

Osteopetrosis

Theresia Santi, Kemas Firman, Maria Abdulsalam

Dilaporkan kasus osteopetrosis maligna pada seorang anak perempuan berusia 3 tahun. Kelainan yang diturunkan secara otosomal resesif ini disebabkan defek pada osteoklas. Pasien datang dengan keluhan pucat dan abses submandibula dengan perdarahan, disertai gigi yang mudah patah dan kebutaan sejak lahir, terdapat *frontal bossing*, *adenoid appearance* disertai nistagmus, serta hepatosplenomegali. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan pansitopenia dengan gambaran leukoeritroblastosis. Aspirasi sumsum tulang sulit dilakukan karena kerasnya jaringan tulang, memperlihatkan gambaran hipoplasia sistem eritropoietik dan trombopoietik. Diagnosis ditegakkan berdasarkan *bone survey* yang memperlihatkan keseluruhan tulang yang sklerotik dengan peningkatan densitas tulang, disertai tanda khas berupa *mask sign* pada tulang tengkorak dan *sandwich sign* pada tulang vertebra. Dilakukan terapi suportif berupa transfusi sel darah merah dan trombosit, pengobatan medikamentosa berupa prednison dan kalsitriol. Prognosis penyakit ini buruk, dengan angka kematian yang tinggi pada dekade pertama kehidupan sebagai akibat perdarahan dan infeksi berulang.

Kata kunci: osteopetrosis, defek osteoklas, *mask sign*

Osteopetrosis adalah kelainan metabolisme tulang yang ditandai oleh berlebihnya jaringan tulang akibat gangguan osteoklas dalam meresorpsi tulang.^{1,2} Pada osteopetrosis, seluruh tulang pada tubuh menjadi tebal dan kaku, terhimpitnya nervus optikus dan auditorius oleh jaringan tulang mengakibatkan hilangnya penglihatan dan pendengaran.¹⁻⁵ Ancaman terbesar akibat berlanjutnya osteopetrosis adalah bila jaringan tulang yang berlebih ini menghimpit sumsum tulang sehingga terjadi pansitopenia.¹⁻⁷ Osteopetrosis sangat jarang ditemukan, kelainan ini pada awalnya seringkali diduga sebagai penyakit lain yang lebih sering ditemukan, seperti malaria, thalassemia maupun keganasan. Diagnosis sering ditemukan secara kebetulan berdasarkan gambaran radiologis yang dikerjakan untuk keperluan lain.^{5,8}

Laporan kasus ini bertujuan untuk mendiskusikan diagnosis dan tatalaksana osteopetrosis pada anak.

Kasus

Seorang anak perempuan berusia 3 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat RS dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada tanggal 12 Oktober 2003 dengan keluhan utama bisul di wajah yang sulit sembuh dan terus-menerus mengeluarkan darah. Sejak lahir tampak dahi dan kedua bola mata pasien menonjol. Orang tua juga memperhatikan bahwa sejak bayi pasien tidak bereaksi bila diperlihatkan benda dan tampak sulit bernapas melalui hidung. Gigi pasien mudah patah dan gusi sering berdarah sejak pasien masih bayi. Pada usia satu tahun perut pasien sebelah atas tampak membesar. Terdapat kesan keterlambatan perkembangan motorik, namun tidak ada gangguan dalam berbicara.

Tidak terdapat riwayat kelainan darah dan

Alamat korespondensi:

Dr. Maria Abdulsalam, Sp.A(K).
Divisi Hematologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM.
Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430.
Telepon: 021-3907744, 31901170 Fax.021-31901170.

keganasan maupun seringnya patah tulang pada anggota keluarga yang lain. Pemeriksaan fisis saat pertama datang di RSCM tanggal 12 Oktober 2003 didapatkan anak sadar, tampak pucat, takikardi dengan suhu subfebris. Berat badan 10,5 kg (<P3 NCHS), tinggi badan 83 cm (<P3 NCHS), lingkar lengan atas 11,5 cm, status antropometri kesan gizi kurang dan perawakan pendek.

Pada wajah tampak mulut yang terus-menerus terbuka, bernapas melalui mulut (*adenoid appearance*) dan terdapat *frontal bossing* dengan lingkar kepala dalam batas normal 48 cm. (Gambar A dan B)



A



B

Gambar A dan B. Kasus seorang anak perempuan usia 3 tahun. Tampak *frontal bossing*, *adenoid appearance*, nistagmus, abses submandibula, hepatosplenomegali dan tungkai berbentuk X.

Terdapat abses di pipi dan dagu berdiameter 1 cm disertai pus dan tepi hiperemis, dengan adanya edem pada daerah sekitar angulus mandibula. Konjungtiva mata pucat tanpa sklera ikterik, kedua bola mata eksoftalmus dan nistagmus horisontal. Pada mulut didapatkan karies dan bekas-bekas patahan pada gigi, higiene mulut buruk. Bunyi jantung I dan II normal dengan adanya bising pansistolik pada seluruh ostia tanpa disertai irama derap. Tidak terdengar ronki maupun mengi pada pemeriksaan paru. Pada abdomen teraba hati 5 cm di bawah arkus kosta dan 5 cm di

perawakan pendek, dan gangguan visus.

Pemeriksaan gambaran darah tepi, sel-sel darah memperlihatkan gambaran leukoeritroblastosis. Aspirasi sumsum tulang yang dilakukan pada pasien sulit dilakukan karena tulang terasa sangat keras. Setelah berhasil dilakukan, hasil aspirasi sumsum tulang memperlihatkan gambaran sumsum tulang dengan hipoplasi sistem hematopoietik. Foto kepala dilakukan untuk penilaian adanya osteomielitis pada abses submandibula. Gambaran radiologis pada foto kepala ternyata memperlihatkan gambaran yang khas

berupa *mask sign*, yaitu peningkatan densitas tulang sekitar orbita yang menyerupai bentuk kacamata.

Adanya kesulitan tindakan aspirasi sumsum tulang yang didukung gambaran *mask sign* pada foto kepala mengarahkan kecurigaan pada osteopetrosis. Dilakukan pemeriksaan *bone survey* dengan hasil keseluruhan tulang tubuh sklerotik dengan densitas tulang yang meningkat. Selain gambaran *mask sign* pada tulang tengkorak, terdapat gambaran *sandwich sign* pada tulang vertebra, serta gambaran tulang dalam tulang (*endobones* atau *bone within bone*). Gambaran radiologis tersebut khas untuk diagnosis osteopetrosis.

Pemeriksaan mata menunjukkan adanya atrofi papil mata kiri dan miopia berat mata kanan yang masih dapat dikoreksi dengan kacamata. Pasien dirawat selama 20 hari untuk perbaikan keadaan umum dan mengatasi perdarahan serta infeksi. Selama perawatan masih terdapat pansitopenia dengan kadar hemoglobin paling rendah 7,2 g/dL, leukosit paling rendah 1000/mL dan trombosit paling rendah 20.000/mL. Kultur darah memperlihatkan adanya kuman *Staphylococcus epidermidis* yang sensitif dengan seftriakson. Selama perawatan pasien mendapat antibiotik sesuai hasil

Diskusi

Osteopetrosis pertama kali ditemukan pada tahun 1904 oleh Albers-Schönberg, seorang radiolog Jerman.^{2,3} Kelainan ini sangat jarang ditemukan, dengan insiden berkisar antara 1/20.000-1/500.000 kelahiran.^{1,2} Osteopetrosis maligna merupakan salah satu jenis osteopetrosis yang memiliki prognosis terburuk, dengan insiden kasus sekitar 1/200.000 kelahiran.^{1,2,7} Di Indonesia pernah dilaporkan 4 kasus osteopetrosis antara tahun 1968 hingga 1984.⁸

Penyebab yang mendasari kelainan pada osteopetrosis adalah kegagalan osteoklas dalam meresorpsi tulang. Osteoklas adalah sel yang bertanggung jawab dalam meresorpsi sel tulang, sehingga defek pada osteoklas akan mengganggu proses *remodeling* tulang. Secara histologis dapat terlihat berkurangnya jumlah osteoklas, atau berubahnya *ruffled border*, yaitu tempat pengeluaran enzim osteolitik yang dibutuhkan dalam absorpsi tulang.^{1,4}

Klasifikasi osteopetrosis dibedakan menjadi empat jenis berdasarkan perbedaan kelainan genetik yang mendasari, manifestasi klinis dan prognosis.^{1,2} (Tabel 1)

Tabel 1. Klasifikasi osteopetrosis²

	Genetik	Prognosis	Onset	Gagal Sumsum Tulang
Malignal <i>infantile osteopetrosis</i>	Autosomal resesif	Buruk	Bayi	Sangat berat
Jinak/ <i>benign osteopetrosis</i>	Autosomal dominan	Baik	Dewasa	Tidak ada
Intermediate osteopetrosis	Autosomal resesif	Baik	Dekade I	Tidak ada
<i>Carbon anhydrase II deficiency</i>	Autosomal resesif	Baik	Dekade I	Tidak ada

Sumber: Bhargava A. Osteopetrosis. www.emedicine.com.²

kultur, transfusi sel darah merah dan trombosit terdapat perbaikan klinis. Pasien juga mendapatkan prednison 20 mg/hari dan kalsitriol 0,25 mg/hari.

Saat pulang dari rumah sakit, abses sudah membaik, tidak terdapat perdarahan maupun demam. Selama pemantauan di Poliklinik Rawat Jalan Divisi Hematologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM, masih terdapat pansitopenia berulang disertai perdarahan maka pasien masih diberikan transfusi sesuai kebutuhan. Pasien juga menjalani fisioterapi untuk latihan berjalan dan perawatan karies. Direncanakan pemantauan klinis terpadu yang melibatkan divisi Hematologi, Endokrinologi, Gizi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, serta Departemen Mata, Gigi dan mulut serta Rehabilitasi medik.

Manifestasi klinis

Osteopetrosis maligna mempunyai berbagai manifestasi klinis yang berhubungan dengan penebalan tulang yang merupakan dasar penyakit. Loria dkk⁹ melaporkan 26 kasus osteopetrosis pada anak yang memperlihatkan wajah tipikal, berupa *adenoid appearance*, *frontal bossing*, hipertelorism, makrosefali, strabismus, nistagmus dan eksoftalmus. Kebutaan terjadi akibat penekanan nervus optikus^{1-5,9} sedangkan ketulian dapat terjadi akibat kompresi tulang pada nervus akustikus maupun akibat sklerosis pada tulang-tulang di telinga tengah.^{1-5,9} Selain itu dilaporkan adanya gangguan pertumbuhan dan mudah patahnya gigi geligi.^{5,6} Pada kasus ini terdapat

keluhan hidung tersumbat yang mengakibatkan anak sering bernafas melalui mulut, juga dahi dan mata yang menonjol, nistagmus dan eksoftalmus, atrofi papil mata kiri dan gangguan visus berat mata kanan. Berdasarkan anamnesis dan observasi pada pasien, tidak terdapat kesan gangguan pendengaran. Belum ada keluhan fraktur berulang, namun terdapat keluhan gigi yang mudah patah sejak pasien berusia 1 tahun.

Kelainan hematologis yang terjadi antara lain anemia berat, perdarahan akibat trombositopenia, mudah terjadi infeksi akibat neutropenia, dan terjadi hipersplenisme akibat aktifnya hematopoiesis ekstrasmedular.^{1-3,6,7} Pada pasien osteopetrosis maligna juga terdapat gangguan superoksida pada leukosit sebagaimana osteoklas mengalami kekurangan superoksida dalam meresorpsi tulang.^{11,12} Pada kasus ini terdapat anemia berat dengan hemoglobin mencapai 2,1 g/dL, serta perdarahan yang sulit sembuh pada luka akibat infeksi di bagian wajah disebabkan jumlah trombosit yang rendah. Perut membesar sudah timbul pada usia 1 tahun, pada saat diperiksa terdapat pembesaran hati dan limpa. Infeksi yang sering terjadi berupa abses submandibula.

Diagnosis

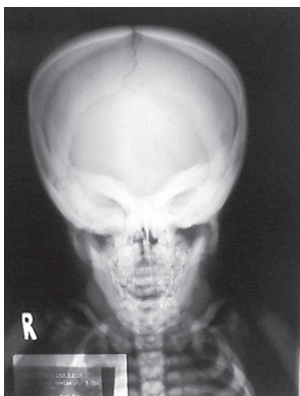
Pada awalnya kasus-kasus osteopetrosis sering didiagnosis sebagai kelainan atau penyakit lain.^{5,8} Pansitopenia dengan anemia yang berat disertai hepatosplenomegali lebih sering mengarahkan kecurigaan pada kelainan lain yang mempunyai

insidens yang relatif lebih tinggi, seperti leukemia akut atau thalassemia dengan hipersplenisme. Pada beberapa kasus, osteopetrosis terdiagnosis secara kebetulan pada saat dilakukan pemeriksaan radiologis untuk keperluan tertentu.^{2,5} Kecurigaan terhadap osteopetrosis juga sering timbul pada saat terdapat kesulitan tindakan aspirasi sumsum tulang.^{3,5,8} Pada kasus ini, diagnosis yang pertama kali dipikirkan adalah thalassemia, berdasarkan anemia gravis dan hepatosplenomegali. Diagnosis osteopetrosis mulai dicurigai pada saat kesulitan tindakan aspirasi sumsum tulang, gambaran *mask sign* dan didukung gambaran leukoeritroblastosis yaitu sel-sel eritroblas dan leukoblas pada darah tepi.³

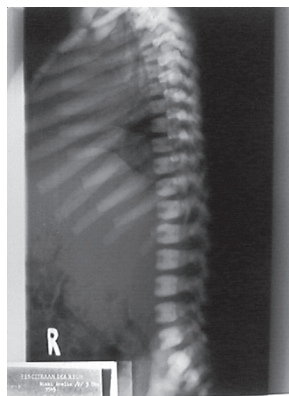
Diagnosis pasti osteopetrosis maligna ditegakkan berdasarkan gambaran radiologis berupa peningkatan densitas tulang, pelebaran metafisis, menghilangnya rongga sumsum tulang dan terlihat gambaran tulang dalam tulang (*endobones* atau *bone within bone*). Tanda yang dianggap ciri khusus osteopetrosis adalah gambaran tengkorak dengan penebalan bagian lingkaran orbita yang disebut *mask*, *glasses* atau *spectacles sign*,^{5,6,8,9} dan gambaran *sandwich sign* berupa sklerosis pada tepi atas dan bawah tulang-tulang vertebra.^{1,9} Pada kasus ini, diagnosis ditegakkan berdasarkan *bone survey*, tergambar keseluruhan tulang yang sklerotik, dengan *mask sign* dan *sandwich sign* yang terlihat jelas pada tulang tengkorak dan vertebra. (Gambar C,D,E)

Tata laksana

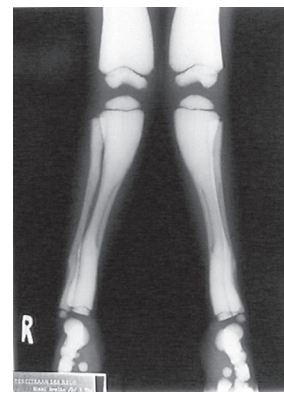
Hingga saat ini satu-satunya pengobatan dalam kasus osteopetrosis adalah transplantasi sumsum tulang



Gambar C: *Mask sign*.



Gambar D: *sandwich sign*.



Gambar E: *Bone within the bones*.

(TST).^{13,14} Walaupun TST merupakan satu-satunya terapi kuratif pada kasus osteopetrosis, keberhasilan prosedur ini sangat tergantung pada ketersediaan donor sumsum tulang yang *genotipically HLA-identical*, di samping beratnya komplikasi serta tingginya biaya.¹⁴ Pada kasus ini, selain tidak adanya donor sumsum tulang *genotipically HLA-identical*, TST tidak dapat dilaksanakan karena keterbatasan dana dan sarana.

Transplantasi sumsum tulang merupakan terapi pilihan, namun terapi medikamentosa masih digunakan sebagai terapi alternatif pada osteopetrosis. Penggunaan kortikosteroid dilaporkan memberikan perbaikan gejala berupa peningkatan hemoglobin dan trombosit, mengurangi transfusi darah dan ukuran limpa serta memperbaiki densitas tulang yang semula sangat menebal menjadi mendekati normal.¹⁵⁻¹⁷ Kalsitriol atau *1,25-dihydroxy* vitamin D dilaporkan dapat memprofokasi osteoklas untuk meresorpsi tulang, dibuktikan dengan bertambahnya *ruffled border*.^{1,2,18} Selain prednison dan kalsitriol, terapi dengan interferon gamma jangka panjang juga dilaporkan meningkatkan resorpsi tulang, memperbaiki fungsi lekosit dan hematopoiesis.^{11,12} Pada pasien, diberikan prednison dan kalsitriol, namun terapi dengan interferon gamma tidak dilaksanakan berhubung keterbatasan dana.

Prognosis

Pasien osteopetrosis maligna mempunyai prognosis yang sangat buruk akibat kegagalan sumsum tulang dalam membentuk sistem hematopoiesis.^{1-3,6,7} Dalam perjalanan penyakit tanpa terapi, osteopetrosis maligna umumnya mengakibatkan kematian pada 10 tahun pertama kehidupan akibat anemia berat, perdarahan maupun infeksi berat.^{1-3,6,7} Ketergantungan terhadap transfusi memperlihatkan tanda-tanda keparahan penyakit dengan buruknya prognosis.^{2,7} Terdapatnya ketergantungan terhadap transfusi ditambah gangguan penglihatan yang terjadi sejak bayi menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien.

Daftar Pustaka

1. Bhargava A. Osteopetrosis. Didapat dari <http://www.osteopetrosis.org>. Diakses tanggal 1 Januari 2004.
2. Bhargava A. Osteopetrosis. Didapat dari www.emedicine.com. Diakses tanggal 1 Januari 2004.

3. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndrome. Dalam: Nathan DK, Oskin SH, penyunting. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Edisi ke-5. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. h.238-372.
4. Whyte MP. Chipping away at marble-bone disease. N Engl J 1995; 332:1639-40.
5. Garza JL, Smith HD. Index of suspicion. Pediatrics 1999; 20:353-7.
6. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management and outcome. Arch Dis Child 2000; 83:449-52.
7. Gerritsen EJA, Vossen JM, Van Loo IHG, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, Fischer A. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. Pediatrics 1994; 93:247-52.
8. Abdusalam M, Wahidiat I, Karyomanggolo WT, Tamaela LA. Osteopetrosis: a report of four cases. Paediatr Indones 1984; 24:211-24.
9. Loria CR, Quesada CE, Cordero CC. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. J Pediatr 1977; 91:43-7.
10. Charles JM, Key LL. Developmental spectrum of children with congenital osteopetrosis. J Pediatr 1998; 132:371-4.
11. Key LL, Wiliam LR, Rodroguiz RM, Hatcher HC. Recombinan human interferon gamma therapy for osteopetrosis. J Pediatr 1992; 121:191-204.
12. Key LL, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, Cure JK, dkk. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. N Engl J Med 1995; 332:1594-9.
13. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH, Nesbit ME, dkk. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. N Engl J Med 1980; 302:701-8.
14. Gerritsen EJA, Vossen JM, Fasth A, Friedrich W, Morgan G, Padmos A, Vellodi A, dkk. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. J Pediatr 1994; 125:896-902.
15. Reeves JD, Huffer WE, August CS, Hathaway WE, Koerper M, Walters CE. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. J Pediatr 1979; 94:210-4.
16. Dorantes LM, Mejia AM, Dorantes S. Juvenile osteopetrosis: effects on blood and bone of prednisone and a low calcium, high phosphate diet. Arch Dis Child 1986; 61:666-70.

17. Migliaccio S, Iacobini M, Werner AT, Panero A, Roggini M, Teti A. Remission of malignant infantile osteopetrosis by early therapy with prednisone. Disampaikan pada 22nd annual ASBMR meeting, Toronto, 22-26 September 2000.
18. Key LL, Carnes D, Cole S, Holtrop M, Shavit ZB, Shapiro E, Arceci R, dkk. Treatment of congenital osteopetrosis with high dose calcitriol. N Engl J Med 1984; 310:409-15.