



Indonesian Dental Association

Journal of Indonesian Dental Association

<http://jurnal.pdgi.or.id/index.php/jida>
ISSN: 2621-6183 (Print); ISSN: 2621-6175 (Online)



Literature Review

Fibrous Dysplasia Kraniofasial pada Pasien Anak dengan Sindroma McCune-Albright: Scoping Review

Anisah Rifda Salsabila^{1§}, Harmas Yazid Yusuf², Indra Hadikrishna²

¹ Undergraduate Student, Dental Profession Program, Faculty of Dentistry, Universitas Padjajaran, Indonesia

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Universitas Padjajaran, Indonesia

KEYWORDS

craniofacial fibrous dysplasia, McCune-Albright syndrome, pediatric

ABSTRACT

Introduction: Fibrous dysplasia (FD) is a rare bone disorder characterized by excessive bone-forming processes caused by genetic mutations. It can manifest as a clinical symptom of McCune-Albright syndrome (MAS), which includes FD, café-au-lait macules, and hyperfunctioning endocrinopathies. fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome are both caused by a post-zygotic genetic mutation. Therefore, patients will be born with FD/MAS condition. **Objective:** This study aimed to map and analyze the impact of other MAS symptoms on craniofacial FD lesions in pediatric patients. **Methods:** This research was conducted using the scoping review method. The literature search was carried out using Scopus and PubMed databases. Inclusion criteria: literature discussing the characteristics of craniofacial FD lesions associated with MAS in pediatric patients, published between 2016-2023, published in international journals, full text, and free articles. Literature source screening was conducted according to the PRISMA-ScR protocol. **Results:** Article searches in the Scopus (221 articles) and PubMed (40 articles) databases yielded a total of 262 articles. After duplicate elimination (19 articles) and title-abstract screening (222 articles eliminated), a full-text analysis was conducted in the final stage, resulting in eight articles that met the inclusion criteria which focused on the influence of uncontrolled growth hormone (GH) excess. The findings revealed increased risks of visual or hearing loss (seven articles), macrocephaly (five articles), postoperative regrowth (four articles), expansion of FD lesions (four articles), and increased morbidity associated with FD lesions (one article). Precocious puberty (PP) and its coexistence with uncontrolled GH excess were discussed in one article, while hypophosphatemia was addressed in five articles. **Conclusion:** Growth hormone excess and precocious puberty are the types of endocrinopathy hyperfunction that can worsen the pathogenesis of FD lesions. In MAS patients with massive FD lesions (skeletal burden), hypophosphatemia will increase the risk of bone fractures and pain in FD lesions.

[§] Corresponding Author

E-mail address: anisah18002@mail.unpad.ac.id (Anisah Rifda Salsabila)

DOI: 10.32793/jida.v8i1.1286

Copyright: ©2025 Salsabila AR, Yusuf HY, Hadikrishna I. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium provided the original author and sources are credited.

KATA KUNCI

Anak, fibrous dysplasia kraniofasial, sindroma McCune-Albright.

ABSTRAK

Pendahuluan: Fibrous dysplasia (FD) adalah kelainan tulang langka non-neoplastik yang dikarakterisasikan dengan proliferasi berlebih pada proses pembentukan tulang oleh sel mesenkim. FD dapat timbul sebagai salah satu gejala klinis dari sindroma McCune-Albright (MAS), yang memiliki triad gejala klinis khas yaitu FD, makula café-au-lait, dan hiperfungsi endokrinopati. Fibrous dysplasia dan sindroma McCune-Albright disebabkan oleh mutasi genetik post-zigotik, sehingga pasien akan lahir dengan kondisi FD. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk memetakan dan menganalisis pengaruh gejala klinis lain dari MAS terhadap lesi FD kraniofasial pada pasien anak. **Metode:** Penelitian dilaksanakan menggunakan metode scoping review. Pencarian artikel dilakukan pada database Scopus dan PubMed. Kriteria inklusi: artikel yang membahas mengenai karakteristik lesi FD kraniofasial yang berkaitan dengan MAS pada pasien anak dan dipublikasikan dalam jangka tahun 2016-2023, pada jurnal internasional, full text, dan free article. Penyaringan sumber literatur dilaksanakan sesuai dengan protokol PRISMA-ScR. **Hasil:** Pencarian artikel di database Scopus (221 artikel) dan PubMed (40 artikel) memperoleh total 262 artikel. Setelah dilakukan eliminasi duplikat (19 artikel) dan penyaringan judul-abstrak (222 artikel) dieliminasi dilakukan analisis full-text untuk tahap akhir dan didapat sejumlah delapan artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Pengaruh dari uncontrolled growth hormone (GH) excess terhadap patogenesis lesi FD dibahas pada seluruh artikel, diantaranya adalah meningkatnya risiko gangguan penglihatan/pendengaran (tujuh artikel), tampilan makrosefali (lima artikel), meningkatnya risiko regrowth pasca operasi (empat artikel), ekspansi lesi FD (empat artikel), dan meningkatnya morbiditas lesi FD (satu artikel). Pembahasan mengenai precocious puberty (PP) serta koeksistensinya dengan gejala uncontrolled GH excess dibahas pada satu artikel. Hipofosfatemia dibahas pada lima artikel. **Kesimpulan:** Growth hormone excess dan precocious puberty merupakan jenis hiperfungsi endokrinopati yang dapat memperparah patogenesis dan gejala klinis lesi FD. Pada pasien MAS dengan jumlah (skeletal burden) lesi FD yang masif kondisi hipofosfatemia akan meningkatkan risiko fraktur tulang dan rasa nyeri pada lesi FD.

PENDAHULUAN

Fibrous dysplasia (FD) adalah kelainan tulang langka non-neoplastik yang dikarakterisasikan dengan proliferasi berlebih pada proses pembentukan tulang oleh sel mesenkim.¹ Lesi FD dapat melibatkan satu tulang (tipe monostotik) atau beberapa tulang (tipe poliostotik).¹ Fibrous dysplasia disebabkan oleh mutasi genetik pada gen GNAS-1 (Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide) yang terjadi secara sporadis dan post-zigotik.² Tidak ada bukti ilmiah yang mendukung teori bahwa mutasi genetik ini diturunkan dari orangtua (vertical transmission).^{3,4} Prevalensi kasus FD pada tulang sulit ditentukan, namun diperkirakan sekitar 1:30.000.³ Fibrous dysplasia dapat terjadi dalam bentuk kombinasi dengan kelainan hiperfungsi endokrinopati dan hiperpigmentasi kulit yang disebut dengan sindroma McCune-Albright (MAS).¹ Pada studi meta analysis yang dilaksanakan oleh Yang et al. pada tahun 2017 yang melibatkan data dari 487 pasien, tipe monostotik merupakan tipe yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu 56%, tipe poliostotik memiliki prevalensi 47%, dan untuk tipe MAS memiliki prevalensi terkecil yaitu 7%.⁵ Keterlibatan lesi FD kraniofasial ditemukan pada sekitar 90% pasien penderita MAS.⁵ Data mengenai jumlah kasus, insidensi, dan prevalensi kasus FD/MAS di Indonesia masih belum terdokumentasi dengan baik, sehingga sulit untuk menentukan persebaran dan perkembangan mengenai kasus FD/MAS di Indonesia.

Sindroma McCune-Albright merupakan kelainan multisistem mosaik langka yang juga diakibatkan oleh mutasi genetik post zigotik pada gen GNAS-1 yang menyebabkan aktivasi Gas dan memberi sinyal ligan mandiri pada pasangan reseptor protein Gas.^{4,6} Sindroma ini memiliki triad gejala klinis yang khas yaitu FD pada tulang, makula café-au-lait pada kulit, dan hiperfungsi endokrinopati.⁷ Sindroma ini memiliki prevalensi kasus di antara 1:100.000 hingga 1:1.000.000 dan lebih umum terjadi pada perempuan.⁸ Bentuk hiperfungsi endokrinopati yang paling umum ditemukan adalah precocious puberty (PP) yang meliputi 64-79% pasien perempuan dan 15% pasien laki-laki penderita MAS.⁹ Precocious puberty pada pasien perempuan biasanya ditemukan dengan gejala klinis seperti menstruasi yang prematur, pembesaran payudara, dan percepatan pertumbuhan.⁹ Sedangkan pada pasien laki-laki biasanya ditemukan gejala klinis androgenisasi yaitu seperti rambut pada pubik dan ketiak, pembesaran penis, serta percepatan pertumbuhan.⁹ Mutasi genetik pada kelenjar pituitaria juga dapat menyebabkan hiperfungsi endokrinopati dalam bentuk sekresi growth hormone (GH) yang berlebih.¹⁰ Growth hormone excess menyebabkan akselerasi pertumbuhan jaringan tulang yang dapat memperparah patogenesis lesi FD.¹⁰

Fibrous dysplasia atau sindroma McCune-Albright keduanya diakibatkan oleh mutasi genetik pada gen GNAS-1.^{4,6} Jika FD terjadi secara soliter (pada satu lokasi saja) dan tanpa disertai kelainan lain, maka dapat dipastikan bahwa mutasi genetik hanya terjadi pada satu lapisan germinal saja (tipe monostotik).⁶

Jika mutasi genetik terjadi pada pada dua atau lebih lapisan germinal, maka akan terjadi kelainan FD tipe poliostotik atau MAS.⁶ Lokasi kelainan ditentukan oleh lokasi terjadinya mutasi genetik.^{4,6} Lokasi yang paling sering mengalami FD adalah tulang panjang, tulang rusuk, tulang kraniofasial, dan tulang panggul.⁷ Pada tulang kraniofasial FD dapat menyebabkan fitur dismorfik, nyeri tulang, dan anomali dental.⁶ Fibrous dysplasia lebih sering terjadi pada maxilla dibandingkan mandibula dengan keluhan klinis utama yang sering dikeluhkan adalah tampilan wajah yang menjadi asimetris.¹ Secara klinis tampilan lesi FD akan tergantung pada lokasi jaringan yang terdampak beserta distribusi lesinya.⁶

Fibrous dysplasia atau sindroma McCune-Albright merupakan kelainan bawaan lahir yang populasi utamanya kelompok usia anak.¹¹ Lesi FD akan mulai terlihat secara klinis pada beberapa tahun pertama dari usia pasien dengan perkembangan lesi secara pre klinis sudah dimulai sejak pasien masih dalam kandungan.⁴ Selain lesi FD pada tulang, hiperfungsi endokrinopati sejak usia dini juga dapat mengganggu kualitas hidup pasien dengan adanya gejala klinis seperti PP dan produksi GH yang berlebih.¹² Diperlukan growth monitoring atau pengawasan pertumbuhan dan perkembangan pada pasien MAS sejak usia dini.¹¹ Upaya ini dilakukan untuk memastikan pasien anak dapat bertumbuh dan berkembang dengan kualitas hidup sebaik mungkin.¹² Hal ini hanya akan dapat dicapai apabila kasus MAS dapat didiagnosis atau dideteksi sejak dini.¹²

Belum banyak penelitian di Indonesia yang mengkaji atau melaporkan mengenai kasus FD/MAS. Kelangkaan kasus klinis yang dilaporkan beserta sedikitnya jumlah penelitian yang dilaksanakan di Indonesia mengenai penyakit FD/MAS dikhawatirkan dapat mengakibatkan klinisi tidak memiliki cukup pengetahuan (awareness) dan pengalaman dalam menangani kasus FD/MAS.¹¹ Perlu bagi klinisi untuk memahami karakteristik lesi FD kraniofasial pada pasien anak penderita MAS. Urgensi akan kebutuhan pemahaman yang lebih mendalam ini disebabkan oleh adanya gejala klinis lain dari sindroma ini, yaitu hiperfungsi endokrinopati, yang dicurigai dapat mempengaruhi patogenesis dari FD pada pasien penderita sindroma tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh manifestasi lain dari MAS terhadap lesi FD kraniofasial pada pasien anak. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi literatur yang dapat membantu klinisi dalam memahami karakteristik dari lesi FD kraniofasial yang berkaitan dengan MAS agar dapat menegakkan diagnosis dengan tepat dan menyusun rencana intervensi yang sesuai.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode scoping review yang dikemukakan oleh Arksey dan O'Malley.^{13,14} Metode PCC (Population, Concept,

dan Context) direkomendasikan oleh Joanna Briggs Institute sebagai metode yang dinilai lebih cocok dengan bentuk penelitian scoping review.¹³ Metode PCC digunakan pada penelitian ini untuk membantu mengidentifikasi studi atau literatur yang relevan terhadap pertanyaan yang diajukan pada penelitian scoping review.¹³ Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sumber literatur ditentukan berdasarkan metode PCC (Tabel 1).¹³ Komponen population pada penelitian ini adalah pasien anak usia 0-7 tahun. Sedangkan komponen concept yang diteliti adalah karakteristik lesi FD kraniofasial yang berkaitan dengan MAS. Komponen context pada penelitian ini diantaranya adalah artikel yang dipublikasikan dalam jangka waktu 7 tahun terakhir (2016-2023), dipublikasikan melalui jurnal internasional, tersedia secara lengkap (*full text*), dan dapat diakses. Selain itu kriteria sumber literatur penelitian yang digunakan termasuk kedalam jenis observational study (cohort studies, cross sectional studies, dan case-control studies), *clinical study/trial*, *systematic review*, *case report*, *case series*, *review article*, atau *original article*.

Tabel 1. Metode PCC¹³

Komponen PCC	Kriteria Inklusi	Kata Kunci atau Filter Pencarian
Population	Pasien anak (usia 0-17 tahun)	Kata kunci: (Pediatric), (Child), (Children), (Juvenile), (Infant), (Neonate), (Newborn), (Toddler), (Adolescent), (Teen), atau (Teenager).
Concept	Topik penelitian: karakteristik lesi fibrous dysplasia kraniofasial yang berkaitan dengan sindroma McCune-Albright.	1)Kata kunci 1: (Craniofacial Fibrous Dysplasia), (Craniofacial FD), atau (CFD). 2)Kata kunci 2: (McCune-Albright Syndrome) atau (MAS).
Context	1.Literatur yang dipublikasikan pada jangka waktu 7 tahun terakhir (2016-2023) yang dipublikasikan melalui jurnal internasional. 2.Literatur yang tersedia secara lengkap (<i>full text</i>) dan dapat diakses (<i>open access</i>). 3.Penelitian termasuk kedalam jenis observational study (cohort studies, cross sectional studies, dan case-control studies), clinical study/trial, systematic review, case report, case series, review article, dan original article.	Filter pencarian: a.Menggunakan filter tahun publikasi dengan pengaturan dari tahun 2016 hingga tahun 2023. b.Menggunakan filter ketersediaan teks dengan memilih pengaturan 'free full text'. c.Menggunakan filter tipe artikel dengan memilih metode penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi.

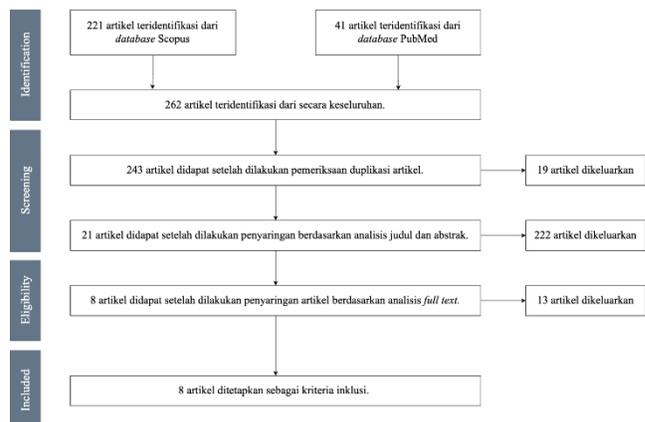
Proses pencarian sumber literatur/artikel dilakukan pada beberapa database seperti Scopus dan PubMed dengan menggunakan bantuan 'Boolean Operators'.¹⁵ Pencarian dilakukan dengan mengkombinasikan keyword yang sudah ditentukan dengan 'Boolean Operators' yaitu ('OR', 'AND' dan 'NOT'). Keyword yang digunakan adalah '((Child) OR (Children) OR (Pediatric) OR (Juvenile) OR (Infant) OR (Neonate) OR (Newborn) OR (Toddler) OR (Adolescent) OR (Teen) OR (Teenager)) AND ((Craniofacial Fibrous Dysplasia)) OR (Craniofacial FD)) OR (CFD)) AND ((McCune-Albright Syndrome) OR (MAS))'. Hasil pencarian akan disusun dan disaring dengan menggunakan metode flow diagram yang diambil dari pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) 27-item checklist.¹⁵ Hasil pencarian artikel disimpan dan diekspor kedalam aplikasi Mendeley Reference Manager. Lalu artikel yang ditetapkan sebagai kriteria inklusi dilakukan analisis dan ekstraksi data (penemuan utama) yang disajikan dalam bentuk tabel. Selanjutnya hasil penelitian disusun dan ditarik kesimpulannya berdasarkan dari penemuan-penemuan utama yang didapat.¹³ Tahap terakhir adalah melakukan konsultasi dengan para ahli (expert reviewer) untuk mendapatkan feedback mengenai hasil penelitian.^{13,14}

HASIL

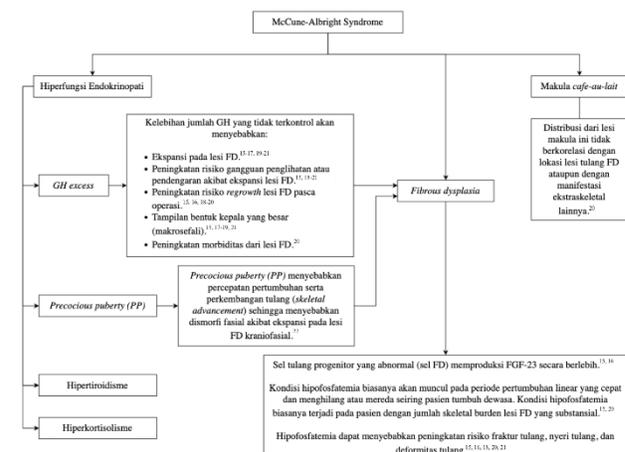
Sebanyak 221 artikel diperoleh dari proses pencarian artikel pada database Scopus dan 40 artikel diperoleh dari proses pencarian artikel pada database PubMed (total 262 artikel). Setelah itu dilakukan penyaringan duplikasi artikel (19 artikel dieleminasi). Lalu dilakukan penyaringan sumber artikel berdasarkan analisis judul dan abstrak (222 artikel dieliminasi). Pada tahap penyaringan terakhir sumber artikel disaring berdasarkan analisis full text lalu didapat sejumlah 8 artikel yang ditetapkan sebagai kriteria inklusi (Gambar 1). Artikel yang ditetapkan sebagai kriteria inklusi terdiri dari 6 review article dan 2 retrospective study. Data pada Tabel 2 disajikan dengan cara menuliskan penemuan utama yang didapat dan hubungannya dengan patogenesis lesi FD. Data yang disajikan pada tabel juga dituangkan ke dalam bentuk bagan untuk memudahkan pemetaan data yang didapat melalui proses ekstraksi data (Gambar 2).

Hiperfungsi kelenjar pituitaria (*uncontrolled growth hormone* [GH] excess) dan hipofosfatemia merupakan gejala klinis yang seringkali didiskusikan pada sumber literatur yang digunakan pada penelitian ini.^{15,16,18-21} Hubungan antara uncontrolled GH terhadap patogenesis lesi FD dibahas pada seluruh diskusi sumber literatur yang diinklusi dalam penelitian ini (delapan artikel).^{15,16,18-21} Penemuan utama mengenai gejala klinis yang merupakan manifestasi dari uncontrolled GH excess di antaranya adalah meningkatnya risiko gangguan penglihatan atau pendengaran (tujuh artikel)^{15-17,19-21}, tampilan bentuk kepala makrosefali (lima artikel)^{15,18-21}, meningkatnya risiko regrowth pasca operasi (empat

artikel)^{16, 18-20}, ekspansi lesi FD (empat artikel)^{15,17-19,21}, dan meningkatnya morbiditas dari lesi FD (satu artikel).²⁰ Sedangkan hipofosfatemia dibahas pada lima dari total delapan sumber literatur pada penelitian ini.^{15,16,18,20,21} Pembahasan mengenai PP serta koeksistensinya dengan gejala *uncontrolled GH excess* dibahas pada satu artikel.²² Penemuan mengenai gejala klinis yang merupakan manifestasi dari hipofosfatemia di antaranya adalah meningkatnya risiko fraktur tulang (lima artikel)^{15,16,18,20,21}, meningkatnya risiko nyeri tulang (empat artikel)^{15,16,20,21}, dan meningkatnya risiko deformitas tulang (empat artikel)^{16,18,20,21}. Pembahasan mengenai hubungan antara lesi makula café-au-lait dan lesi FD dibahas pada satu artikel.²⁰



Gambar 1. Pemetaan hasil pencarian artikel dengan metode PRISMA.



Gambar 2. Pemetaan hasil penemuan-penemuan utama yang didapat melalui ekstraksi data dari sumber literatur (Tabel 1).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis dari data yang didapat pada penelitian ini ditemukan terdapat beberapa karakteristik yang membedakan antara patogenesis FD yang berkaitan dengan MAS dan FD yang tidak berkaitan dengan MAS.

Tabel 2. Penyajian Data

#	Author	Title	Research Design	Research Purpose	Main Findings	Relationship to the pathogenesis of craniofacial FD lesions
1.	Robinson et al. ²⁰ (2016)	Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives	Literature review	Menyimpulkan kondisi klinis dan perspektif translasional pada FD/MAS yang ditekankan pada patogenesis FD, riwayat alamiah, investigasi pre-klinik dan klinik, serta arahnya di masa depan.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess). Hipofosfatemia	Jumlah GH yang berlebih dapat menyebabkan ekspansi lesi FD pada rangka kraniofasial, meningkatkan risiko makrosefali dan risiko hilangnya fungsi penglihatan. Sel tulang progenitor yang abnormal (sel FD) memproduksi FGF-23 secara berlebih. Kondisi hipofosfatemia biasanya akan muncul pada periode pertumbuhan linear yang cepat dan menghilang atau mereda seiring pasien tumbuh dewasa. Hipofosfatemia meningkatkan risiko fraktur tulang (early onset fracture) dan nyeri tulang.
2.	Burke et al. ¹⁶ (2017)	Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications	Literature review	Menyimpulkan patofisiologi, penemuan klinis, dan perawatan pada kasus fibrous dysplasia dengan menekankan pada aspek manifestasi kraniofasial dan oral dari penyakit tersebut.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess). Hipofosfatemia	Peningkatan risiko gangguan fungsi penglihatan dan/atau pendengaran serta peningkatan risiko regrowth lesi FD pasca operasi akan terjadi pada pasien MAS dengan gejala klinis uncontrolled GH excess. Jumlah GH yang berlebih dapat mengakibatkan kelainan pada pembentukan struktur gigi (taurodontisme). Hormon fibroblast growth factor-23 (FGF-23) diproduksi secara berlebihan oleh sel FD sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi fosfat pada urin (hipofosfatemia). Kondisi hipofosfatemia menyebabkan peningkatan risiko fraktur, nyeri, dan deformitas tulang pada pasien dengan lesi FD.
3.	Yao et al. ²³ (2017)	Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome	Retrospective Study: dilakukan pada 13 pasien MAS yang memiliki gejala GH excess. Tiga diantaranya merupakan pasien anak.	Mendeskripsikan manifestasi klinis GH excess dalam konteks MAS dan menganalisis respons pasien terhadap perawatan.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess).	Lesi FD yang melibatkan tulang sphenoid diamati lebih sering terjadi pada pasien dengan gejala GH excess (46,1%) dibandingkan dengan pasien tanpa gejala GH excess (15,4%). Konsentrasi GH yang tinggi dapat mempercepat pertumbuhan lesi FD kraniofasial dan dapat meningkatkan risiko kehilangan penciuman, pendengaran, dan penglihatan. Yao et al. menemukan bahwa hiposmia, gangguan pendengaran sensorineural, dan defisit visual jarang terjadi pada pasien MAS tanpa gejala GH excess.
4.	Boyce et al. ¹⁹ (2019)	Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G α s Activation	Literature review	Menyediakan kerangka intelektual untuk memahami, mengevaluasi, dan melakukan perawatan pada penyakit unik ini. Artikel ini menyertakan kesimpulan komprehensif mengenai pemahaman terkini terkait patogenesis FD/MAS beserta diskusi mendetail mengenai tantangan utama dan solusi potensial untuk meningkatkan kualitas riset dan perawatan klinis pada penyakit FD/MAS.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess). Hipofosfatemia	Jumlah GH yang berlebih dapat menyebabkan ekspansi lesi FD yang masif. Ekspansi lesi FD yang masif pada tulang maksila dan mandibula dapat menyebabkan maloklusi dan gangguan pada susunan gigi geligi. Massa lesi FD pada rangka kraniofasial yang tumbuh masif dapat mengakibatkan tampilan bentuk kepala yang lebih besar dari ukuran normal (makrosefali). Pada pasien MAS dengan gejala uncontrolled GH excess, dapat terjadi peningkatan risiko regrowth pasca operasi serta peningkatan risiko transformasi keganasan pada lesi FD (prognosis buruk). Kondisi hipofosfatemia dapat meningkatkan risiko fraktur dan deformitas tulang. Periode puncak fraktur tulang terjadi pada sekitar usia 6-10 tahun.
5.	Spencer et al. ¹⁷ (2019)	The clinical spectrum of McCune-Albright syndrome and its management	Literature review	Merangkum pemahaman terkini mengenai patofisiologi penyakit, mendeskripsikan spektrum fitur klinis, serta menyertakan diskusi yang detail mengenai pendekatan diagnosis dan manajemen dari sindroma McCune-Albright.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess).	Jumlah GH yang berlebih dapat menyebabkan ekspansi pada lesi FD. Ekspansi lesi FD dapat menyebabkan timbulnya gejala seperti makrosefali, gangguan fungsi penglihatan dan gangguan fungsi pendengaran. Penulis mengasumsikan bahwa ada beberapa faktor lain (khususnya yang berkaitan dengan SSP selain lesi FD pada kanal optik) yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Peningkatan risiko regrowth lesi FD pasca operasi akan terjadi pada pasien MAS dengan gejala klinis uncontrolled GH excess.
6.	Hartley et al. ²¹ (2019)	Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: a Bench to Bedside Review	Literature review	Menyimpulkan pemahaman terkini mengenai patofisiologi lesi FD, mendeskripsikan investigasi klinis dan pre-klinik, serta menjelaskan mengenai pendekatan diagnosis dan metode perawatan terkini.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (uncontrolled GH excess). Hipofosfatemia Lesi makula café-au-lait pada kulit.	- Kondisi jumlah GH yang berlebih biasanya diasosiasikan dengan prevalensi tinggi dari gejala makrosefali, neuropati, dan hilangnya fungsi pendengaran. Jumlah GH yang berlebih juga dapat meningkatkan risiko regrowth lesi FD pasca operasi dan dapat mendukung/meningkatkan morbiditas pasien dengan lesi FD. - Kondisi hipofosfatemia bergantung pada aktivitas lesi skeletal dan tingkat kebutuhan fosfor. Pasien dapat menjadi rentan terhadap kondisi hipofosfatemia pada masa pertumbuhan linear yang cepat, seperti pada periode usia bayi dan usia remaja. - Hipofosfatemia dapat meningkatkan risiko dan insidensi fraktur pada usia dini (early onset fracture), risiko deformitas skeletal, dan risiko nyeri tulang. - Distribusi lesi makula tidak berkorelasi dengan lokasi lesi tulang fibrous dysplasia ataupun manifestasi ekstraskeletal lainnya

Tabel 2. Penyajian Data (lanjutan)

#	Author	Title	Research Design	Research Purpose	Main Findings	Relationship to the pathogenesis of craniofacial FD lesions
7.	Tufano et al. ¹⁸ (2020)	<i>Auxological and Endocrinological Features in Children With McCune Albright Syndrome: A Review</i>	<i>Literature review</i>	Memberikan tinjauan singkat tentang MAS pada pasien anak.	Hiperfungsi kelenjar pituitaria (<i>uncontrolled GH excess</i>). Hipofosfatemia	- Jumlah GH yang berlebih dapat menyebabkan ekspansi pada lesi FD. Ekspansi pada lesi FD dapat menyebabkan deformasi bentuk wajah yang parah. Semakin tinggi konsentrasi GH maka akan semakin tinggi juga risiko makrosefali serta gangguan fungsi penglihatan, pendengaran, dan penciuman. - Kondisi hipofosfatemia atau hiperfosfatemia disebabkan oleh penurunan kadar reabsorpsi fosfat oleh FGF-23. FGF-23 hampir secara eksklusif diproduksi oleh sel osteosit dan sel osteoblas sebagai respon terhadap tingginya kadar serum fosfat dan vitamin D di jaringan tulang FD pada pasien dengan MAS. Konsentrasi FGF-23 yang meningkat menyebabkan gangguan pada proses mineralisasi tulang sehingga akan sering terjadi fraktur pada tulang. - Gejala klinis yang seringkali timbul di antaranya adalah fraktur rekuren (utamanya sering terjadi diantara usia 6 dan 10 tahun), rasa nyeri, serta deformitas progresif yang dapat menyebabkan disabilitas
8.	Zhai et al. ²² (2021)	<i>Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review</i>	<i>Retrospective Study</i> : dilakukan pada tujuh pasien MAS yang memiliki koeksistensi gejala <i>GH excess</i> dan <i>precocious puberty</i> (PP). Enam diantaranya merupakan pasien anak. <i>Systematic review</i> : menggunakan data dari 39 pasien MAS dari literatur-literatur yang sudah dipublikasikan. Setengah diantaranya merupakan pasien anak.	Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan manifestasi klinis dari koeksistensi <i>GH excess</i> dan PP dalam konteks MAS serta menganalisis gambaran klinis dan perawatan pada pasien.	<i>Precocious puberty</i> (PP) Hiperfungsi kelenjar pituitaria (<i>uncontrolled GH excess</i>). Koeksistensi <i>GH excess</i> dan <i>precocious puberty</i> (PP) pada pasien MAS.	- <i>Precocious puberty</i> menyebabkan percepatan pertumbuhan serta perkembangan tulang (<i>skeletal advancement</i>) sehingga menyebabkan tinggi badan pada usia dewasa yang terganggu. - PP juga dapat menyebabkan dismorfasi fasial pada pasien dengan lesi FD kraniofasial. - <i>Growth hormone (GH) excess</i> biasanya terjadi pada 20-30% pasien MAS. Gejala <i>GH excess</i> biasanya disertai dengan komplikasi kraniofasial yang serius seperti cedera pada fungsi penglihatan, pendengaran dan/atau penciuman. - <i>Bone turnover</i> meningkat pada pasien dengan <i>GH excess</i> sehingga menyebabkan tingkat <i>marker</i> resorpsi dan formasi tulang yang tinggi. - Perawatan dalam upaya untuk mengontrol konsentrasi GH yang tinggi apabila dilaksanakan sejak usia dini akan dapat membantu perawatan pada lesi FD. - Gejala PP dan <i>GH excess</i> keduanya sama-sama menyebabkan percepatan pertumbuhan linear dan dismorfasi fasial akibat lesi FD pada rangka kraniofasial. Hal ini menyebabkan diagnosis <i>GH excess</i> dapat mudah terlewat akibat koeksistensinya dengan gejala PP dan FD. - Skrining laboratorium untuk gejala <i>GH excess</i> dapat dilakukan pada pasien MAS agar didapat konfirmasi diagnosis. Kontrol yang baik terhadap <i>GH excess</i> dan PP sangat penting untuk mengurangi laju pertumbuhan dan menstabilisasi maturitas tulang

Temuan klinis yang paling sering ditemukan dari gejala klinis lain MAS yang mempengaruhi patogenesis lesi FD kraniofasial adalah hiperfungsi endokrinopati pada kelenjar pituitaria yang menyebabkan kondisi *growth hormone (GH) excess*.^{15,16,18-21} Gejala *GH excess* ditemukan terjadi pada 10—20% pasien MAS.¹⁶ Secara umum *GH excess* yang tidak terkontrol akan meningkatkan kecepatan pertumbuhan anak dengan ciri khas seperti gigantisme dan akromegali.¹⁹ Pada pasien MAS dengan *GH excess* yang tidak terkontrol akan terjadi percepatan pertumbuhan (ekspansi) pada lesi FD.^{15,18,19,21} Gejala klinis yang dapat ditemukan di antaranya adalah fitur dismorfik, gangguan fungsi penglihatan, gangguan fungsi pendengaran, kongesti nasal, parestesia, dan/atau maloklusi dental.^{15,16,18-21} Pasien dengan *GH excess* yang tidak terkontrol akan mengalami peningkatan bone turnover atau resorpsi tulang.²²

Regio kraniofasial merupakan salah satu lokasi yang paling sering terdampak oleh lesi FD.^{18,21} Ekspansi lesi FD pada rangka kraniofasial akan menyebabkan dismorfasi

bentuk wajah atau kepala.^{18,21} *Growth hormone excess* yang tidak terkontrol akan menyebabkan lesi FD pada tulang kraniofasial tumbuh secara masif sehingga tampilan bentuk kepala menjadi membesar (makrosefali) dan membuat dismorfasi/asimetri wajah menjadi lebih parah.^{15,19} Pada struktur yang berdekatan, ekspansi lesi FD kraniofasial dapat menyebabkan gangguan fungsional.^{15,16,18-21} Pada lesi FD yang melibatkan tulang maksila atau mandibula adanya ekspansi lesi FD akan menyebabkan gangguan seperti pergeseran/distorsi pada susunan gigi.¹⁸ Terganggunya susunan gigi dapat mengakibatkan maloklusi rahang.¹⁸ Burke et al.¹⁶ menyatakan bahwa kelainan *GH excess* dapat menyebabkan disfungsi metabolik (taurodontisme) pada pembentukan struktur gigi. Disfungsi metabolik taurodontisme ini berpotensi menyebabkan kelainan pada proses pembentukan struktur gigi dan proses erupsi gigi.¹⁶ Kelainan pada pembentukan struktur gigi dikarakterisasikan dengan ukuran gigi yang besar, akar gigi yang pendek, dan ruang pulpa yang besar.¹⁶

Pada rangka kraniofasial, lesi FD dapat menyebabkan gangguan pada fungsi penglihatan, pendengaran, penciuman, dan sensorineural.²⁰ Menurut Spencer et al.¹⁹ gangguan/hilangnya fungsi penglihatan tidak hanya disebabkan oleh kompresi pada saraf optik saja, namun disebabkan juga oleh beberapa abnormalitas neuro-ophthalmological lainnya. Adanya lesi FD di beberapa titik alur pemrosesan impuls visual (visual pathway) atau SSP dapat menyebabkan terjadinya gangguan/hilangnya fungsi penglihatan.¹⁹ Pasien dengan saraf optik yang dikonfirmasi mengalami kompresi oleh lesi FD diindikasikan untuk menjalani terapi bedah dekompresi.^{16,19} Terapi bedah dekompresi ini memiliki prognosis yang variatif, yaitu dapat memperbaiki fungsi penglihatan yang terganggu atau justru dapat menyebabkan cedera lebih lanjut pada saraf optik sehingga menyebabkan neuropati (kerusakan saraf) dan meningkatkan risiko kebutaan.^{16,19} Pasien dengan GH excess yang tidak terkontrol memiliki risiko lebih tinggi mengalami neuropati optik.²² Hilangnya fungsi penglihatan biasanya terjadi pada pasien yang menunda perawatan hingga usia dewasa.^{16,22} Selain fungsi penglihatan, ekspansi lesi FD akibat GH excess pada rangka kraniofasial juga dapat meningkatkan risiko timbulnya gangguan/kehilangan fungsi pendengaran.^{18,21} Gangguan/hilangnya fungsi pendengaran, rasa nyeri, stenosis kanal auditori, dan kolesteotoma biasanya diasosiasikan dengan ekspansi lesi FD yang melibatkan tulang temporal atau yang berdekatan dengan struktur telinga.²³ Taraf keparahan/morbiditas dari lesi FD utamanya dipengaruhi oleh jumlah GH excess yang tinggi.²¹ Perawatan yang dilakukan sejak pasien masih dalam usia dini akan membantu menurunkan berbagai risiko morbiditas fungsional dari FD.²²

Pada pasien MAS dengan GH excess yang tidak terkontrol taraf morbiditas atau keparahan dari komplikasi akibat adanya lesi FD akan meningkat.^{16,20,22} Seluruh pasien dengan lesi FD pada rangka kraniofasial memiliki risiko untuk mengalami gangguan fungsi penglihatan, pendengaran, atau penciuman.^{16,19-21} Pasien MAS dengan GH excess yang tidak terkontrol memiliki risiko tinggi untuk mengalami regrowth pasca operasi pengangkatan lesi FD sehingga membuat prognosis dari terapi menjadi cukup buruk.^{16,18-20} Transformasi keganasan pada lesi FD biasanya terjadi pada pasien MAS dengan GH excess yang tidak terkontrol.¹⁸ Keganasan seperti transformasi sarkomatus diasumsikan terjadi akibat paparan dari terapi radiasi dalam upaya untuk mengendalikan gejala GH excess.¹⁸

Precocious puberty (PP) merupakan salah satu bentuk hiperfungsi endokrinopati yang dapat terjadi pada pasien MAS.²² Precocious puberty menyebabkan percepatan pertumbuhan serta perkembangan tulang (skeletal advancement) sehingga menyebabkan tinggi badan pada usia dewasa yang terganggu.²² Precocious puberty pada

pasien perempuan biasanya dikarakterisasikan dengan menstruasi yang prematur, pembesaran payudara, dan percepatan pertumbuhan.²² Sedangkan PP pada pasien laki-laki dikarakterisasikan dengan gejala klinis dari androgenisasi seperti rambut pada pubik dan ketiak, pembesaran penis, dan percepatan pertumbuhan.²² Precocious puberty juga dapat menyebabkan dismorfia fasial akibat ekspansi lesi FD pada rangka kraniofasial.²² Dikarenakan GH excess dan PP keduanya sama-sama dapat menyebabkan percepatan pertumbuhan, diagnosis GH excess dapat mudah terlewat akibat koeksistensinya dengan gejala PP.²² Skrining laboratorium untuk gejala GH excess dapat dilakukan pada pasien MAS agar didapat konfirmasi diagnosis.²² Kontrol yang baik terhadap GH excess dan PP sangat penting untuk mengurangi laju pertumbuhan dan menstabilisasi maturitas tulang.²²

Mutasi genetik pada pasien MAS dapat memicu overproduksi fibroblast growth factor-23 (FGF-23) oleh sel progenitor tulang pada lesi FD.^{15,16,21} Overproduksi ini merupakan bentuk reaksi terhadap tingginya kadar serum fosfat dan vitamin D pada jaringan tulang FD sehingga menyebabkan ekskresi fosfat berlebih pada urin (hiperfosfaturia/hipofosfatemia).^{15,16,21} Hipofosfatemia adalah kondisi abnormalitas skeletal yang sering diasosiasikan dengan peningkatan risiko fraktur tulang, early onset fraktur tulang pada usia dini, dan nyeri tulang.^{15,20} Hipofosfatemia akan terlihat secara signifikan pada pasien dengan tingkat skeletal burden yang tinggi atau pada pasien dengan lesi FD yang luas/banyak.²¹ Kondisi hipofosfatemia dapat hilang dan timbul sesuai dengan aktivitas lesi skeletal serta kebutuhan fosfor.^{15,20} Pasien biasanya akan lebih rentan terhadap timbulnya hipofosfatemia pada saat periode pertumbuhan linear yang cepat seperti pada usia bayi dan usia remaja.²⁰ Hipofosfatemia akan membaik seiring pasien tumbuh dewasa dan aktivitas lesi skeletal penyakit menurun.¹⁵ Fraktur tulang rekuren biasanya terjadi di antara usia 6 sampai 10 tahun.²¹ Komplikasi dari fraktur tulang, rasa nyeri, dan deformitas progresif dapat menyebabkan disabilitas.²¹

Kurangnya tersedianya sumber literatur/penelitian yang membahas secara spesifik mengenai FD pada pasien anak dengan MAS. Sebagian besar sumber literatur hanya membahas mengenai karakteristik FD/MAS secara umum saja sehingga sulit untuk mendapatkan data dari penelitian yang secara eksklusif hanya membahas mengenai patogenesis FD/MAS pada pasien anak.

Penelitian langsung pada subjek pasien anak penderita FD/MAS yang lebih mendalam mengenai pengaruh dari gejala klinis hiperfungsi endokrinopati terhadap patogenesis lesi FD diperlukan agar diperoleh data kuantitatif yang dapat mendukung hasil penelitian di atas.

KESIMPULAN

Patogenesis dari lesi FD pada pasien MAS dapat dipengaruhi oleh gejala klinis yang disebabkan oleh hiperfungsi endokrinopati. Jenis kelainan hiperfungsi endokrinopati yang dapat timbul pada tiap pasien MAS berbeda-beda tergantung lokasi dari sel tubuh yang mengalami mutasi genetik. Hiperfungsi/abnormalitas endokrinopati yang dipastikan dapat memperparah patogenesis dari lesi FD adalah GH excess dan PP. Seluruh gejala klinis yang dapat terjadi akibat lesi FD pada rangka kraniofasial seperti fitur dismorfik, maloklusi dental, gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, kongesti nasal, akan meningkat tingkat keparahan serta risikonya pada pasien MAS dengan GH excess yang tidak terkontrol. Taraf keparahan/morbiditas dari lesi FD utamanya dipengaruhi oleh jumlah GH excess yang tinggi. Precocious puberty dapat menyebabkan akselerasi pertumbuhan lesi FD yang mengakibatkan dismorfasi fasial pada lesi FD kraniofasial. Pada pasien MAS dengan jumlah (skeletal burden) lesi FD yang masif, kondisi hipofosfatemia akan meningkatkan risiko fraktur tulang dan rasa nyeri pada lesi FD. Pada pasien anak dengan MAS tanpa gejala GH excess yang tidak terkontrol, lesi cenderung tidak akan berkembang secara masif serta gejala klinis yang timbul juga biasanya tidak terlalu parah.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada kepentingan konflik dalam penulisan artikel ini.

REFERENSI

1. S. N. Nair et al., 'Fibrous Dysplasia versus Juvenile Ossifying Fibroma: A Dilemma', *Case Rep Dent*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/6439026.
2. M. K. Javaid 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*, vol. 14, no. 1, pp. 1–17, Jun. 2019, doi: 10.1186/S13023-019-1102-9/TABLES/3.
3. J. Benhamou, D. Gensburger, C. Messiaen, and R. Chapurlat, 'Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study', *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 31, no. 12, pp. 2167–2172, Dec. 2016, doi: 10.1002/JBMR.2894.
4. A. M. Boyce, 'Fibrous Dysplasia', *Endotext*, Mar. 2019, Accessed: May 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326740/>
5. L. Yang, H. Wu, J. Lu, and L. Teng, 'Prevalence of different forms and involved bones of craniofacial fibrous dysplasia', *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 28, no. 1, pp. 21–25, 2017, doi: 10.1097/SCS.0000000000002830.
6. T. Lloyd and N. L. Berridge, 'Fibrous Dysplasia', *Maxillofacial Surgery*, 3rd Edition: Volume 1-2, vol. 1–2, pp. 1358–1367, Jan. 2017, doi: 10.1016/B978-0-7020-6056-4.00089-7.
7. D. Arrohmansyah, H. Ismunandar, and R. Himayani, 'Fibrous dysplasia', *Medical Profession Journal of Lampung*, vol. 11, no. 1, pp. 135–140, Jul. 2021, doi: 10.53089/MEDULA.V11I1.173.
8. T. M. Kabali, J. R. Moshy, S. S. Owibingire, K. S. Sohal, and E. N. M. Simon, 'Craniofacial fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome: challenges in diagnosis and treatment: case reports', *BMC Oral Health*, vol. 19, no. 1, Aug. 2019, doi: 10.1186/S12903-019-0872-8.
9. R. P. Lestari, R. Sutomo, and M. Julia, 'Precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a case report', *J Med Sci*, vol. 50, no. 3, pp. 371–375, 2018, doi: 10.19106/JMedScie/0050032018014.
10. K. L. Roszko, M. T. Collins, and A. M. Boyce, 'Mosaic Effects of Growth Hormone on Fibrous Dysplasia of Bone', *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 20, pp. 1964–1965, Nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMC1808583.
11. I. Yunita, R. D. Artati, K. J. Satriono, and H. Angriani, 'McCune-Albright Syndrome: A-rare-case report', *Green Medical Journal*, vol. 4, no. 3, pp. 109–114, Dec. 2022, doi: 10.33096/GMJ.V4I3.111.
12. A. Konradi, 'Assessing quality of life in pediatric fibrous dysplasia and McCune Albright syndrome: PEDS-QL and HADS data from the Fibrous Dysplasia Foundation Patient Registry', *J Patient Rep Outcomes*, vol. 5, no. 1, pp. 1–12, Dec. 2021, doi: 10.1186/S41687-021-00304-2/TABLES/4.
13. K. Glonti, D. Cauchi, E. Cobo, I. Boutron, D. Moher, and D. Hren, 'A scoping review protocol on the roles and tasks of peer reviewers in the manuscript review process in biomedical journals', *BMJ Open*, vol. 7, no. 10, p. e017468, Oct. 2017, doi: 10.1136/BMJOPEN-2017-017468.
14. S. Mak and A. Thomas, 'Steps for Conducting a Scoping Review', *J Grad Med Educ*, vol. 14, no. 5, pp. 565–567, Oct. 2022, doi: 10.4300/JGME-D-22-00621.1.
15. C. Robinson, M. T. Collins, and A. M. Boyce, 'Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives', *Curr Osteoporos Rep*, vol. 14, no. 5, pp. 178–186, 2016, doi: 10.1007/s11914-016-0317-0.
16. A. B. Burke, M. T. Collins, and A. M. Boyce, 'Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications', *Oral Dis*, vol. 23, no. 6, pp. 697–708, 2017, doi: 10.1111/odi.12563.
17. Y. Yao et al., 'Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome', *Eur J Endocrinol*, vol. 176, no. 3, pp. 295–303, 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0715.

- 18.1A. M. Boyce and M. T. Collins, 'Fibrous dysplasia/McCune-albright syndrome: A rare, mosaic disease of $G\alpha_s$ activation', *Endocr Rev*, vol. 41, no. 2, pp. 345–370, 2020, doi: 10.1210/endrev/bnz011.
19. T. Spencer, K. S. Pan, M. T. Collins, and A. M. Boyce, 'The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management', *Horm Res Paediatr*, vol. 92, no. 6, pp. 347–356, Jun. 2020, doi: 10.1159/000504802.
20. I. Hartley, M. Zhadina, M. T. Collins, and A. M. Boyce, 'Fibrous Dysplasia of Bone and McCune–Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review', *Calcif Tissue Int*, vol. 104, no. 5, pp. 517–529, 2019, doi: 10.1007/s00223-019-00550-z.
21. M. Tufano, D. Ciofi, A. Amendolea, and S. Stagi, 'Auxological and Endocrinological Features in Children With McCune Albright Syndrome: A Review', *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 11, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00522.
22. X. Zhai et al., 'Clinical Characteristics and Management of Patients With McCune-Albright Syndrome With GH Excess and Precocious Puberty: A Case Series and Literature Review', *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Oct. 2021, doi: 10.3389/FENDO.2021.672394.
23. A. M. Boyce et al., 'Association of hearing loss and otologic outcomes with fibrous dysplasia', *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 144, no. 2, pp. 102–107, 2018, doi: 10.1001/jamaoto.2017.2407.