

LAPORAN KASUS: PENCITRAAN RADIOLOGIS DARI OSTEOPETROSIS

Noor Hadi,¹ Lina Choridah², Wigati Dharniyati²

¹Radiology Resident School of Medicine Gadjah Mada University/Sardjito General Public Hospital Yogyakarta
²Staff of Radiology Department School of Medicine of Gadjah Mada University/Sardjito General Public Hospital Yogyakarta

ABSTRACT

Osteopetrosis ("marble bone disease") is a descriptive term that refers to a group of rare, heritable disorders of the skeleton characterized by increased bone density on radiographs. Osteopetrosis is caused by failure of osteoclast development or function and mutations in at least 10 genes have been identified as causative in humans. These conditions can be inherited as autosomal recessive, dominant or X-linked traits with the most severe forms being autosomal recessive. The overall incidence of these conditions is difficult to estimate but autosomal recessive osteopetrosis (ARO) has an incidence of 1 in 250,000 births, and autosomal dominant osteopetrosis (ADO) has an incidence of 1 in 20,000 births. Diagnosis is largely based on clinical and radiographic evaluation, confirmed by gene testing when available.

The authors present a case report of a 21-year-old woman who had moderate right foot pain after got slip. Past history illness reveals that she at first has diagnosed with anemia caused by Thalassemia when she was 5 years old, since then she has got 6 times fractures in the different time and after further examinations she has diagnosed with osteopetrosis by her pediatrician. The radiological examination showing the classical bone within a bone on the foot radiograph increased bone density with Erlenmeyer flask deformity of distal femur. Treatment of osteopetrotic conditions is largely symptomatic, although haematopoietic stem cell transplantation is employed for the most severe forms associated with bone marrow failure and currently offers the best chance of longer term survival in this group.

Keywords: osteopetrosis, fracture, bone density

ABSTRAK

Osteopetrosis ("marble bone disease") adalah istilah yang menggambarkan kumpulan kelainan langka tulang yang diwariskan, ditandai dengan peningkatan kepadatan tulang pada pemeriksaan radiografi. Osteopetrosis disebabkan oleh kegagalan pembentukan, fungsi osteoklas, mutasi pada setidaknya 10 gen telah diidentifikasi sebagai penyebab osteopetrosis pada manusia. Osteopetrosis dapat diwariskan sebagai autosomal resesif, dominan atau terkait gen X, bentuk yang paling parah terjadi pada autosomal resesif. Insiden keseluruhan untuk kondisi ini sulit untuk diperkirakan tapi autosomal resesif osteopetrosis (ARO) memiliki insiden 1 dari 250.000 kelahiran, dan autosomal dominan osteopetrosis (ADO) memiliki insiden 1 dari 20.000 kelahiran. Diagnosis sebagian besar didasarkan pada pemeriksaan klinis dan radiografi, dikonfirmasi oleh pengujian gen dilakukan bila tersedia.

Penulis melaporkan kasus seorang wanita muda berusia 21 tahun yang memiliki nyeri sedang pada kaki kanan setelah terpeleset. Riwayat penyakit dahulu mengungkapkan bahwa dia pada awalnya telah didiagnosis dengan anemia yang disebabkan oleh Thalassemia ketika ia berusia 5 tahun, sejak itu ia telah mendapat 6 kali patah tulang di waktu yang berbeda dan kemudian didiagnosis dengan osteopetrosis oleh spesialis pediatrik. Pemeriksaan radiologi menunjukkan gambaran bone within bone pada radiografi kaki, peningkatan kepadatan tulang dengan deformitas Erlenmeyer pada tulang paha. Terapi osteopetrosis sebagian besar bersifat simptomatik, meskipun transplantasi sel induk hematopoietik digunakan untuk osteopetrosis yang paling berat terkait dengan kegagalan sumsum tulang, dan terapi tersebut saat ini menawarkan kesempatan terbaik untuk bertahan hidup untuk jangka waktu yang lebih panjang pada kelompok ini.

Keywords: osteopetrosis, fraktur, densitas tulang

PENDAHULUAN

Osteopetrosis berasal dari bahasa Yunani "osteo" yang berarti tulang dan "petros" , batu. Osteopetrosis adalah variasi yang biasa disebut sebagai ("marble bone disease") dan "Albers-Schönberg disease", setelah ahli radiologi Jerman tersebut dikreditkan dengan deskripsi pertama dari osteopetrosis pada tahun 1904.¹

Osteopetrosis merupakan penyakit tulang dimana terjadi peningkatan densitas tulang yang abnormal dan tulang mudah mengalami fraktur. Para peneliti telah mengklasifikasikan osteopetrosis kedalam beberapa kelompok besar, yang dapat dibedakan berdasarkan sifat pewarisan: autosomal dominant, autosomal recessive, atau terkait gen X. Selain itu juga dapat dibedakan berdasarkan tanda dan gejala dari masing – masing tipe tersebut.^{1,2}

Autosomal dominan osteopetrosis (ADO) merupakan bentuk paling umum dari osteopetrosis dengan insidensi sekitar 1 dari 20.000 orang. Sedangkan kasus autosomal resesif osteopetrosis jarang terjadi, dengan insidensi sekitar 1 dari 250.000 orang.¹ Bentuk - bentuk lain dari osteopetrosis sangat jarang. Hanya terdapat beberapa kasus *intermediate autosomal osteopetrosis* dan *X-linked osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OLEDAID)* yang telah dilaporkan dalam literatur medis.^{1,3,4}

Prognosis dari beberapa pasien dengan osteopetrosis berat dapat membaik setelah dilakukan transplantasi sumsum tulang (BMT). Pasien dengan autosomal dominan osteopetrosis memiliki tingkat ketahanan hidup jangka panjang yang baik.⁵

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita muda berusia 21 tahun yang memiliki nyeri pada kaki kanan setelah terpeleset. Tak ada jejas hematoma, tak ditemukan krepitasi. Riwayat penyakit dahulu mengungkapkan bahwa pada tahun 2002 pasien sering mengalami epistaksis, lebam di tubuh bila kecapaian atau terbentur, pernah mengalami penurunan Hb yang berat hingga harus ditranfusi darah dan dirawat inap di salah satu rumah sakit swasta, pasien didiagnosa dengan Thalasemia. Sepulangnya dari rumah sakit pasien mencoba pengobatan alternatif dan keluhan mimisan maupun lebam berkurang. Pada

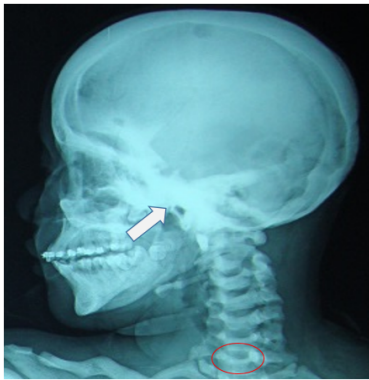
tahun 2005 pasien mengalami jatuh dan patah di kaki kiri.

Pasien mengalami patah tulang tangan kiri pada tahun 2007 saat pasien mencoba menggendong anak tetangganya dan oleh spesialis orthopedi pasien dilakukan terapi reposisi dan konservatif untuk fraktur humerus sinistra pars tertia media tersebut. Pada tahun 2008 pasien mengeluhkan lemas, pucat, Hb 6.8, trombosit 49000, bisitopenia, lalu dilakukan pelacakan dengan apusan darah tepi, didapatkan hasil mielofibrosis / anemia mieloblastik / infiltrasi sum sum tulang. Selanjutnya pasien dilakukan pemeriksaan sum sum tulang dan didapatkan kesimpulan aplasia sum-sum tulang sehingga diagnosa akhir menjadi congenital dyserythropoietic anemia dan dirawat di Rumah Sakit Sardjito Yogyakarta selama 2 minggu. Pada tahun 2009 pasien mengalami demam selama lebih kurang 1 minggu, terlihat pucat, lemah, mual dan muntah, sudah berobat ke puskesmas namun keluhan tidak membaik, dibawa ke poli hematologi, disana pasien disarankan rawat inap karena Hb 6.2 dan trombosit 54000, namun karena kamar penuh akhirnya pasien memilih untuk pulang. Pada tahun 2010 pasien berobat ke poli orthopedi karena mengalami nyeri di lengan kanan, didiagnosa sebagai fraktur humerus dextra dan osteopetrosis berdasarkan riwayat fraktur berulang dan gambaran tulang pada pemeriksaan radiologi.

Pasien tersebut diperiksa di bagian ortopedi dan diberi pengantar pemeriksaan x-ray pedis dextra. Pada pemeriksaan fisik didapatkan nyeri pada punggung kaki kanan dan agak nyeri apabila digerakkan. Selanjutnya dari hasil foto x-ray pedis tersebut, atas persetujuan pasien dilakukan pemeriksaan bone survey untuk mengetahui ada tidaknya fraktur di tempat lain, dan didapatkan hasil sebagai berikut :



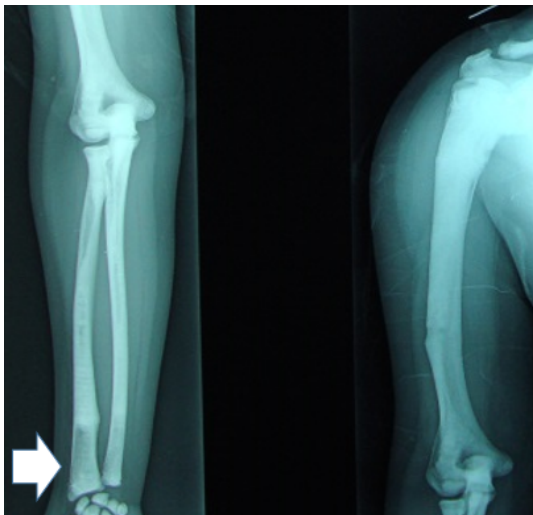
Gambar 1. Foto penampilan fisik pasien, tampak postur tubuh pendek, tampak lebam di lengan kanan dan tampak kaki kanan bengkak dan dipasang fiksasi eksterna.



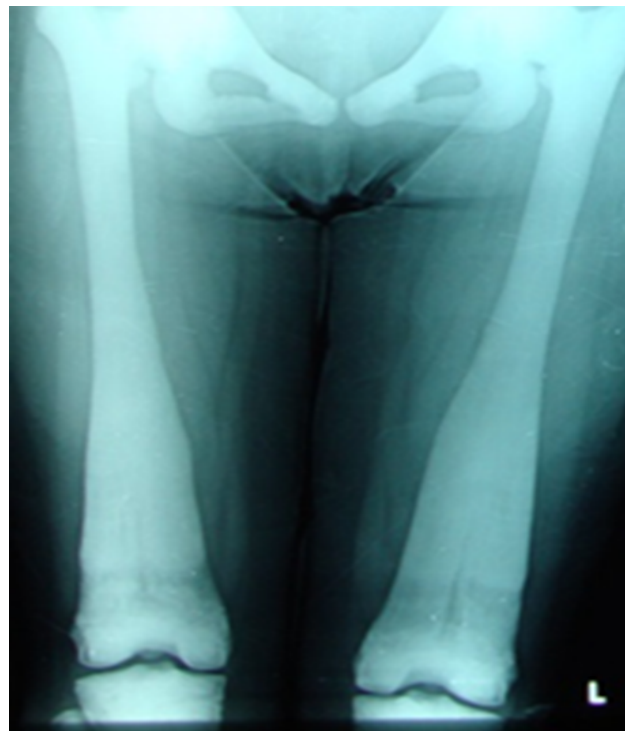
Gambar 2. Foto kepala proyeksi lateral, tampak peningkatan densitas tulang dan penebalan korteks tulang calvaria. Tampak sklerotik di basis cranii (anak panah putih). Tampak gambaran lesi sklerotik pada *vertebral endplates*, yang dikenal sebagai gambaran "sandwich appearance" (lingkaran merah)



Gambar 4. Foto pelvis proyeksi AP, tampak peningkatan densitas tulang dengan *multiple old fracture*



Gambar 3. Foto humerus dan antebrachii, proyeksi AP. Tampak peningkatan densitas tulang dengan disertai gambaran "bone within bone" (panah putih) dan *old fracture* pada humerus dextra pars $\frac{1}{3}$ media



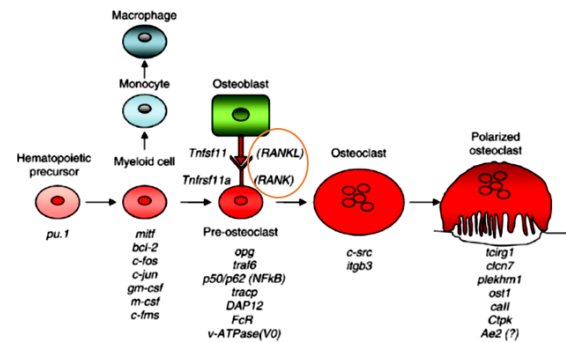
Gambar 5. Foto femur bilateral, proyeksi AP. Tampak peningkatan densitas tulang dan tampak gambaran "Erlenmeyer flask deformity" pada femur bilateral



Gambar 6. Foto pedis dextra proyeksi AP dan Lateral. Tampak peningkatan densitas tulang dengan gambaran “bone within bone” (anak panah putih)

PEMBAHASAN

Osteoklas adalah sel berinti banyak yang berasal dari haematopoietik. Diferensiasi dari prekursor osteoklas terjadi di bawah pengaruh beberapa faktor, dimana diferensiasi akhir osteoklas dari preosteoklas ditentukan oleh aksi *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand Ligand (RANKL)* pada *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK)*, yang merupakan reseptor pada permukaan sel pre-osteoklas.^{3,6,7} RANKL merupakan produk osteoblas yang mengendalikan fungsi osteoklas. Selain itu, *osteoprotegerin (OPG)* yang diproduksi oleh osteoblas juga berperan dalam fungsi osteoklas dimana OPG adalah inhibitor RANKL dan bertindak sebagai ‘rem’ pada aktivitas osteoklas. Pada saat meningkatnya kebutuhan untuk resorpsi tulang (seperti kondisi hipokalsemia), produksi OPG dibatasi dan resorpsi tulang dapat dilanjutkan tanpa hambatan, sementara ketika kalsium dalam darah tercukupi, OPG diproduksi dalam jumlah yang lebih besar dan menghambat resorpsi tulang.^{1,3,4}



Gambar 7. Gambaran skematik gen yang terlibat pada osteoclastogenesis pada osteopetrosis

Gangguan dalam osteoklas sendiri menimbulkan gangguan penyakit yang dikenal sebagai Osteopetrosis. Jumlah osteoklas yang rendah dapat ditemukan pada penderita osteopetrosis, hal tersebut disebabkan diferensiasi osteoklas terganggu oleh mutasi baik gen *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)* maupun *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK)*. Jumlah osteoklas yang banyak juga dapat ditemukan pada beberapa kasus osteopetrosis. Meskipun kaya akan osteoklas, namun fungsi osteoklas tidak berfungsi normal karena mutasi pada gen pada osteoklas yang mengendalikan produksi lingkungan asam yang dibuat oleh osteoklas yang diperlukan untuk resorpsi tulang. Tingkat keparahan OP bervariasi tergantung pada gen yang bermutasi dan beberapa di antaranya hanya dapat didiagnosis secara kebetulan atau sebagai hasil dari diagnosis dari anggota keluarga yang lain.^{1,3,8,9}

Autosomal dominan osteopetrosis (ADO), yang juga disebut *Albers-Schönberg disease*, merupakan jenis yang paling ringan. Beberapa orang yang menderita penyakit ini tidak menunjukkan adanya gejala. Pada pasien dengan jenis ini, kelainan densitas biasanya ditemukan secara kebetulan ketika pasien melakukan x-ray. Pada pasien yang terdapat tanda dan gejala, manifestasi utama pada tipe ini berupa fraktur multiple tulang, abnormal kurvatura spinalis (skoliosis) atau abnormalitas spinal lain, arthritis pada pinggul, dan infeksi tulang (osteomyelitis). Masalah – masalah ini biasanya muncul dimasa anak – anak akhir atau di masa remaja.^{1,2,6,10}

Autosomal resesif osteopetrosis (ARO) merupakan tipe osteopetrosis yang lebih berat yang gejalanya muncul diawal masa pertumbuhan. Individu yang menderita ARO memiliki resiko tinggi terjadinya fraktur yang hanya diakibatkan oleh benturan kecil atau

terjatuh. Abnormalitas pada densitas tulang tengkorak dapat menyebabkan terjepitnya saraf yang ada di kepala dan wajah (terutama nervus cranialis), yang sering menyebabkan gangguan penglihatan, pendengaran, maupun paralisis otot fasialis. Peningkatan densitas tulang ini juga dapat mengganggu fungsi dari sumsum tulang, yang menghambat pembentukan sel darah baru dan system imun. Akibatnya, pasien dengan ARO memiliki resiko perdarahan abnormal, anemia, dan infeksi berulang. Pada kasus – kasus berat, kelainan sumsum tulang ini dapat menjadi kasus yang mengancam jiwa pada masa awal pertumbuhan atau dimasa awal anak - anak.^{1,5,11,12}

Gambaran radiologi pada osteopetrosis biasanya digunakan sebagai alat diagnostik. Pada pemeriksaan x ray, tampak peningkatan densitas tulang, dapat juga ditemukan sklerotik menyeluruh pada tulang. Pada tulang dapat muncul gambaran berupa “*bone within bone*” (endobone), terkadang terdapat bekas patah tulang ataupun osteomyelitis. Pada tulang panjang terutama femur tampak gambaran khas berupa “*Erlenmeyer flask deformity*”. Sedangkan pada vertebrae tampak gambaran “*sandwich appearance*”.^{1,6,13}

KESIMPULAN

Osteopetrosis merupakan suatu penyakit yang jarang terjadi dan bersifat kongenital yang ditandai dengan kegagalan osteoklas dalam menyerap tulang, sehingga *bone modeling* dan *remodeling* menjadi terganggu.

Terdapat 2 tipe osteopetrosis secara garis besar, autosomal resesif osteopetrosis dengan prognosis yang buruk dan autosomal dominant osteopetrosis yang memiliki prognosis lebih baik. Selain kedua tipe tersebut, terdapat tipe lain dari osteopetrosis, namun sangat jarang.

Gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang terutama radiologi, sudah cukup untuk menegakan diagnosis dari osteopetrosis. Oleh karena itu pemahaman tentang gambaran radiologi dari osteopetrosis sangat diperlukan untuk penegakan diagnosis osteopetrosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stark Z, Savarirayan R. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009;12:1–12.
2. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget 's disease , fibrous dysplasia , osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. Jt Bone Spine. Elsevier Masson SAS; 2011;78(3):252–8.
3. Del A, Cappariello A, Teti A. Genetics , pathogenesis and complications of osteopetrosis. 2008;42:19–29.
4. Allgrove J. Metabolic bone disease. Paediatr Child Health (Oxford). Elsevier Ltd; 2010;21(4):187–93.
5. Frcpc MN, Frcpc LMW. Infantile Malignant Osteopetrosis. J Pediatr. Mosby, Inc. 2013;163(4):1230.
6. Bollerslev J, Andersen PE. Radiological , Biochemical and Hereditary Evidence of Two Types of Autosomal Dominant Osteopetrosis metabolic. 1988;13:7–13.
7. Elcioglu NH, Vellodi A, Hall CM: Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. J Med Genet 2002, 39:603–7.
8. Garn SM., Poznanski A.K. and Nagy J.M.: Bone measurements in differential diagnosis of osteopenia and osteopetrosis. Radiology 100:509–18, 1971.
9. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. Calcif Tissue Int 2005;77:263–4.
10. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. Nat Genet 2007;39:960–2.
11. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Engl J Med 2004;351:2839–49.
12. Segovia-Silvestre T, Neutzsky-Wulff AV, Sorensen MG, et al. Advances in osteoclast biology resulting from the study of osteopetrotic mutations. Hum Genet 2009;124:561–77.
13. Carolino J, Perez JA, Popa A. Osteopetrosis. Am Fam Physician 1998;57:1293–6.