

Fibrous Displasia

Dimas Arrohmansyah¹ Helmi Ismunandar² Rani Himayani³

¹Jurusan Pendidikan dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Orthopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Fibrous displasia adalah lesi fibro-oseus intramedulla jinak. Fibrous displasia terjadi dari mutasi pengaktifan somatik (gain-of-function) pasca zigotik di GNAS, yang mengkodekan G-protein terkait jalur AMP, Gs α . Keterlibatan kulit, tulang, dan sistem endokrin konsisten dengan peristiwa mutasi di awal embriogenesis, yang terjadi sebelum diferensiasi 3 lapisan embrio. Diagnosis hanya dapat dilakukan setelah evaluasi menyeluruh terhadap tingkat penyakit skeletal yaitu monostotik/poliostotik dan adanya manifestasi ekstra-skeletal. Displasia fibrosa monostotik didefinisikan sebagai adanya displasia fibrosa hanya pada satu tempat kerangka. Displasia fibrosa poliostotik didefinisikan sebagai adanya displasia fibrosa di lebih dari satu situs kerangka tanpa manifestasi ekstra-skeletal. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan foto polos ataupun CT scan yang berguna untuk mengetahui arah keganasan. Optimalisasi gaya hidup merupakan target utama dari terapi fibrous dysplasia. Perawatan medis disarankan untuk mengurangi nyeri, menstabilkan lesi, dan mendukung struktur tulang untuk menghindari fraktur. Sedangkan terapi bedah lebih disukai dalam mengobati deformitas, untuk menghindari patah tulang patologis, dan mengobati lesi simptomatik. Transformasi maligna pada FD sangat jarang terjadi namun follow-up rutin harus tetap dilakukan.

Kata kunci: Diagnosis, fibrous dysplasia, perawatan

Fibrous Displasia

Abstract

Fibrous dysplasia is a benign intramedullary fibro-oseus lesion. Fibrous dysplasia occurs from the post-zygotic somatic activation (gain-of-function) mutation in GNAS, which encodes the G-protein associated with the AMP pathway, Gs α . Involvement of the skin, bone, and endocrine system is consistent with mutation events early in embryogenesis, which occur prior to differentiation of the 3 embryonic layers. The diagnosis can only be made after a thorough evaluation of the degree of skeletal disease that is monostotic / polyostotic and the presence of extra-skeletal manifestations. Monostotic fibrous dysplasia is defined as the presence of fibrous dysplasia at only one skeleton site. Polyostotic fibrous dysplasia is defined as the presence of fibrous dysplasia at more than one skeletal site without extra-skeletal manifestations. Examination can be done with plain radiographs or CT scans which are useful for determining the direction of malignancy. Lifestyle optimization is the main target of fibrous dysplasia therapy. Medical treatment is recommended to reduce pain, stabilize lesions, and support bone structures to avoid fractures. While surgical therapy is preferred in treating deformities, to avoid pathological fractures, and to treat symptomatic lesions. Malignant transformation in FD is very rare but routine follow-up should be done.

Keywords: Diagnose, fibrous dysplasia, treatment

Korespondensi: Dimas Arrohmansyah, alamat jln. ciherang rt rw 01/01 kelurahan ciherang kecamatan gunung alip kabupaten tanggamus, HP 081367709685, E-mail Dimasarrohmansyah95@gmail.com

Pendahuluan

Fibrous displasia adalah kondisi seperti tumor formatif yang digambarkan oleh substitusi tulang biasa dengan perluasan jaringan ikat fibrosa yang berlebihan bercampur dengan trabekula keras sporadis. Fibrous displasia adalah penyakit hereditas, infeksi yang tidak didapat yang terjadi karena transformasi Gs subunit alfa dari protein reseptor

berpasangan cAMP yang mengarah ke arah atas yang mendorong untuk meninggalkan aktivasi osteoblas dengan merangsang pembentukan tulang ireguler dalam stroma jaringan ikat yang menonjol.¹

Fibrous displasia adalah lesi fibro-oseus intramedulla jinak yang awalnya digambarkan oleh Lichtenstein pada tahun 1938 dan oleh Lichtenstein dan Jaffe pada tahun 1942. Frekuensi dan insidensi dari

fibrous displasia sulit untuk dievaluasi namun demikian, lesi tersebut tidak jarang. Fibrous displasia terjadi pada sekitar 5% sampai 7% dari tumor tulang jinak. Fibrous displasia dapat muncul di satu tulang (monostotik) atau banyak tulang (poliostotik) dan dapat dihubungkan dengan kondisi lain, misalnya, kulit café-au-lait, serta gangguan endokrin (pubertas dini, renal phosphate wasting, hipertiroidisme, dan penambahan hormon perkembangan. Lesi fibrous displasia terjadi selama pertumbuhan dan perkembangan tulang dan memiliki perkembangan normal yang bervariasi. Presentasi klinis dapat terjadi pada semua usia, dengan sebagian besar lesi dikenali pada usia tiga puluh tahun. Lesi tidak memiliki preferensi orientasi gender. Sebagian besar lokasi tersering adalah pada tulang panjang, tulang rusuk, tulang kraniofasial, dan panggul.²

Diagnosis biasanya tidak sulit mengingat gejala, radiologi, dan histologi. Gambaran histologis secara klasik berupa stroma fibrosa rendah sampai sedang yang mengelilingi trabekula tulang berbentuk tidak teratur tanpa osteoblastik rimming, yang cocok dengan penampilan jinak pada gambaran radiologi. Perawatan terbatas pada pemeliharaan kepadatan tulang maksimum melalui diet, olahraga, dan pengobatan terapeutik, dengan banyak pasien juga memilih untuk menghindari zat yang menurunkan kepadatan tulang, seperti kafein dan nikotin. Seringkali, penguatan bedah diperlukan untuk kelainan bentuk membungkuk dan fraktur saat terjadi. Saat ini, tidak ada terapi untuk mencegah perkembangan penyakit atau untuk transformasi keganasan.³

Isi

Menentukan insidensi murni dari fibrous displasia, terutama dalam bentuk monostotik yang lebih umum, sulit dilakukan karena banyak pasien yang asimtomatik dan sering didiagnosis secara kebetulan setelah evaluasi radiografi karena alasan lain. Jika dipertimbangkan dengan

tumor tulang, fibrous displasia terdiri dari hampir 1% tumor tulang primer dan 5% -7% dari semua tumor tulang jinak. Onset biasanya terjadi pada masa remaja atau masa kanak-kanak, meskipun bentuk yang lebih parah dapat timbul pada masa bayi. Usia rata-rata saat presentasi dalam studi oleh Lawrence et al adalah 22 tahun, dan usia rata-rata adalah 17 tahun. Displasia fibrosa poliostotik onsetnya terutama pada anak-anak di bawah usia 10 tahun, dan lesi tumbuh bersama anak dan stabil setelah pubertas. Rasio kejadian poliostotik untuk displasia fibrous monostotik adalah 3:7. Prevalensi gender dari monostotik dan poliostotik fibrous displasia adalah sama. Namun, sindrom McCune-Albright memiliki kecenderungan terjadi pada wanita.⁴

Tulang apa pun dapat dipengaruhi oleh fibrous displasia. Lokasi keterlibatan yang umum, dalam urutan frekuensi yang menurun, adalah tulang paha, femur, tibia, kranium dan fasial, pelvis, tulang rusuk, ekstremitas atas, vertebra lumbal, klavikula, dan vertebra servikalis. Displasia mungkin terjadi unilateral atau lebih jarang, bilateral. Pada pasien dengan penyakit poliostotik, tulang yang paling sering terkena adalah tulang kraniofasial, tulang rusuk, dan metafisis atau diafisis dari femur atau tibia proksimal, dan lesi sering ditemukan pada satu sisi tubuh. Pigmentasi kulit yang abnormal juga cenderung hadir di sisi yang sama. Tulang kraniofasial terpengaruh pada sekitar 10% kasus displasia fibrosa monostotik dan pada 50% -100% kasus displasia fibrosa poliostotik. Ketika hanya tulang kranial dan wajah yang terpengaruh, istilah displasia fibrosa kraniofasial dapat digunakan.

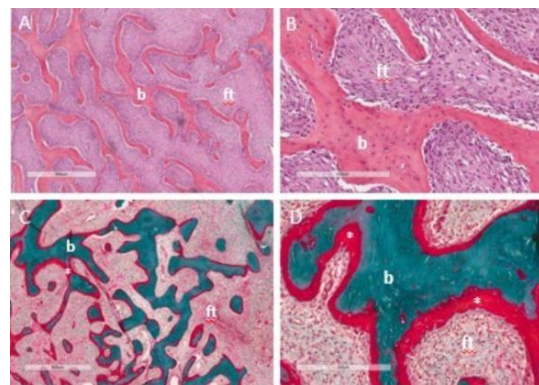
Fibrous displasia terjadi dari mutasi pengaktifan somatik (gain-of-function) pasca zigotik di GNAS, yang mengkodekan G-protein terkait jalur AMP, Gs α . Mutasi GNAS pada fibrous displasia diketahui terjadi pada salah satu dari dua residu asam amino yaitu Arg201 (> 95% dari kasus yang dilaporkan) atau Gln227 (<5%). Mutasi ini mengganggu aktivitas GTPase intrinsik

Gs α , menyebabkan aktivasi konstitutif dari adenylyl cyclase dan pensinyalan AMP siklik yang tidak tepat. Keterlibatan kulit, tulang, dan sistem endokrin konsisten dengan peristiwa mutasi di awal embriogenesis, yang terjadi sebelum diferensiasi 3 lapisan embrio. Fenotipe pada individu dengan fibrous displasia merupakan hasil dari distribusi jaringan yang mengandung mutasi GNAS, dan peran yang dimainkan oleh pensinyalan Gs α pada jaringan tersebut.⁵

Patogenesis FD terjadi akibat penggantian tulang dan sumsum tulang normal oleh lesi fibroosseous. Secara histologis lesi terdiri dari sel skeletal progenitor, yang berkembang biak dalam keadaan multipotent tanpa diferensiasi yang diharapkan menjadi osteoblas, adiposit, dan garis sel pendukung hematopoietik. Proliferasi sel progenitor skeletal dan pembentukan tulang abnormal menghasilkan gambaran histologis karakteristik FD, termasuk fibrosis sumsum, trabekula berbentuk abnormal, dan pembentukan matriks skeletal abnormal. Juga karakteristik adalah undermineralisasi skeletal dengan osteoid yang menonjol, sebagian karena peningkatan produksi FGF23 oleh sel FD. Kombinasi dari kurangnya keselarasan stres dan hasil mineralisasi yang tidak mencukupi dari kekuatan mekanik, mengarah ke pengembangan adanya keluhan nyeri, deformitas, dan fraktur patologis.⁶

Secara histopatologi FD dibagi menjadi tiga jenis yaitu (1) model "huruf Cina", (2) model "pagetoid", dan (3) model "hypercellular" berdasarkan arsitektur dan seluleritas jaringan tulang. Jenis yang paling umum adalah model huruf Cina dan terdiri dari trabekula tulang tipis dan terputus, dengan reabsorpsi tulang aktif oleh osteoklas. Sel osteogenik berbentuk bintang, dan banyak serat Sharpey hadir. Model pagetoid mirip dengan tulang yang ditemukan pada penyakit Paget, dengan jaringan trabekuler padat dan sklerotik. Model hypercellular dicirikan oleh adanya trabekula tulang terputus-putus yang

didistribusikan secara teratur dan kadang-kadang paralel. Kerubisme mungkin homogen, tetapi lebih sering tulang menyerupai sarang lebah. Ruang multilokuler di tulang diisi dengan jaringan lunak, yang biasanya cukup avaskular. Menariknya, vaskularisasi lesi CFD bervariasi, dan perdarahan dapat terjadi dengan cepat pada saat biopsi dan / atau pembedahan. Jika lesi stabil tanpa pertumbuhan atau asimtomatik, dan / atau di dasar tengkorak, biopsi mungkin tidak diperlukan atau tidak mungkin dilakukan.⁷



Gambar 1. Gambaran histopatologi displasia fibrosa. Bagian yang diwarnai dengan hematoksilin-eosin dalam daya rendah (A) dan daya tinggi (B) menunjukkan trabekula yang tidak teratur dan terputus-putus (b) dalam stroma berserat (ft), menunjukkan "pola terputus-putus yang khas. Bagian yang diwarnai trichrome Goldner dalam daya rendah (C) dan daya tinggi (D) mengungkapkan perubahan osteomalacic termasuk kelebihan osteoid (tanda bintang) dan undermineralisasi parah pada tulang displastik.⁵

Gambaran Klinis dan Radiologis

Diagnosis hanya dapat dilakukan setelah evaluasi menyeluruh terhadap a) tingkat penyakit skeletal yaitu monostotik/poliostotik dan b) adanya manifestasi ekstra-skeletal. Displasia fibrosa monostotik didefinisikan sebagai adanya displasia fibrosa hanya pada satu tempat kerangka. Displasia fibrosa poliostotik didefinisikan sebagai adanya displasia fibrosa di lebih dari satu situs kerangka tanpa manifestasi ekstra-skeletal. Sindrom McCune-Albright didefinisikan sebagai kombinasi dari FD

dan satu atau lebih fitur rangka ekstra, ATAU adanya dua atau lebih fitur rangka ekstra. Tidak membutuhkan FD untuk diagnosis MAS mencerminkan pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis molekuler dari gangguan tersebut. Sindrom Mazabraud adalah kombinasi dari FD dengan miksoma intramuskular. Myxoma didefinisikan sebagai manifestasi ekstra-skeletal FD/MAS dan dapat terjadi terkait dengan semua jenis penyakit (monostotik, poliostotik atau MAS). Fitur ekstra-kerangka lainnya termasuk:^{8,1}

1. Makula kulit Café-au-lait dengan ciri khas batas bergerigi dan tidak beraturan (Pesisir Maine) dan distribusi yang menunjukkan apa yang disebut "respek" dari garis tengah tubuh
2. Produksi steroid seks yang tidak tergantung gonadotropin mengakibatkan pubertas dini, kista ovarium berulang pada anak perempuan dan wanita atau produksi testosteron otonom pada anak laki-laki dan laki-laki. Ini termasuk lesi testis yang konsisten dengan FD/MAS dengan atau tanpa terkait pubertas prekoks independen gonadotropin.
3. Lesi tiroid yang konsisten dengan FD / MAS dengan atau tanpa hipertiroidisme non-autoimun
4. Kelebihan hormon pertumbuhan
5. Hiperkortisolisme neonates

Sebagai catatan, hipofataemia terkait FGF-23 tidak dianggap sebagai gambaran MAS melainkan sebagai penanda keparahan FD skelet.

Gambaran radiologi umum pada radiografi konvensional meliputi penampakan ground-glass; lesi radiolusen (kistik) lengkap, lesi sklerotik atau lesi sistik dan sklerotik campuran; margin terbatas tegas (pola geografis), dengan atau tanpa batas sklerotik; dan lesi yang meluas dengan cangkang yang tebal, tipis, atau menunjukkan perforasi kecil dan/atau scalloping endosteal. Massa jaringan lunak

bukanlah gambaran radiologis dari FD dan harus diselidiki lebih lanjut.¹



Gambar 2. Gambar representatif makula café-au-lait pada pasien dengan sindrom McCune-Albright. Foto bahu (a), punggung (b), dan kaki (c) dari tiga pasien yang menunjukkan karakteristik lesi hiperpigmentasi dengan batas bergerigi, dan kecenderungan untuk terjadi atau mencerminkan ("menghormati") garis tengah tubuh¹.



Gambar 3. Gambaran radiografi representatif dari displasia fibrosa. A. Foto rontgen femoralis, keterlibatan difus dengan displasia fibrosa dan deformitas coxa vara ("shepherd's crook") (panah merah). B. Foto rontgen humerus, ciri khas displasia fibrosa, termasuk penampakan "ground glass" yang homogen dan penipisan kortikal. "Bowing" telah terjadi di situs yang sebelumnya retak di poros tengah (panah merah). C. Foto rontgen dari pasien dengan FD spinal difus dan mengakibatkan skoliosis torako-lumbal. D. Pemindaian skintigrafi Technetium-99, peningkatan serapan pelacak di area displasia fibrosa, termasuk tengkorak, tulang belakang, humerus kanan, dan ekstremitas kanan bawah (panah merah). E. Pencitraan resonansi magnetik berat T2 pada ekstremitas bawah menunjukkan lesi terbatas tegas dengan intensitas sinyal sedang hingga tinggi pada femur bilateral (panah merah). F. CT tengkorak yang menunjukkan karakteristik keterlibatan "kaca tanah" yang homogen tersebar dari displasia fibrosa kraniofasial. Kanal optik bilateral terlibat dengan displasia fibrosa dan paten secara luas (panah merah)

CT berguna untuk menilai daerah dengan anatomi kompleks dari struktur rangka misalnya. wajah, panggul, tulang belakang, dan untuk mendeteksi fraktur halus yang tidak tergeser. Kehadiran massa jaringan lunak ekstra-osseus dengan kerusakan tulang menunjukkan transformasi keganasan. Meskipun FD memiliki fitur non-spesifik pada MRI, alat pencitraan ini memungkinkan diferensiasi FD dari lesi kista. Lesi mungkin mengandung level cairan / cairan tetapi tidak boleh ada massa jaringan lunak. Studi pencitraan kedokteran nuklir seperti ^{99m}Tc- MDP, biasanya dikombinasikan dengan computed tomography (SPECT) emisi foton tunggal untuk memberikan resolusi anatomi yang lebih baik, atau PET/CT NaF ¹⁸F menunjukkan peningkatan serapan pelacak pada fokus penyakit tulang.¹

Penatalaksanaan

Nasihat harus diberikan untuk mengoptimalkan faktor gaya hidup yang berhubungan dengan kesehatan tulang yang optimal. Pasien harus dinasehati untuk mencapai asupan kalsium makanan yang sesuai per usia dan mencapai kadar vitamin D25-OH yang cukup sesuai pedoman nasional, terutama jika pengobatan farmakologis dengan anti-resorptif dipertimbangkan. Penghentian merokok, alkohol dalam jumlah sedang hingga < 3 unit/hari dan menjaga berat badan yang sehat harus didiskusikan sesuai kebutuhan. Latihan fisik yang sesuai, aman dan cukup untuk mengoptimalkan kebugaran harus direkomendasikan dengan rujukan untuk terapi fisik sesuai kebutuhan. Pertimbangan harus dibuat untuk rujukan khusus ke psikolog bagi mereka dengan penyakit sedang sampai berat, terutama dengan adanya cacat fisik yang signifikan dan/atau dampak kraniofasial. Rujukan ke pekerja sosial mungkin juga diperlukan.¹

Tidak ada terapi medis yang tersedia untuk menyembuhkan atau menghentikan proses penyakit. Berbagai agen telah dicoba.

Perawatan terbaik dalam kasus asimtomatik dan tidak berbentuk adalah surveilans. Dalam kasus polioistik dan bila perawatan bedah tidak tepat, perawatan medis disarankan untuk mengurangi nyeri, menstabilkan lesi, dan mendukung struktur tulang untuk menghindari fraktur.⁹

Pamidronate adalah inhibitor osteoklas yang poten, yang juga efektif untuk pengobatan medis penyakit Paget, hiperkalsinemia keganasan dan metastasis tulang, yang melibatkan osteoklas dengan cara yang hampir sama seperti FD. Diberikan pada 60 mg/hari secara intravena pada 3 hari berturut-turut setiap 6 bulan selama 18 bulan, pamidronate telah terbukti mengurangi nyeri tulang, mengurangi perombakan tulang, mencegah resorpsi tulang, dan meminimalkan kemungkinan kekambuhan setelah perawatan bedah.⁷

Bifosfonat adalah analog pirofosfat, yang sangat tahan terhadap hidrolisis. Strukturnya memiliki afinitas tinggi terhadap hidroksiapatit mineral tulang yang sedang "digali" oleh osteoklas. Ketika osteoklas mencoba untuk meresorpsi area tulang yang ditutupi oleh obat, agen tersebut dibawa ke dalam sel, di mana ia menginaktivasi fungsi vital termasuk sekresi asam, dengan demikian menghentikan aktivitas penyerapan tulang. Penggunaan kalsitonin tidak didukung secara universal; hasilnya samar-samar, sedangkan yang lain merekomendasikan penggunaan suplemen vitamin D dan kalsium untuk diberikan karena konsentrasi kalsium serum rendah.

Terapi bedah lebih disukai dalam mengobati kelainan bentuk, untuk menghindari patah tulang patologis, dan mengobati lesi simptomatik. Pilihan pengobatan termasuk reseksi radikal, reseksi lokal konservatif, atau kuretase. Terkadang fiksasi internal mungkin diperlukan saat menangani deformitas. Fraktur patologis dapat diobati dengan kuretase dan pemasangan semen tulang. Banyak menyarankan agar semen tulang adalah solusi sementara dan pencangkokan tulang lebih disukai terutama pada anak-anak.

Akibatnya cangkok bisa diangkat oleh tumor dan tumor bisa kambuh. Resorpsi ini jarang terjadi pada kasus dewasa.^{9,10}

Prognosis

Fibrous displasia umumnya dianggap sebagai penyakit anak-anak yang jinak, yang biasanya tidak aktif saat dewasa. Transformasi maligna pada FD sangat jarang terjadi, sekitar 0,4–4%. Perubahan akan mudah diperhatikan. Tingkat transformasi keganasan tidak diketahui, tetapi kemungkinan tidak > 1%. Kanker lebih mungkin terjadi pada penyakit poliostotik, dan tipe histologis yang paling umum adalah osteosarcoma, fibrosarcoma dan chondrosarcoma. Ada juga laporan yang menunjukkan bahwa transformasi maligna mungkin lebih umum pada sindrom Mazabraud (FD yang berhubungan dengan myxomas intramuskular).⁸

Setelah FD didiagnosis, tindak lanjut rutin harus dilakukan setiap tahun dengan pemeriksaan x-ray. Selain itu, pasien harus mengetahui jika mengalami perubahan gejala apa pun (peningkatan nyeri, kelemahan, deformitas) ke dokter mereka. Saat ini, tidak ada tindak lanjut klinis jangka panjang dari serangkaian besar kasus, sejauh pengetahuan kami, dalam literatur. Namun, studi seperti itu akan membantu karena banyak kasus tidak "burn out" di masa dewasa melainkan, diaktifkan kembali.³

Simpulan

Fibrous displasia adalah penyakit tulang jinak dengan potensi transformasi keganasan yang jarang terjadi. Biasanya dianggap memiliki prognosis yang baik, terdapat berbagai tingkat keparahan pada pasien, dengan beberapa terpengaruh minimal, sedangkan yang lain memiliki kelainan bentuk yang signifikan dan fraktur. Saat ini, pengobatan terbatas, dan perawatan medis disarankan untuk mengurangi nyeri, menstabilkan lesi, dan mendukung struktur tulang untuk

menghindari fraktur. Sedangkan terapi bedah lebih disukai dalam mengobati deformitas, untuk menghindari patah tulang patologis, dan mengobati lesi simptomatik.

Daftar Pustaka

1. Javaid MK, Boyce A, Appelman-dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia / McCune-Albright syndrome : a consensus statement from the FD / MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;9(14):1–17.
2. Rageh OA. Fibrous Dysplasia-A review Article. *IOSR-JDMS.* 2018;16(12):54–60.
3. Riddle ND, Bui MM. Fibrous Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(January):134–8.
4. Mohan H, Mittal P, Mundi I, Kumar S. Fibrous dysplasia of bone : a clinicopathologic review. *Pathol Lab Med Int.* 2014;(3):31–42.
5. Boyce AM. Fibrous Dysplasia. *StatPearls.* 2019;1–8.
6. DICAPRIO MR, WILLIAM F. ENNEKING. Current Concepts Review Fibrous Dysplasia. *J BONE Jt Surg.* 2005;87A(8):1848–64.
7. Lloyd T, Berridge NL. Fibrous Dysplasia. In: *Maxillofacial Surgery* [Internet]. Third Edit. Elsevier Inc.; 2017. p. 1358–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-07020-6056-4.00089-7>
8. Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia - recent concepts. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(April):171–3.
9. ÖZSEN M, YALÇINKAYA Ü, BILGEN MS, YAZICI Z. Fibrous Dysplasia : Clinicopathologic Presentation of 36 Cases. *Turk Patoloji Derg.* 2018;1(34):234–41.
10. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune – Albright syndrome. *J Child Orthop.* 2007;(1):3–17.