

## **BAB 2**

### **SINDROM MCCUNE-ALBRIGHT**

Sindrom McCune-Albright merupakan penyakit kelainan kulit, gangguan kelenjar endokrin dan displasia pada tulang yang tidak diketahui penyebab terjadinya. Para ahli sampai saat ini berpendapat bahwa penyebab sindrom ini adalah mutasi pada gen *GNAS1*. Dalam bab ini akan dijelaskan mengenai definisi, etiologi, patogenesis, dan manifestasi dari sindrom ini.

#### **2.1 Definisi dan Etiologi**

Sindrom McCune-Albright secara klasik didefinisikan sebagai suatu penyakit yang memiliki tiga tanda klinis yaitu fibrous displasia, pigmentasi kulit *cafe-au-lait*, dan disertai gangguan pada kelenjar endokrin.<sup>4-9</sup> Fibrous displasia yang terjadi pada penyakit ini adalah berupa bentuk poliostotik fibrous displasia, sedangkan gangguan endokrin yang dapat berasosiasi dengan penyakit ini adalah pubertas prekok (pubertas dini, biasanya pada anak perempuan), hipertiroidisme, Sindrom Chusing, hipersomatotropisme, hiperprolaktinemia, hiperparatiroidisme, dan riketsia/osteomalasia.<sup>4,5,10</sup> Suatu hal yang sangat jarang tetapi memiliki kemungkinan bahwa penyakit ini dapat melibatkan sistem organ tubuh lain seperti hati, jantung, kelenjar tiroid atau pankreas.<sup>8</sup>

Secara lebih singkat Collin dan Shenker mendefinisikan Sindrom McCune-Albright sebagai fibrous displasia yang disertai salah satu gangguan kelenjar endokrin

yang telah disebutkan diatas dan adanya pigmentasi pada kulit yang berupa pigmentasi *Cafe-au-lait*.<sup>8</sup>

Etiologi dari penyakit ini secara molekuler adalah adanya mutasi pada regulasi protein G $\alpha$ s yang terjadi pada gen GNAS1. Mutasi gen GNAS1 ini terjadi secara acak pada masa kehamilan yang akan menghasilkan sebagian sel tubuh yang normal dan sebagian lain mengalami mutasi, fenomena ini yang disebut *mosaicism*. Keparahan penyakit ini beserta kelainan yang menyertainya tergantung pada jumlah dan lokasi dari sel yang mempunyai gen GNAS yang telah bermutasi.<sup>1</sup>

Nama lain dari Sindrom McCune-Albright ini adalah :<sup>1</sup>

1. Albright-McCune-Sternberg Syndrome
2. Albright's disease
3. Albright's disease of bone
4. Albright's Syndrome
5. Albright's syndrome with preconiis puberty
6. Albright-Stenberg syndrome
7. Polyostotic Fibrous Dysplasia
8. Fibrous dysplasia with pigmentary skin and precocius puberty
9. Osteitis fibrosa disseminata

## **2.2 Patogenesis**

Protein G dikode oleh beberapa gen yaitu gen 16 $\alpha$ , gen 6 $\beta$ , dan gen 12 $\gamma$ . Apabila terjadi defek pada protein G dapat menyebabkan terjadinya penyakit dengan beberapa cara yaitu, pertama protein G tidak bisa menghidrolisis GTP (*guanine*

*triphosphate*), kedua protein G tidak dapat menghentikan stimulus yang berakibat terjadinya peningkatan aktifitas efektor, walaupun tidak ada stimulus dari luar. Penurunan produksi protein G secara normal atau terbentuknya protein G yang tidak stabil dapat mengurangi respon normal terhadap stimulasi hormon. Protein G mempunyai beberapa subunit yang salah satunya adalah subunit  $\alpha$  (subunit  $\alpha$  dibagi menjadi beberapa bagian yaitu *Gas*, *G $\alpha$ q*, *G $\alpha$ i*, *G $\alpha$ t* dan lainnya). Masing – masing subunit tersebut mempunyai fungsi berbeda dalam menghantarkan sinyal. Pada Sindrom McCune-Albright ini protein G yang mengalami mutasi adalah gen *GNAS1* yang merupakan subunit dari *Gas*. Gen *GNAS1* terletak pada kromosom 20q13.1-13.2, jika terjadi mutasi pada gen *GNAS1* ini maka akan meningkatkan atau menurunkan aktifitas dari sistem yang terkait pada tingkat interaksi hormon dengan reseptor.<sup>5</sup>

Penelitian yang dilakukan Weinstein et al (1991), menemukan adanya mutasi pada exon 8 pada gen *GNAS1* yang berasal dari jaringan yang terinfeksi pada pasien Sindrom McCune-Albright. Mutasi yang terjadi dimana dua asam amino, histidin dan sistein digantikan oleh arginin di posisi 201 pada gen *Gas*. Dalam keadaan yang lebih jarang arginin digantikan oleh serin, glisin, atau leusin.<sup>11</sup>

Penelitian yang dilakukan Lumbroso et al (2004), menemukan adanya mutasi pada 49 orang dari 113 pasien Sindrom McCune-Albright. Pada pasien McCune-Albright Sindrom mutasi pada sel yang terkait akan mempengaruhi jaringan tulang, kulit, dan endokrin. Mutasi juga dapat ditemukan pada organ lain yang secara langsung tidak terlibat seperti darah, hati dan jantung. Mutasi pada *Gas* bertanggung jawab terhadap terjadinya peningkatan produksi cAMP. Patogenesis dari sindrom ini

lebih diarahkan kepada proses yang terjadi secara molekuler, sedangkan patofisiologi dari sindrom ini lebih diarahkan pada perubahan yang ditimbulkan akibat proses patogenesis.<sup>12</sup>

### **2.3 Patofisiologi**

Proses perjalanan penyakit Sindrom McCune-Albright dipengaruhi oleh beberapa hormon yaitu :<sup>4,8</sup>

1. MSH (*melanocyte stimulating hormone*)

*Melanocyte stimulating hormone* (MSH) berperan dalam proses terjadinya pigmentasi kulit *café-au-lait*.

2. LH (*leutinizing hormone*)

Hormon ini berperan dalam proses terjadinya masalah pubertas prekok atau pubertas dini yang banyak terjadi pada anak perempuan.

3. TSH (*thyroid stimulating hormone*)

Hormon tiroid ini berperan dalam proses terjadinya hipertiroidisme.

4. GHRH (*growth hormone, stimulating hormone*)

Fibrous displasia yang merupakan temuan klinis yang paling sering muncul pada pasien dengan Sindrom McCune-Albright, proses terjadinya berkaitan dengan hormon GHRH ini.

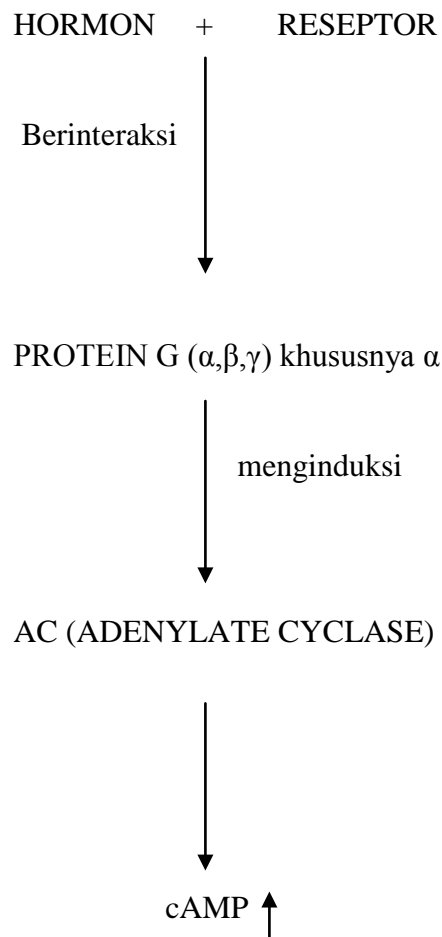
5. ACTH (*adrenocortical stimulating hormone*)

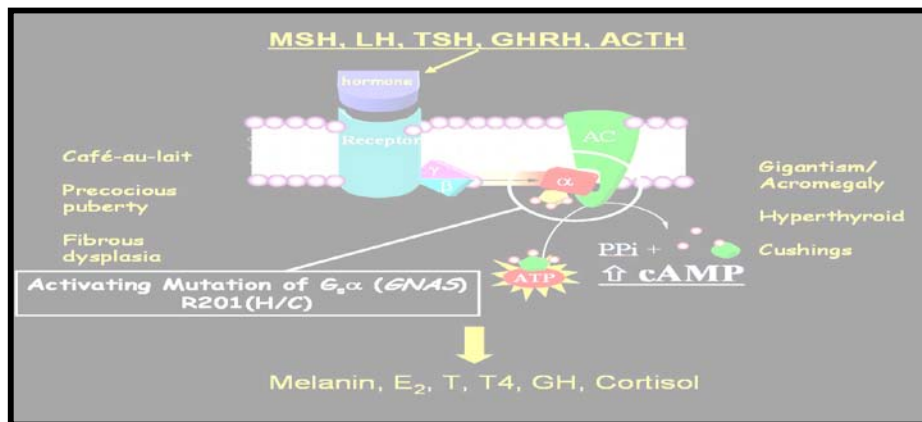
Penyakit pada pasien Sindrom McCune-Albright yang berkaitan dengan hormon ini adalah Sindrom Cushing.

Hormon – hormon tersebut akan berinteraksi dengan protein G khususnya subunit alpha. Pada penderita Sindrom McCune-Albright terjadi mutasi pada subunit

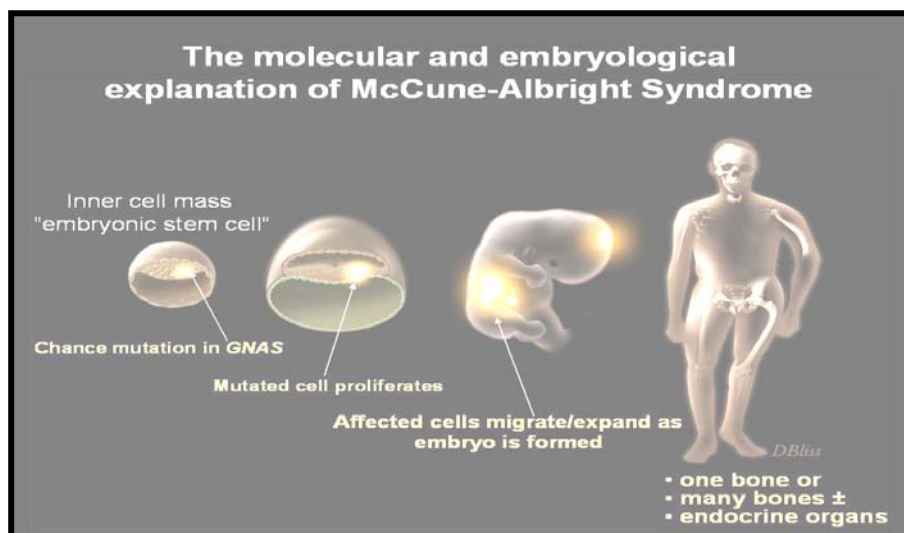
alpha yang menginduksi AC (*adenylate cyclase*), sehingga akan terbentuk kadar cAMP yang tinggi di intraselular. Proses ini akan menyebabkan tingginya produksi melanin, estradiol, testosteron, tiroksin, hormon pertumbuhan, dan kortisol (Gambar1). Disregulasi produksi dari hormon – hormon tersebut akan menghasilkan pigmentasi *café-au-lait*, pubertas prekok, fibrous displasia, akromegali, hipertiroidisme, dan Sindrom Chusing yang tergantung pada jaringan yang mengandung mutasi somatis (gambar 2).<sup>4,8</sup>

Secara skematis proses tersebut dapat dijelaskan dengan skema dibawah ini.





Gambar 1. Patofisiologi Sindrom McCune-Albright secara molekular.<sup>4,8</sup>



Gambar 2. Penjelasan Sindrom McCune-albright secara molekular dan embriologi.<sup>4,8</sup>

## 2.4 Metode Diagnosa

Diagnosa dari Sindrom McCune-Albright dapat ditegakkan melalui beberapa cara yaitu :

1. Pemeriksaan Klinis
2. Radiografi
3. Biopsi
4. Uji Genetik

### **2.4.1 Pemeriksaan Klinis**

Pada pemeriksaan klinis kelainan yang dapat ditemukan adalah, gangguan pada kelenjar endokrin ( pubertas prekok, hipertiroidisme, sindrom chusing, dll ) pigmentasi pada kulit dan displasia pada tulang.<sup>4,8</sup>

### **2.4.2 Radiografi**

Gambaran radiografi sangat membantu untuk menegakkan diagnosa terhadap fibrous displasia yang merupakan temuan klinis pada sindrom ini. Fibrous displasia pada gambaran radiografi mempunyai gambaran khas yang disebut *ground glass*.

Secara umum gambaran radiografi fibrous displasia pada setiap tulang berbeda. Pada tulang panjang lesi ini akan cenderung terlihat “litik”, sedangkan pada tulang kraniofasial lesi cenderung terlihat “sklerotik”. Hal ini berkaitan dengan proses mineralisasi dalam jumlah yang relatif lebih besar dari jaringan fibrous displasia pada tulang kraniofasial. Gambaran *computed tomografi* ( CT-Scan) adalah teknik yang paling baik dalam mendiagnosa lesi fibrous displasia pada tulang tengkorak. Gambaran CT-scan pada anak-anak akan terlihat homogen, sedangkan pada pasien lansia akan terlihat seperti kista pada beberapa area, meskipun gambarannya seperti kista tetapi bukanlah suatu kista yang sebenarnya.<sup>4,8</sup>

### **2.4.3 Biopsi**

Apabila dari hasil pemeriksaan radiografi belum dapat ditegakkan diagnosa terhadap fibrous displasia, maka dapat dilakukan biopsi pada jaringan yang terinfeksi. Gambaran histopatologi dari fibrous displasia sering digambarkan sebagai sebuah

pola “*chinese writing*” dan dengan persiapan dan pewarnaan khusus dapat mendeteksi bukti adanya osteoid yang termineralisasi dan tidak termineralisasi.<sup>4,8</sup>

#### **2.4.4 Uji Genetik**

Uji genetik memungkinkan, akan tetapi tidak tersedia secara rutin. Karena *somatic mosaic nature* dari penyakit, akan memberikan hasil yang negatif pada jaringan yang ada tanpa mengesampingkan kemunculan dari mutasi. Pada kebanyakan kasus,, uji genetik memberikan sedikit kontribusi dalam mendiagnosa dan tidak seluruhnya dapat dimanajemen. Korelasi genotip/fenotip tidak diketahui, dengan demikian pengetahuan mengenai mutasi spesifik tidak memiliki pengaruh terhadap perawatan. Untuk alasan inilah, maka ketika diagnosa Sindrom McCune-Albright ditegakkan, penting untuk menyadari luas jaringan yang mungkin terlibat, Skrining (pemeriksaan yang cepat), secara minimal memerlukan catatan medis dan pemeriksaan fisik dan biasanya memerlukan gambaran khas dan uji biokimia.<sup>4,8</sup>

#### **2.5 Manifestasi Sindrom McCune-Albright**

Setelah melihat banyaknya manifestasi yang dapat ditimbulkan oleh Sindrom McCune-Albright, maka penulis membagi manifestasi sindrom ini kedalam dua kelompok yaitu :

1. Manifestasi Sistemik Sindrom McCune-Albright
2. Manifestasi Oral Sindrom McCune-Albright



### **2.5.1 Manifestasi Sistemik Sindrom McCune-Albright**

Dalam hal sistemik manifestasi sindrom ini adalah berupa :<sup>5,9</sup>

1. Gangguan pada kelenjer endokrin
2. Pigmentasi pada kulit
3. Displasia pada tulang

#### **2.5.1.1 Gangguan Pada Kelenjar Endokrin**

Pada kelenjar endokrin akan terdapat beberapa keadaan yaitu, pubertas prekok, hipertiroidisme, Sindrom Cushing, hipersomatotropism, hiperprolaktinemia, akromegali, hiperparatiroidisme, dan riketsia/osteomalasia, Tetapi dalam bagian ini yang akan dijelaskan hanya pubertas prekok, hipertiroidisme, dan Sindrom Cushing.

##### **2.5.1.1.1 Pubertas Prekok**

Pubertas prekok atau pubertas dini sejauh ini adalah manifestasi yang paling sering pada pasien Sindrom McCune-Albright., khususnya pada wanita. Pubertas prekok ini terjadi akibat adanya aktifitas dari *luteinizing hormon* (LH). Dari hasil penelitian Benedict ditemukan bahwa hampir sepertiga wanita yang menderita Sindrom McCune-Albright mengalami pubertas prekok.<sup>4</sup> Penelitian Ringel (1996) terhadap 158 pasien (103 orang adalah wanita) menemukan 82 orang (71%) yang didiagnosa mengalami pubertas prekoks.<sup>13</sup>

Keadaan yang terjadi pada pasien perempuan yang mengalami pubertas prekok ini adalah menstruasi yang datang tiba-tiba, yang mengakibatkan perdarahan pada vagina yang terjadi pada waktu usia satu tahun kelahiran. Keadaan lain yang terjadi pada wanita dengan sindrom ini adalah tidak adanya rambut kemaluan atau

jumlahnya yang lebih sedikit dari yang normal. Wanita penderita Sindrom McCune-Albright yang mengalami pubertas prekoks ini memiliki faktor predisposisi yang tinggi terhadap resiko terjadinya kanker payudara. Seorang anak perempuan dengan pubertas prekoks yang telah terlihat pada usia 1 tahun didiagnosa menderita kanker payudara pada usia 11 tahun.<sup>5</sup>

Pada anak laki – laki pubertas prekoks ini dilaporkan mengenai 15% dari jumlah anak laki – laki yang menderita Sindrom McCune-Albright. Pada pria pubertas prekoks ini berkembang lebih lambat daripada wanita yaitu antara usia 4 dan 9 tahun. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah terjadinya pembesaran pada penis dan testis yang diikuti oleh pertumbuhan rambut pubis.<sup>5</sup>

#### **2.5.1.1.2 Hipertiroidisme**

Hipertiroidisme adalah kelainan pada kelenjar endokrin yang kedua paling sering ditemukan pada pasien Sindrom McCune-Albright. Hipertiroidisme pada sindrom ini terjadi akibat mutasi protein G pada tingkat *thyroid stimulating hormone* (TSH). Pada pasien Sindrom McCune-Albright hipertiroidisme ditemukan pada semua usia. Keadaan klinis yang terlihat pada pasien Sindrom McCune-Albright yang mengalami hipertiroidisme adalah terjadinya pembesaran kelenjar tiroid dan penyakit gondok.<sup>4</sup> Berdasarkan pengamatan Mastorakos (1997), terhadap seluruh laporan kasus dari Sindrom McCune-Albright dan penyakit kelenjar tiroid antara tahun 1963 sampai 1997. Dari 63 kasus yang dijelaskan pada periode itu, 19 orang (30%) mempunyai penyakit gondok yang bernodul (14 orang dengan hipertiroidisme), 23 orang (36%) mempunyai penyakit gondok yang difus (20 orang dengan

hipertiroidisme), dan 18 orang (28%) menderita hipertiroidisme tanpa penyakit gondok.<sup>14</sup>

#### **2.5.1.1.3 Sindrom Cushing**

Sindrom Cushing adalah kelainan yang terjadi akibat produksi yang berlebihan dari hormon kortisol. Bareille, melaporkan bahwa manifestasi klinis yang terlihat adalah adrenaektomi bilateral. Lumbroso (1999), melaporkan hiperkortikolisme pada tujuh orang dari 113 pasien (6%). Kebanyakan pasien Sindrom McCune-Albright dengan Sindrom Cushing ditemukan adanya Nefrokalsinosis.<sup>15</sup>

#### **2.5.1.2 Manifestasi Pada Kulit**

Karakteristik lesi kulit pada pasien Sindrom McCune-Albright adalah adanya Makula *café-au-lait* tetapi hal ini bukan tanda klinis yang utama dalam menentukan diagnosis. Bercak – bercak *Café-au-lait* juga terjadi sebagai keadaan yang fisiologis pada 13% Ras Kaukasoid dan 27% pada Ras Afro-amerika. Lebih kurang 25% anak-anak keturunan Ras Kaukasoid usia 6 sampai 15 tahun memiliki sekurang-kurangnya satu bercak *café-au-lait*.<sup>5</sup>

Pada pasien sindrom McCune-Albright ditemukan lebih dari 95% lesi kulit ini. Berdasarkan lokasinya dan perubahan bentuk lesi ini dapat dibedakan beberapa bentuk yaitu bentuk S terletak pada dada, bentuk V pada daerah punggung, dan distribusi yang linear pada ekstremitas. Tempat yang biasa terdapat makula *café-au-lait* adalah daerah kepala, leher, area sakral, dan panggul.<sup>5,9</sup>

### **2.5.1.3 Displasia Pada Tulang**

Selain adanya bentuk pigmentasi *café-au-lait* dan aktifitas yang berlebihan pada beberapa organ dari kelenjar endokrin, fibrous displasia pada tulang adalah manifestasi utama pada Sindrom McCune-Albright. Ringel, menemukan bahwa dari 158 pasien yang dilaporkan menderita McCune-Albright Sindrom 154 pasien (98%) mempunyai displasia tulang. Sedangkan Lumbroso (2004), melaporkan bahwa 52 dari 113 pasien (46%) memiliki lesi pada tulang yang berupa fibrous displasia.<sup>13</sup>

Lesi displastik ini ditandai dengan pergantian yang progresif dari jaringan tulang yang normal menjadi jaringan fibroosseus yang abnormal. Perluasan lesi ini menyebabkan fraktur patologis, kerapuhan tulang, nyeri dan kompresi pada syaraf. Fraktur tulang yang paling sering terjadi adalah pada tulang femur, tibia, humerus dan lengan bawah. Tetapi sangat disayangkan keadaan ini tidak terdeteksi dalam waktu yang lama.<sup>5,9</sup>

### **2.5.2 Manifestasi Sindrom McCune-Albright Pada Rongga Mulut**

Manifestasi Sindrom McCune-Albright pada rongga mulut adalah berupa poliostotik fibrous displasia yang berhubungan dengan beberapa gangguan pada jaringan tulang. Sangat mungkin untuk terjadi perluasan lesi dan kerapuhan pada tulang rahang, dan gangguan pada pola erupsi gigi secara normal, hal ini diakibatkan karena kehilangan dukungan jaringan yang normal pada proses perkembangan gigi. Gangguan kelenjar endokrin juga dapat mengubah waktu erupsi gigi. Sebuah kasus klasik dengan perluasan lesi pada maksila telah dilaporkan oleh Church. Pada kasus ini tidak ditemukan adanya pigmentasi kulit pada intraoral.<sup>16</sup>

Penelitian yang dilakukan Xavier (2008), terhadap dua orang pasien Sindrom McCune-Albright ditemukan kelainan asimetri wajah, pembesaran pada mandibula, erupsi gigi yang tertunda dan perpindahan gigi yang berupa rotasi atau malformasi. Penelitian yang dilakukan Riminucci didapatkan hasil bahwa pada penderita Sindrom McCune-albright, fibrous displasia yang terjadi biasanya melibatkan tulang kraniofasial.<sup>3</sup>

Pada penelitian Akintoye (2003), dinyatakan bahwa sangat penting untuk mengidentifikasi fibrous displasia pada maksila dan mandibula serta beberapa kelainan dental yang terjadi pada Sindrom McCune-Albright. Kelainan dental yang berkaitan dengan fibrous displasia tersebut adalah rotasi gigi, oligodontia, perpindahan gigi (*displacement*), hipoplasia enamel, taurodontisme dan sebagainya.<sup>2</sup>

Dengan demikian, Sindrom McCune-Albright adalah suatu penyakit yang etiologinya adalah akibat mutasi gen *GNAS1* pada masa embrionik. Sindrom ini memiliki tiga tanda klinis yaitu, pigmentasi *café-au-lait*, gangguan endokrin, dan fibrous displasia pada tulang. Manifestasi sindrom ini pada rongga mulut, khususnya yang dapat dilihat secara gambaran radiografi panoramik adalah lesi tulang fibrous displasia.