



# Gambaran Radiologi untuk Deteksi Prenatal Osteogenesis Imperfecta

Kartika,<sup>1</sup> Dewa Gde Mahiswara Suadiatmika<sup>2</sup>

Residen,<sup>1</sup> Staf<sup>2</sup> Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana,  
Denpasar, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

Osteogenesis imperfecta (OI) adalah kelainan heterogen genetik tulang dan jaringan ikat yang disebabkan mutasi dominan gen kolagen tipe I, COL1A1, dan COL1A2. Pemeriksaan radiologi masih menjadi alat skrining pertama untuk menentukan evaluasi genetik prenatal dini.

**Kata kunci:** Osteogenesis imperfecta, *prenatal sonographic gap*

## ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic heterogenous disorder of bone and connective tissue caused by dominant mutation in collagen type I genes, COL1A1, and COL1A2. Radiological examination remains to be the first screening tool for early prenatal genetic evaluation. **Kartika, Dewa Gde Mahiswara Suadiatmika. Radiological Findings for Early Prenatal Detection of Osteogenesis Imperfecta**

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta, *prenatal sonographic gap*

## PENDAHULUAN

Osteogenesis imperfecta (OI) adalah kelompok kelainan genetik autosomal dominan yang terutama mempengaruhi tulang dan jaringan ikat; didapatkan pada satu dari setiap 12.000 sampai 15.000 kelahiran.<sup>1</sup> Diperkirakan 25.000 sampai 50.000 orang menderita OI di Amerika Serikat. Mayoritas OI terjadi akibat mutasi gen yang bertanggung jawab pada produksi *procollagen* tipe I intrasel, yang berperan penting dalam pembentukan jaringan seperti tulang, enamel gigi, sklera mata, kulit, tendon, serta ligamen.<sup>1</sup>

Kecurigaan kasus OI pada berbagai usia gestasi, terutama jika ada riwayat keluarga. Pemeriksaan *ultrasound* dapat digunakan untuk deteksi dini pada kehamilan berisiko, agar evaluasi genetik dapat dilakukan secepat mungkin.<sup>2</sup>

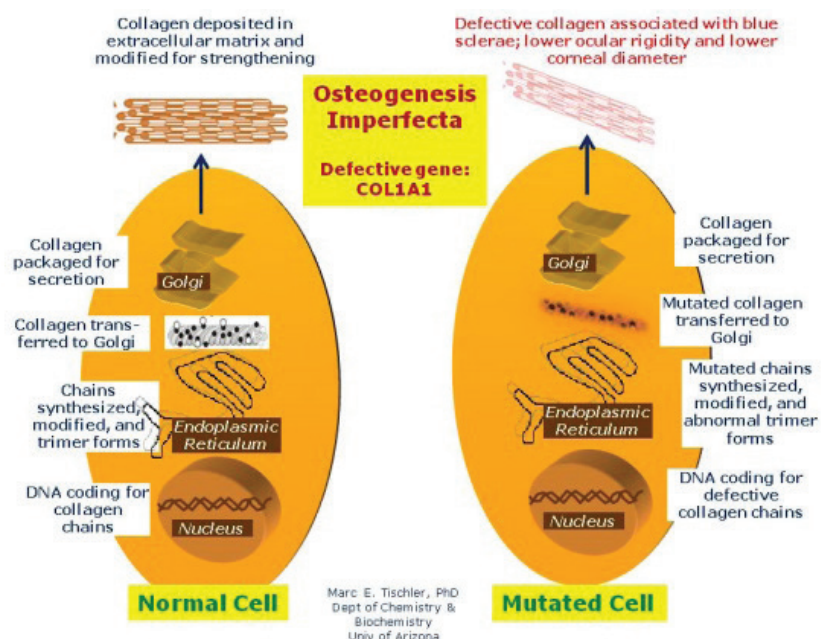
## PATOFISIOLOGI

Osteogenesis imperfecta, yang juga dikenal dengan '*brittle bone disease*', penyebab utamanya adalah mutasi gen COL1A1 dan COL1A2.<sup>3,4</sup> Gen-gen ini menyediakan instruksi pembuatan protein penyusun kolagen tipe I, yang merupakan protein terbanyak pada

tulang, kulit, dan jaringan ikat lainnya untuk menjamin struktur dan kekuatan tubuh.

Perubahan gen COL1A1 dan COL1A2 menyebabkan defek rantai *pro-alpha 1* atau *pro-alpha 2*, sehingga produksi kolagen tipe

I berkurang dan berakibat tulang menjadi rapuh. Dari 250 mutasi, terdapat dua tipe yang paling umum yaitu mutasi *null* dan mutasi dominan negatif.<sup>5</sup>



Gambar 1. Defek COL1A1 yang menimbulkan gangguan produksi kolagen<sup>5</sup>



**GEJALA KLINIS**

Terdapat beberapa tipe OI dengan gejala klinis dari derajat ringan sampai berat (Tabel 1), dan setiap pasien bisa memiliki kombinasi gejala yang berbeda. Semua pasien OI memiliki tulang-tulang yang secara umum lebih rapuh. Gejala umum OI antara lain: postur pendek, bentuk wajah segitiga, masalah pernapasan, gangguan pendengaran, gigi rapuh, deformitas seperti bentuk tungkai *bowing* atau skoliosis.<sup>2</sup>

**DIAGNOSIS**

Lini pertama diagnostik OI adalah riwayat medis dan keluarga, dilanjutkan pemeriksaan fisik. Radiografi sampai saat ini tetap menjadi penunjang utama, terutama berhubungan dengan pertimbangan terminasi janin jika fetus mempunyai OI tipe II yang memiliki prognosis buruk.<sup>8</sup> Pemeriksaan genetik khusus dapat membantu diagnosis.

Fetus mempunyai 50% risiko OI jika orang tuanya mengidap OI.<sup>9</sup> Ultrasonografi dapat dilakukan pada usia gestasi 13-14 minggu pada kehamilan berisiko bentuk letal OI tipe II, dan pada usia 16-20 minggu untuk kehamilan berisiko OI tipe III.

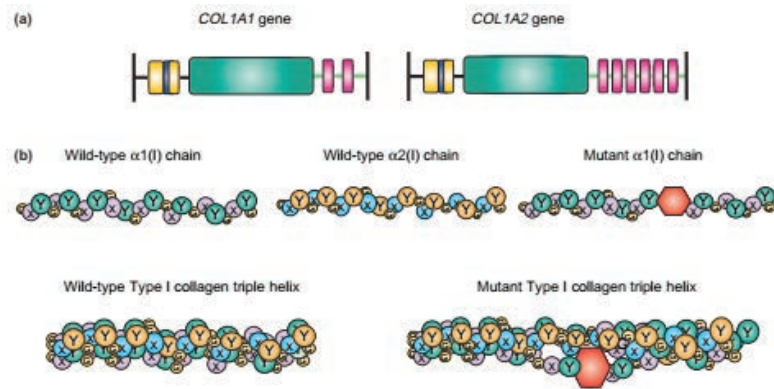
**GAMBARAN RADIOLOGIS SKRINING PRENATAL**

Osteogenesis imperfecta memiliki beberapa karakter yang dapat membantu penegakan diagnosis terutama OI tipe II dan III (Tabel 2).

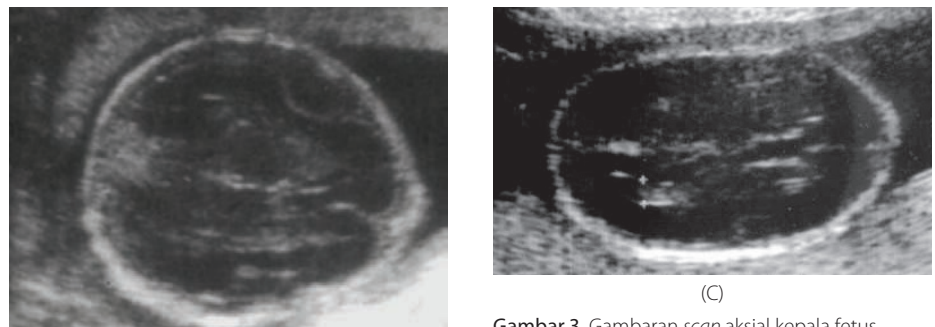
**Tabel 2.** Gambaran radiologis khas OI pada sonografi prenatal<sup>8,10,11</sup>

Penurunan osifikasi tulang kalvaria
Visualisasi detail otak janin, hemisfer otak dapat terlihat
Kompresi/deformitas tulang kalvaria pada penekanan <i>transducer</i>
Bukti adanya fraktur tulang panjang
Tulang panjang lebih pendek atau terangulasi
<i>Sonographic gap</i> (celah <i>hypo-echoic</i> ) di sepanjang tulang panjang
Bisa ditemukan polihidramnion

Pada ultrasonografi prenatal, dapat dilihat penurunan osifikasi tulang kalvaria, yang menyebabkan peningkatan detail visualisasi kedua hemisfer otak. Selain itu, OI juga menyebabkan deformitas atau kompresi jika ditekan dengan *probe transducer* (Gambar 3). Gambaran penurunan mineralisasi tulang nasal juga dapat ditemukan.

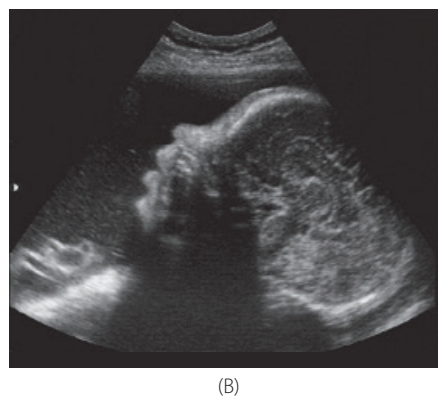


**Gambar 2.** Skema gen COL1A1 dan COL1A2, serta kolagen tipe I mutan. (a) Promoter (kuning), kotak TATA (biru), 52 ekson dan intron (kotak hijau) dan signal PolyA (merah muda) pada 3' *untranslated region* (UTRs) (garis hijau) seperti yang terindikasikan. (b) Kolagen tipe I merupakan rantai *triple-helical* heterotrimer yang terdiri dari dua rantai  $\alpha$ 1(I) dan satu rantai  $\alpha$ 2(I), formasi dan stabilitasnya bergantung pada pengulangan sekuens asam amino G-X-Y (*Gly* adalah *glycine*, X biasanya *proline* dan Y *hydroxyproline*). Jika terjadi penggantian *glycine* (segi enam merah) formasi serta stabilitas heliks terganggu dan menyebabkan OI.<sup>6</sup>



**Gambar 3.** Gambaran *scan* aksial kepala fetus.

(A) dan (B) gambaran penurunan osifikasi tulang kalvaria sehingga jaringan otak tervisualisasi dengan baik jika dibandingkan USG prenatal normal,<sup>2,12</sup> (C) pada penekanan dengan *transducer* dapat ditemukan bentuk kalvaria terkompresi/deformitas<sup>10</sup>



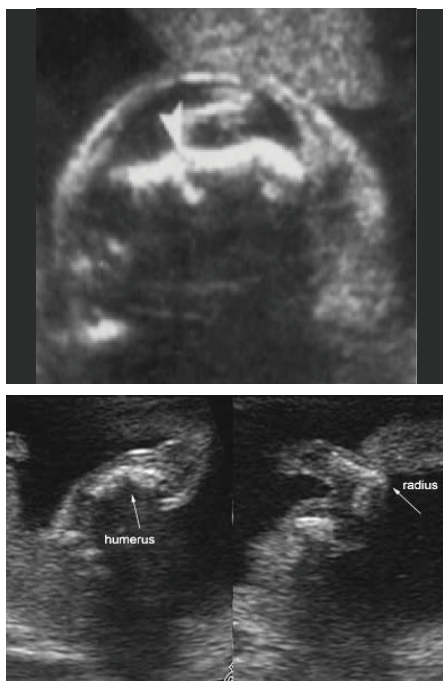
Gambaran ultrasonografi lain yang bisa ditemukan pada kasus OI adalah bukti terjadinya fraktur-fraktur intrauterin, yang terlihat sebagai pemendekan atau angulasi tulang panjang, terdapat *sonographic gap* di sepanjang tulang panjang (Gambar 4), atau gambaran *beads/manik-manik* pada tulang-tulang kosta. Selain penurunan mineralisasi tulang dan fraktur, biometri fetus dapat

**Tabel 1.** Tipe osteogenesis imperfecta berdasarkan klasifikasi *Modified Sillence*.<sup>7</sup>

Tipe	Derajat Keparahan	Mutasi	Pola Penurunan
I	Deformitas ringan	COL1A1/2	AD
II	<i>Lethal</i> untuk janin	COL1A1/2	AD
III	Deformitas berat	COL1A1/2	AD
IV	Deformitas sedang	COL1A1/2	AD
V	Deformitas sedang	Tidak diketahui	AD
VI	Deformitas sedang- berat	Tidak diketahui	AR
VII	Deformitas sedang	CRTAP	AR
VIII	Deformitas berat - <i>lethal</i>	LEPRE1	AR

Keterangan: AD: Autosomal dominan; AR: autosomal resesif

menunjukkan kondisi yang lebih muda dari usia kehamilan sebenarnya.



**Gambar 4.** (A) Gambaran USG menunjukkan pemendekan dan angulasi tulang femur, (B) tulang humerus dan radius dengan celah *hipoechoic* (*sonographic gap*) yang menunjukkan adanya

fraktur<sup>8,11</sup>

Jika masih diragukan, dapat disarankan pemeriksaan *low dose CT scan* dengan rekonstruksi 3D setelah usia gestasi 26 minggu.<sup>8</sup> Pemeriksaan MRI masih terbatas, kecuali untuk menilai organ viseral dan otak. Jika terminasi dilakukan atas dasar temuan ultrasonografi dan CT, foto rontgen *postmortem* sangat berguna untuk meningkatkan diagnosis.



**Gambar 5.** Radiografi *postmortem* pada fetus usia 23 minggu dengan OI *lethal* menunjukkan wajah triangular dengan tungkai melengkung. Tidak ada mineralisasi pada dinding tengkorak, osteopenia berat pada seluruh pertulangan dengan fraktur tulang multipel dengan deformitas iga dan tulang panjang<sup>8</sup>

### SIMPULAN

Osteogenesis imperfecta, yang disebabkan mutasi COL1A1 dan COL1A2, menyebabkan gangguan produksi kolagen tipe I. Semua pasien OI memiliki tulang-tulang yang lebih lemah atau rapuh.

Ultrasonografi merupakan pemeriksaan penunjang utama untuk skrining prenatal OI;<sup>8</sup> dapat dilakukan pada usia gestasi 13-14 minggu pada kehamilan berisiko bentuk *lethal* OI tipe II, dan pada usia 16-20 minggu untuk kehamilan berisiko OI tipe III. Gambaran radiologik khas untuk OI adalah penurunan osifikasi tulang kalvaria, dan *sonography gap* yang menunjukkan adanya fraktur tulang panjang disertai pemendekan dan angulasi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Glorieux F. Guide to osteogenesis imperfecta for pediatricians and family practice physician. NIH Publ Bethesda; 2007. p. 1-29
2. Alharabi SA. A systematic overview of osteogenesis imperfecta. *Mol Biol.* 2016;5(1):1-9
3. Byers PH, Krakow D, Nunes MR, Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta. *ACMG Pract Guideline.* 2006;8:383-8
4. Foliuo A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:540-57
5. Tischler ME, The University of Arizona Health Sciences. Hereditary ocular disease: a database of hereditary ocular disease. Arizona Board of Regents [Internet]. 2016 [cited 2015 September 16]. Available from: <http://disorders.eyes.arizona.edu/disorders/osteogenesis-imperfecta>
6. Millington-Ward, Sophia, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Molecular Medicine* 2005;11:299-305
7. Gil JA, Defroda SF, Sindhu K, Cruz Al Jr, Daniels AH. Challenges of fracture management for adults with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics* 2017;40(1):17-22
8. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insight Imaging* 2013;4:417-29
9. Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *ACMG Practice Guideline* 2006.8(6):383-8
10. Hale AV, Medford E, Izquierdo LA, Curet L. Osteogenesis imperfecta [Internet]. [cited 2017 Feb 19]. Available from: <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=365>.
11. Solovyov O, Goncharova YO, Zukin V. Osteogenesis imperfecta, type II [Internet]. 2010 [cited 2017 March 3]. Available from: <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=2807>
12. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Radiographic and prenatal ultrasound features of perinatal lethal hypophosphatasia-differentiation from osteogenesis imperfecta. *SA J Radiol.* 2007;11(2):32-5