata pada waktu itu terdapat kesalahan dalam pemeriksaan laboratorium, di mana yang diukur adalah *alpha 1-antitrypsin* serum dan bukan *alpha 1-antitrypsin* tinja, sehingga diagnosis *protein-losing enteropathy* tereliminasi. Tidak dilaporkan adanya riwayat batuk, pilek, ataupun diare. Pasien memiliki riwayat alergi makanan, yaitu alergi terhadap ayam dan telur. Pada penelurusan riwayat penyakit terdahulu pasien pernah dirawat dua kali di RS daerah dengan keluhan yang sama dan diberi terapi transfusi albumin. Pasien sering masuk RS karena batuk berat yang diduga akibat alergi. Pada pemeriksaan fisik pasien mulai menunjukkan manifestasi klinis berupa asites. Riwayat penyakit dalam keluarga: pasien adalah anak ketiga dari empat bersaudara, anak terakhir lahir dengan sindrom *Down*. Tidak ada riwayat infeksi *tuberculosis* dalam keluarga.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 90/50 mmHg, nadi 120 x/ menit, laju pernafasan 30 x/menit, berat badan 25 kg (sesuai untuk anak berumur 7 tahun), tinggi badan 117 cm (sesuai untuk anak berumur 7 tahun). Pada pemeriksaan kepala didapatkan edema palpebra. Pemeriksaan leher dalam batas normal. Tidak ada pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen, hepar dan limpa tidak teraba, namun didapatkan *shifting dullness* dengan undulasi positif. Pemeriksaan ekstremitas menjumpai adanya edema *nonpitting*.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan serum *alpha 1-antitrypsin* (AAT) 246 mg/dl (N 93,1-125,5 mg/dl), serum besi 28 µg/dl, TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) 411 µg/dl, saturasi *transferrin* menurun sampai 7%, IgE total meningkat 775,90 U/ml, serum GGT 88 U/l. Hasil *Serum Protein Electrophoresis* (SPE) menunjukkan hipoalbuminemia 1,4 g/dl, hipogammaglobulinemia 0,21 g/dl, total protein rendah 2,91 g/dl. Hasil foto *thorax* menunjukkan pneumonia dengan efusi *pleura dextra* minimal.

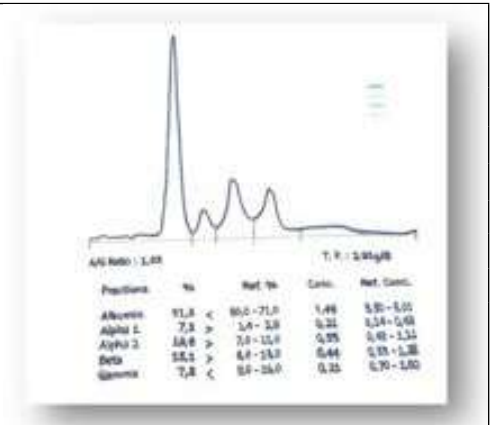
Pemeriksaan darah rutin menunjukkan kadar Hb 11,0 g/dl, PCV 33,20%. Jumlah eritrosit 4,17 juta /µL, jumlah lekosit 16.340/µL, jumlah trombosit 411.000/µL, MCV 33,20%, MCH 26,4 fl, MCHC 26,4 pg, MCHC 33,1 g/dl, RDW 17,7%, retikulosit 1,94%. Hasil hitung jenis 0/0/0/95/3/2. Evaluasi apusan darah tepi menunjukkan eritrosit anisositosis mikrositik hipokromik, leukosit kesan jumlah meningkat dengan netrofilia, trombosit kesan jumlah normal.

Pemeriksaan kimia darah rutin menunjukkan SGOT 34 U/l, SGPT 34 U/l, gula darah sewaktu 76 mg/dl, ureum 30,80 mg/dl, kreatinin 0,43 mg/dl, kolesterol total 147 mg/dl, trigliserida 136 mg/dl, HDL kolesterol rendah 34 mg/dl, LDL kolesterol 97 mg/dl, albumin rendah 2,95 g/dl, globulin 1,11 g/dl, total protein rendah 4,06 g/dl, bilirubin direk 0,11 mg/dl, bilirubin total 0,24 g/dl, gamma GT 88 U/l, alkali fosfatase 140 U/l. Di hari lain dilakukan pengukuran albumin serum dengan metode *bromocresol green* (BCG) didapatkan hasil 2,4 g/dl, di mana hasil ini tak sesuai dengan hasil SPE yang menunjukkan kadar albumin 1,4 g/dl (pemeriksaan menggunakan sampel yang sama).

Hasil urinalisis dalam batas normal, natrium 132 mmol/l, kalium 4,04 mmol/l, klorida 117 mmol/l. Kalsium sudah dikoreksi terhadap albumin 9,2 mg/dl, LDH 401 U/l. PPT & APTT dalam batas normal, ASTO negatif, IgE total meningkat 775,90 IU/ml, ANA test negatif 0,20; anti-dsDNA negatif 8,20 IU/ml.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium elektroforesis protein serum

Elektroforesis protein (5/03) - RSSA		
Albumin	1,4 g/dl	3,50–5,01
α 1-globulin	0,21 g/dl	0,14–0,43
α 2-globulin	0,55 g/dl	0,43–1,21
β -globulin	0,44 g/dl	0,53–1,28
γ -globulin	0,21 g/dl	0,70–1,50
Total protein	2,91 g/dl	
Rasio A/G	1,05	
Kesimpulan	Malignansi dengan penurunan gamma globulin dengan diferensial diagnosis inflamasi kronik	



Hasil Pemeriksaan Penunjang Lain :

Hasil pemeriksaan foto *rontgen* toraks pada tanggal 30 Januari menunjukkan adanya pneumonia dengan efusi pleura *dextra* minimal. Hasil CT-scan abdomen tanggal 30 Januari menunjukkan adanya hepatosplenomegali yang tidak teraba, fibroinfiltrat di segmen keempat dan kelima paru, yang sesuai dengan gambaran pneumonia. Dari hasil endoskopi didapatkan adanya edema mukosa pada gaster dengan duodenum yang 'aphtous' dan dari hasil biopsi duodenum didapatkan adanya inflamasi kronis gaster dengan metaplasia pada intestinal serta penyebaran eosinofil. Dari hasil pemeriksaan tes *Mantoux* pada tanggal 15 Januari, USG abdominal pada tanggal 16 Januari, dan biopsi renal pada tanggal 16 Januari tidak dijumpai adanya abnormalitas. Sementara itu dari hasil pemeriksaan mikrobiologi sputum pada tanggal 20 Januari, didapatkan adanya bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada kultur sputum.

DISKUSI

Pada pasien ini didapatkan kadar albumin yang rendah dengan faal hati normal serta tidak ada kehilangan protein melalui ginjal maupun sistem gastrointestinal, maka pasien didiagnosis dengan *congenital analbuminemia* (CAA). Pada kasus CAA di mana kadar albumin di dalam tubuh rendah, maka terjadi serangkaian mekanisme kompensasi, termasuk peningkatan produksi beberapa protein lain, peningkatan waktu paruh protein serta pengaturan gradien tekanan osmotik dan hidrostatik¹. Pada kondisi ketiadaan albumin, sel hati berkompensasi dengan meningkatkan biosintesis protein plasma lain seperti alfa, beta dan gamma globulin⁵. Protein-protein ini akan meningkatkan kadar protein total serum, berkontribusi terhadap tekanan osmotik dan bahkan diduga dapat menggantikan sebagian peran albumin¹¹. Jika serum albumin kembali pada nilai rentang normal, peningkatan regulasi kompensasi akan berhenti dan protein yang terlibat didalamnya akan kembali ke nilai normal. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa waktu paruh infus albumin pada penderita CAA memanjang hingga empat kali lipat, dengan disertai penurunan laju degradasi albumin serum^{2,12,13}. Gradien tekanan osmotik dijaga oleh kompensasi berupa peningkatan protein plasma, peningkatan filtrasi cairan transkapiler dan drainase aliran pembuluh limfa, sementara penurunan gradien tekanan hidrostatik dipengaruhi oleh penurunan tekanan kapiler darah dan peningkatan tekanan hidrostatik interstisial¹. Diagnosis analbuminemia bisa ditegakkan bila ada hipoproteinemia persisten dengan fungsi hepatik yang normal tanpa adanya bukti *protein loss* yang disebabkan oleh kelainan renal atau sistem gastrointestinal. Diagnosis pada umumnya ditegakkan dengan pemeriksaan *serum protein electrophoresis* (SPE) yang menunjukkan tidak adanya *band* albumin. Diagnosis cepat dari analbuminemia dapat terhambat bila metode pemeriksaan serum albumin salah menunjukkan keberadaan albumin yang sesungguhnya, seperti yang terjadi pada kasus ini, di mana awalnya albumin hanya diperiksa dengan metode konvensional *bromocresol green* (BCG) yang menunjukkan hasil kadar albumin 2,4 g/l tanpa pemeriksaan SPE. Setelah SPE dilakukan dengan sampel yang sama, diperoleh kadar albumin hanya sebesar 1,4 g/l, atau jauh lebih rendah jika albumin terukur dengan benar. Pada metode pengukuran dengan BCG, selain albumin, alfa dan beta globulin juga terukur sebagai albumin, sehingga pada penyakit tertentu hasilnya dapat tinggi palsu dan dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis seperti pada kasus pasien tersebut.

Pada pasien ini ditemukan adanya hipalbuminemia yang persisten meski telah diberikan terapi dengan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin dalam jangka waktu yang cukup lama, dengan fungsi liver yang normal tanpa adanya bukti *protein loss* baik dari renal maupun saluran cerna. Oleh karena itu, pasien didiagnosis *suspect* CAA dengan diagnosis banding malnutrisi kronis. Sekitar dua tahun sebelumnya, pasien sempat didiagnosis dengan sindrom nefrotik dan diterapi karena edema menyeluruh yang dideritanya, juga diberikan pengobatan *corticosteroid* dan suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin. Pada awal tahun penderita mengalami sakit yang

serupa, kemudian dirujuk ke RS tipe A, dan didiagnosis sebagai *protein-losing enteropathy* (PLE) setelah dijumpai peningkatan *alpha 1-antitrypsin* (AAT) yang diduga berasal dari spesimen *fecal*, namun ternyata kadar *alpha 1-antitrypsin* (AAT) tersebut berasal dari serum, bukan dari *fecal*, sehingga diagnosis PLE tereliminasi.

Pemberian terapi *corticosteroid* sejak pasien didiagnosis dengan sindrom nefrotik dapat menjadi salah satu kemungkinan penyebab hipoalbuminemia dan hipogammaglobulinemia yang menetap, selain juga salah satu faktor yang dapat menyebabkan infeksi berulang. Akibat dari rendahnya kadar albumin, maka akan terjadi peningkatan kadar alfa1, alfa2 dan beta globulin sebagai kompensasi, yang diduga dapat menggantikan sebagian peran albumin baik untuk mempertahankan tekanan osmotik maupun meningkatkan kadar total protein serum.

Kadar albumin serum pasien dilaporkan pernah mencapai >2 g/dl pada bulan Maret, yang disebabkan oleh penggunaan metode pemeriksaan albumin serum dengan menggunakan *bromocresol green* (BCG), di mana pada kondisi serum albumin dengan kadar rasio albumin:globulin rendah, seperti pada sindrom nefrotik, hasilnya bisa menjadi positif palsu. Hal ini disebabkan karena alfa dan beta globulin juga dihitung sebagai albumin, sehingga dijumpai hasil pemeriksaan albumin serum 2,4 g/dl. Nilai tersebut jauh lebih tinggi dari hasil pemeriksaan dengan *serum protein electrophoresis* (SPE) yang hanya mendapatkan kadar albumin sebesar 1,4 g/dl.

Waktu paruh albumin diketahui berada di rentang 16-20 hari, sehingga pada hari pertama setelah pemberian albumin intravena, kadar albumin dalam serum seharusnya meningkat lebih dari 50% pada kompartemen intravaskular, namun pada pasien ini kadar serum albumin tetap rendah, dengan fungsi hati normal dan tanpa adanya bukti *protein loss* dari renal ataupun saluran cerna (*proteinuria* negatif, serum alfa dan beta globulin serta *alpha 1-antitrypsin* meningkat). Hipoalbuminemia yang persisten pada pasien ini diduga juga disebabkan oleh pemberian terapi *corticosteroid* dalam jangka panjang, di mana *corticosteroid* diduga dapat meningkatkan degradasi albumin.

Dari hasil pemeriksaan SPE pada pasien ini, didapatkan *band* albumin sekitar 50%, padahal secara teoritis, pada kasus CAA hasil SPE hampir tidak akan mendapatkan *band* albumin atau kadar albumin serum akan kurang dari 1 g/dl. Hal ini dapat disebabkan oleh pemberian suplemen oral untuk meningkatkan sintesis albumin serta infus albumin intravena.

Di sisi lain, pemberian terapi *corticosteroid* bukan satu-satunya penyebab hipoalbuminemia persisten (karena pada hipoalbuminemia berat seharusnya kadar globulin akan meningkat sebagai kompensasi). Kondisi ini diduga dipengaruhi juga oleh malnutrisi kronis, berupa rendahnya asupan protein yang menyebabkan mekanisme kompensasi dengan cara peningkatan kadar globulin menjadi terhambat. Kecurigaan ini didukung dengan hasil biopsi duodenum yang menunjukkan adanya eosinofilia pada duodenum yang dapat disebabkan oleh alergi makanan (didukung dengan hasil pemeriksaan serum IgE yang tinggi) atau infeksi yang dipicu oleh kondisi *immunocompromise* disertai hipogammaglobulinemia karena penggunaan *corticosteroid* yang lama.

Kemungkinan lain adalah kurangnya perhatian dari orang tua penderita tentang status nutrisi pasien karena adik pasien merupakan anak dengan sindrom *Down*, yang relatif membutuhkan perhatian lebih banyak. Pada pasien juga didapatkan hepatosplenomegali yang tidak teraba pada pemeriksaan fisik namun terlihat pada *CT-scan* abdomen. Dari anamnesis tidak ditemukan adanya kecurigaan yang mengarah ke sana. Fungsi hati terpantau normal, walaupun pada pemeriksaan fisik terlihat adanya asites. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis cairan asites untuk mengetahui etiologinya. Kondisi splenomegali pada kasus ini juga belum ditemukan patofisiologinya, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari kasus ini adalah adanya *congenital analbuminemia* (CAA) yang diperberat dengan alergi makanan dan kurangnya perhatian dari orang tua pasien yang berujung pada malnutrisi kronis, sehingga terjadi kesalahan proses diagnosis dan *medication error* berupa terapi dengan *corticosteroid* yang memperberat hipoalbuminemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Analbuminemiakongenital: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *European Journal Pediatric* 2004; 163:664-70
2. Peters T Jr. All about albumin : biochemistry, genetics and medical applications. Orlando, FL:Academic Press, 1996:432
3. Campagna, Filomena et al. Analbuminemiakongenital attributable to compound heterozygosity for Novel Mutations in the albumine gene. *Clinical Chemistry* 2005;51(7):1256
4. Watkins S, Madison L, Galliano M, Minchiotti L, Putnam FW. Analbuminemia:three cases resulting from different point mutations in the albumingene, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(21):9417
5. Gossi B, Kleinert D, Gossi U. A further case of analbuminemia, *Schwied Med Wochenschr*; 2000; 130(9):583
6. Toye JM, Lemire G, Baerg KL. Perinatal and childhood morbidity and mortality in Analbuminemiakongenital. *Paediatric Child Health* 2012;17(6):e20-e23
7. Peters T. Albumin Website: Register of Analbuminemia.www.albumin.org (Accessed on July 7, 2010)
8. Lyon AW, Meinert P, Bruce GA, Laxdal VA, Salkie ML. Influence of methodology on the detection and diagnosis of Analbuminemiakongenital. *Clinical Chemistry* 1998;44(7):2365
9. Del Ben M, Angelico F, Loffredo L, Violi F. Treatment of a patient with Analbuminemiakongenital with atorvastatin and albumin infusion. *World Journal Clinical Cases*. 2013 April 16;1(1):44-8
10. Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, et al. Molecular diagnosis of analbuminemia : A novel mutation identified in two Amerindian and two Turkish families. *Clinical Chemistry*; 2002;48(9):844
11. Le Carrer, Didier. Serum Protein electrophoresis and immunofixation : illustrated interpretations. *Laboratories Sebia. Hatier*.1994;2:20-1
12. Buehler, B.A. Hereditary disorder of albumin synthesis. *Annals of clininal and laboratory sciemce*. 1978;8(4):283-6
13. Vorechovsky I. Aberrant 3' splice sites in human diseasegenes: mutation pattern, nucleotide structure and comparison of computational tools that predict their utilization. *Nucleic Acids Res* 2006;34:4630-41.
14. Minchiotti L, Galliano M, Caridi G, Kragh-Hansen U, Peters T Jr. Congenital analbuminaemia: Molecular defects and biochemical and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:5494-502.
15. Ruho MS, Greene MW, Peters T. Location of the mutation site in the frst two reported cases of analbuminemia.*Clin Biochem* 2010;43:525-7.