

KASUS NEKROSIS AVASKULAR PADA KAPUT FEMORIS BILATERAL PADA PASIEN PEREMPUAN DENGAN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Femi Syahraniil^{1*}, Muhammad Andry Usman², Nur Fatma³

¹ Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RS Wahidin Sudirohusodo/RS UNHAS/RS Siloam Makassar

²Departemen Bedah Ortopedi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RS Wahidin Sudirohusodo/RS UNHAS/RS Siloam Makassar

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

Email: femi@med.unhas.ac.id

DOI: [10.24252/alami.v7i1.35924](https://doi.org/10.24252/alami.v7i1.35924)

ABSTRACT

Avascular necrosis (osteonecrosis, aseptic necrosis, or ischemic necrosis) is a pathological condition caused by various etiologies that causes a decrease in vascular supply resulting in bone ischemia. Avascular necrosis increases morbidity in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. Several contributing factors, namely the vascular supply to the bone, the use of corticosteroids, vasculitis, cyclofosamide and SLE itself, are risk factors for avascular necrosis. We reported a case of a 20-year-old woman who came to the hospital complaining of pain in both hips, causing difficulty in walking and daily physical activities. The patient was diagnosed with SLE in 2017, and one of the therapies consumed is glucocorticoids in addition to DMARD drugs (Disease Modifying Arthritis Rheumatoid Drugs). Physical examination found a limited Range of Movement (ROM) both in bilateral flexion and extension at the hip joint. Bilateral hip joint radiography shows a necrotic avascular appearance of bilateral femoral heads. Then a total hip replacement was performed, and it underwent repair.

Keywords: Avascular necrosis, Systemic Lupus Erythematosus and Glucocorticoid

ABSTRAK

Nekrosis avaskular (osteonekrosis, nekrosis aseptik, atau nekrosis iskemik) keadaan patologi yang disebabkan oleh berbagai etiologi yang menyebabkan penurunan suplai vaskuler sehingga mengakibatkan iskemik tulang. Nekrosis avaskular meningkatkan morbiditas pada pasien systemic lupus erythematosus (SLE). Beberapa faktor yang berkontribusi yaitu suplai vaskular pada tulang, penggunaan kortikosteroid, vasculitis, siklofosamid dan SLE sendiri merupakan faktor risiko nekrosis avaskular. Dilaporkan kasus perempuan berusia 20 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan nyeri pada kedua pinggul menyebabkan pasien kesulitan dalam berjalan dan aktivitas fisik sehari-hari. Pasien didiagnosis SLE sejak tahun 2017 dan salah satu terapi yang dikonsumsi adalah glukokortikoid selain obat DMARD (Disease Modifying Atritis Rheumatoid Drugs). Pemeriksaan fisis didapatkan keterbatasan Range of Movement (ROM) baik fleksi maupun ekstensi pada hip join bilateral. Radiografi Hip Joint Bilateral didapatkan gambaran avaskular nekrotik kaput femoris bilateral. Selanjutnya dilakukan total hip replacement dan mengalami perbaikan.

Kata Kunci: Nekrosis avaskular, Sistemik Lupus Eritematosus, Glukokortikoid

Pendahuluan

Nekrosis avaskular (osteonekrosis, nekrosis aseptik, atau nekrosis iskemik) adalah keadaan patologi yang disebabkan oleh berbagai etiologi yang menyebabkan penurunan suplai vaskuler pada tulang sehingga mengakibatkan iskemik tulang. Nekrosis avaskular (AVN) meningkatkan morbiditas pada pasien *systemic lupus erythematosus* (SLE). Penggunaan glukokortikoid (kortikosteroid/GC) sebagai salah satu tatalaksana SLE merupakan faktor risiko



utama pada kejadian AVN.⁽¹⁾ Di Taiwan ditemukan kejadian nekrosis avaskuler terbanyak pada pasien SLE laki-laki, alkoholisme, rata-rata kortikosteroid harian > 7,5 mg dan dosis total kumulatif kortikosteroid 0 sampai 5 g secara independen terkait dengan perkembangan AVN pada pasien autoimun.²

Laporan kasus

Seorang perempuan berusia 20 tahun datang ke Rumah Sakit dengan keluhan utama nyeri pada kedua pinggul memberat sejak 3 hari terakhir. Awalnya pasien mengeluh nyeri pada kedua lutut yang dialami sejak 4 bulan yang lalu. Nyeri utamanya pada saat pasien berjalan miring atau menaiki tangga. Nyeri pinggul menyebabkan pasien kesulitan dalam berjalan dan aktivitas fisik sehari-hari. Tidak ada riwayat trauma atau riwayat trombosis. Riwayat merokok serta minum alkohol tidak ada. Saat ini pasien didiagnosa SLE dengan derajat aktivitas penyakit ringan dimana Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX SLEDAI) = 2 dengan pengobatan Kloroquin 250 mg /24 jam, Mycophenolate Mofetil (MMF)1000 mg/12jam, Ramipril 2.5 mg/24 jam dan Calcium hydrogenphosphat 500 mg/D3 133 IU mg/ 12 jam.

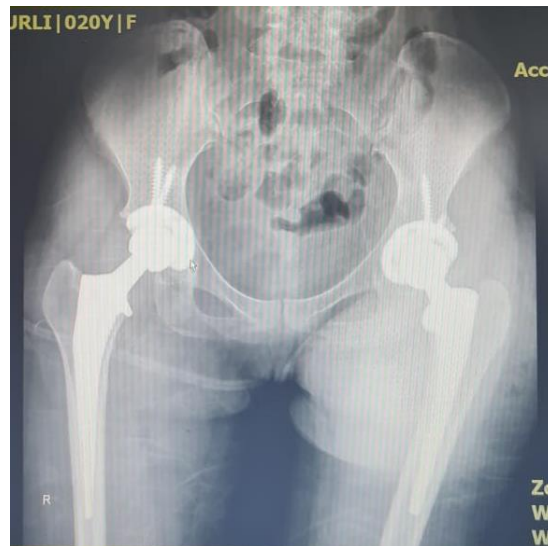
Riwayat pasien didiagnosis dengan SLE sejak tahun 2017 dengan manifestasi anemia hemolitik autoimun dan saat itu mendapat terapi metilprednisolon dosis tinggi lalu di *tapering off*, disamping obat immunosupressan lainnya. Pada tahun 2018 pasien mengalami *flare* dengan manifestasi Nefritis Lupus dengan MEX SLEDAI 11 (derajat aktivitas penyakit berat) dan mendapatkan terapi metilprednisolon 500 mg/24 jam selama 3 hari kemudian dilanjutkan prednisolon 0.5 mg/kgbb/hari selama 30 hari (*tapering off*), siklofosamid 750 mg/bulan selama 6 siklus kemudian dilanjutkan tiap 3 bulan selama 4 siklus.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang, BB 47 kg, TB 156 cm (IMT: 19.34kg / m²), tanda vital dalam batas normal. Status lokalis: terdapat keterbatasan ROM pada fleksi dan ekstensi *hip joint* bilateral. Pemeriksaan fisik lain dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 11.7 gram%; hematokrit 31.5%; leukosit 4.200 u/ L, trombosit 330.000 u / L, ureum 19 mg / dL dan kreatinin 0,56 mg / dL. Elektrolit dan transaminase hati berada dalam batas normal. Gambaran Radiografi *Hip Joint Bilateral* pada femur proximal gambaran flattening disertai sclerotic caput femoris bilateral kesan gambaran *avascular necrotic caput femoris bilateral* (gambar 1). Elektrokardiografinya (EKG) didapatkan dalam batas normal.



Gambar 1 : Radiografi *Hip Joint Bilateral*

Pasien dikonsultasikan ke dokter bedah Ortopedi dan Traumatologi. Berdasarkan klasifikasi Steinberg, pasien didiagnosa nekrosis avaskular stage 4 pada kaput femoris bilateral oleh teman sejawat dokter bedah ortopedi. Pasien menjalani tindakan operasi *total hip replacement* (THR) Dextra pada Maret 2020 dan THR Sinistra pada juni 2020. Kontrol radiografi *Hip Joint AP* post THR bilateral dengan gambaran sendi coxae didapatkan kedudukan sendi coxae simetris kanan dan kiri. (gambar 2)



Gambar 2 : Radiografi *Hip Joint AP* post THR

Diskusi

Nekrosis avaskular (osteonekrosis, aseptic nekrosis, atau nekrosis iskemik) merupakan kondisi patologi yang mengakibatkan gangguan suplai darah ke tulang tertentu yang mengakibatkan iskemik osteosit.^{1,2}

Pada tahun 2003, Shakra dkk melaporkan insiden nekrosis avaskular pada pasien SLE secara retrospektif dari tahun 1960-2001 pada berbagai pusat penelitian serta klinik lupus di beberapa negara dan di dapatkan angka kejadiannya mulai dari yang terendah sampai tertinggi yaitu 2,1% - 12.8% dimana melibatkan beberapa sendi.² Fishel dkk melaporkan osteonekrosis caput femoralis terjadi pada 90% pasien SLE, dan 52% terjadi bilateral pada kedua kaput femoralis. Pada tahun 2017 dilakukan penelitian meta analisis pada kasus nekrosis avaskuler pasien dengan SLE dan didapatkan bahwa sekitar 1/3 pasien SLE akan berisiko terhadap nekrosis avaskuler dan 9% dari 1/3 pasien SLE merupakan asimtomatik nekrosis avaskuler. Salah satu resiko untuk kejadian nekrosis avaskuler pad SLE yaitu aktivitas penyakit tinggi dengan melibatkan organ-organ utama tubuh serta penggunaan dosis tinggi glukokortikoid.^{2,3}

Patogenesis nekrosis avaskular pada SLE adalah multifaktorial. Beberapa faktor yang berkontribusi adalah suplai vaskular pada tulang, penggunaan kortikosteroid, vaskulitis, dan SLE itu sendiri merupakan faktor risiko osteonekrosis. Kaput femoral memperoleh suplai darah dari tiga sumber yakni 1) arteri serviks intraosseus, 2) arteri retinakular, dan 3) arteri ligamentum teres. Hanya ada sedikit anastomosis pada kaput femoralis. Apabila terjadi gangguan suplai darah pada salah satu arteri di atas, maka tidak ada suplai darah yang dapat dikompensasikan untuk mensuplai darah pada tulang. Vaskulitis dan kecenderungan trombotis meningkat sebagai komponen dari sindrom lupus juga berkontribusi pada nekrosis avaskular

SLE. Vaskulitis ditandai dengan inflamasi pada endotel vaskular dan aktivasi polimorfonuklear (PMN) dan pelepasan reaktif oksigen spesies (ROS) yang mengakibatkan trombus intravaskular. Mont dkk menemukan insiden tromboflebitis dan vaskulitis yang tinggi pada pasien dengan nekrosis avaskular. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme patofisiologis trombotik dan kerusakan endotel terlibat dalam perkembangan avaskular nekrosis.^{4,5,13} Berdasarkan anamnesis, tidak didapatkan riwayat kejadian trombotik dan pemeriksaan penunjang didapatkan profil hemostatik normal, sehingga kami menyingkirkan penyebab trombosis/trombotik pada kasus ini.

Mekanisme nekrosis avaskular yang diinduksi steroid masih belum sepenuhnya dipahami. Penggunaan kortikosteroid minimal 30 mg/hari menjadi faktor risiko utama dalam perkembangan kejadian nekrosis avaskular. Penggunaan steroid dikaitkan dengan 18 kali lipat peningkatan risiko osteonekrosis dibandingkan dengan pasien SLE yang tidak diobati dengan kortikosteroid. Beberapa faktor terlibat dalam patogenesis nekrosis avaskular dengan penggunaan glukokortikoid, antara lain glukokortikoid dapat menginduksi perubahan angiogenesis, koagulasi intravaskular, apoptosis sel tulang, dan hipertrofi lemak. Perubahan yang dimediasi glukokortikoid dapat berkontribusi pada iskemia tulang dan nekrosis oleh jalur alternatif baik secara intra dan ekstraluminal obliterans.^{5,6,7,11,13,14}

Dimant dkk tidak menemukan hubungan antara dosis steroid kumulatif dan durasi pemberian terapi, penggunaan steroid secara perlahan-lahan dalam jangka waktu yang lama ataupun pengobatan kortikosteroid dosis tinggi dalam waktu yang singkat dengan kejadian nekrosis avaskular.⁸ Berdasarkan patomekanisme bahwa kortikosteroid dapat menekan fungsi osteoblas, memberikan efek pada metabolisme, penyimpanan, serta emboli lemak sistemik.⁷ Ada dua hipotesis telah diusulkan mengenai pemberian steroid yang dapat menyebabkan nekrosis avaskular. Pertama, kortikosteroid meningkatkan adipogenesis dan hipertrofi lemak di sum-sum tulang yang menyebabkan peningkatan tekanan intraosseus sehingga terjadi kompresi vaskular dan mengurangi perfusi ke jaringan tulang, yang selanjutnya memicu iskemia tulang dan infark. Kedua, metabolisme lemak meningkatkan kadar lipid serum dengan oklusi subkondral.⁸ Fisher dan Bickel menyimpulkan bahwa emboli lemak sistemik menyebabkan obstruksi vaskular mekanis pada nekrosis avaskular.⁸ Selain itu kortikosteroid dapat merusak struktur tulang dengan menginduksi apoptosis osteoblas dan osteosit yang mengganggu keseimbangan antara pembentukan tulang dan resorpsi tulang, yang mengakibatkan gangguan struktur tulang dan memicu terjadinya mikrofraktur pada tulang.¹¹

Kwon dkk menemukan bahwa gabungan penggunaan kortikosteroid dan immunosupresan yang lain, dalam hal ini siklofosamid dan MMF, meningkatkan kejadian nekrosis avaskular pada pasien SLE. Dilain pihak, penelitian oleh Shahrir dkk menemukan sebaliknya yaitu penggunaan MMF berhubungan dengan risiko rendah untuk kejadian nekrosis avaskular.⁶ Pada penelitian Tsai dkk menemukan penggunaan bersama dengan siklofosamid meningkatkan kejadian nekrosis avaskular.¹²

Pada pasien ini terdapat riwayat penggunaan kortikosteroid 32 mg/hari selama 4 bulan ditahun 2018 dan di tahun 2017 juga didapatkan penggunaan jangka lama namun tidak didapatkan data dosis yang pasti serta penggunaan siklofosamid dan MMF. Hal ini yang dicurigai menjadi faktor risiko kejadian nekrosis avaskular.

Pada SLE, beberapa kemungkinan faktor patogen dikaitkan dengan nekrosis avaskular. Lebih dari satu mekanisme mungkin terlibat secara bersamaan. Hubungan kuat antara nekrosis

avaskuler, terapi kortikosteroid, dan Cushingoid menunjukkan peran patogen dari kortikosteroid. Sekali lagi, mekanisme tepatnya oleh kortikosteroid mana yang memicu nekrosis avaskuler tidak jelas. Laporan menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid yang lama akan menekan aktivitas osteoblastik, yang mengakibatkan penurunan nilai perbaikan dari kejadian mikrofraktur yang terjadi.⁷ Zizac dkk berteori bahwa terapi kortikosteroid menghasilkan peningkatan ukuran dan jumlah liposit intrameduler, yang terkait dengan peningkatan kejadian nekrosis avaskuler.⁹ Peningkatan tekanan sumsum tulang menyebabkan kompresi vaskular dan mengurangi perfusi ke jaringan tulang, yang selanjutnya memicu iskemia tulang dan infark.⁹ Hipotesis ini didukung oleh MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) studi, yang menunjukkan bahwa pasien SLE memiliki persentase lemak sumsum tulang yang lebih tinggi dan derajat transformasi hematopoietik menjadi sumsum lemak yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang sehat.^{9,10,13} Persentase lemak sumsum berhubungan dengan dosis kortikosteroid harian rata-rata dan dengan adanya nekrosis avaskuler. Pemindaian MRI berurutan pada file pasien dengan SLE dan nekrosis avaskuler juga mengungkapkan edema sumsum tulang yang luas. Perbaikan gejala nekrosis avaskuler setelah dekompresi inti juga mendukung hipotesis ini.^{9,10,13}

Pada penelitian Fialho dkk yang berfokus pada hubungan antara nekrosis avaskuler dan aktivitas penyakit SLE, dilaporkan korelasi positif antara perkembangan nekrosis avaskuler dan skor SLEDAI ≥ 8 , pada saat sebelum didiagnosis nekrosis avaskuler. Namun studi lain menemukan tidak ada korelasi aktivitas penyakit dengan kejadian nekrosis avaskuler. Selain aktivitas penyakit, usia muda saat onset penyakit SLE terjadi juga merupakan risiko kejadian nekrosis avaskuler.^{9,14} Pada pasien ini, kemungkinan tidak terdapat hubungan derajat aktivitas penyakit dengan kejadian nekrosis avaskuler karena pasien ini termasuk SLE derajat ringan (MEX SLEDAI 2) atukah saat aktivitas penyakit yang tinggi di masa lampau sebenarnya merupakan risiko nekrosis avaskuler namun tidak terpikirkan oleh karena tidak adanya symptom dan pasien saat itu masih berusia 18 tahun.

Pada SLE, nekrosis avaskuler terutama mengenai sendi penopang beban dan kaput femur merupakan tempat yang paling sering terkena, keterlibatan pinggul bilateral telah dilaporkan hingga 90% dari pasien SLE dengan nekrosis avaskuler.^{9,15} Pada pasien ini ditemukan nekrosis avaskuler pada kaput femur bilateral.

Berdasarkan klasifikasi Steinberg (gambar 3), pasien ini didiagnosa nekrosis avaskular tahap IV. Total Hip replacement (THR) merupakan pengobatan yang efektif untuk nekrosis avaskular kaput femoralis pada pasien ini.^{9,15,16}

Stage	Description
0	Normal or non-diagnostic radiograph, bone scan, or MRI
I	Normal radiograph, abnormal bone scan, or MRI
II	Sclerosis & cysts
III	Subchondral collapse, crescent sign
IV	Flattening of head, normal acetabulum
V	Acetabular involvement
VI	Obliteration of joint space

Gambar 3 : Klasifikasi Steinberg (Modifikasi klasifikasi Ficat) Nekrosis avaskular kaput femoralis)¹⁵

Ringkasan

Telah dilaporkan kasus nekrosis avaskular kaput femoralis bilateral pada pasien perempuan dengan SLE. Suplai vaskular pada tulang, penggunaan kortikosteroid, siklofosamid dan SLE itu sendiri merupakan faktor risiko nekrosis. Pasien didiagnosa nekrosis avascular stadium IV dan pasien diobati dengan total hip replacement. Setelah tindakan operatif respon pasien membaik dan pasien dapat beraktivitas seperti biasa.

Daftar Pustaka

1. Basyal B, Bhandari B, Derk CT. Avascular necrosis in systemic sclerosis patients: a case-based review of demographics, presentation, and management. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):399–405.
2. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:700–10.
3. Abu-shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in Patients with SLE. 2003.
4. Adikari M, Gunawardane A, Illangantilaka S, Atukorale H, Rubasinghe J. A case of systemic lupus erythematosus presenting as bilateral avascular necrosis of femur. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):1–3.
5. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: Is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis*. 2000;59(6):462–7.
6. Kwon HH, Bang SY, Won S, Park Y, Yi JH, Joo YB, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Sep 1;27(10):1644–51.
7. Dogan İ, Kalyoncu U, Kiliç L, Akdoğan A, Karadağ Ö, Kiraz S, et al. Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turk J Med Sci*. 2020;50(1):219–24.
8. Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlov I, Stein EM, Park-Min K. Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med*. 2021 Oct;11(10).
9. Rella V, Rotondo C, Altomare A, Cantatore FP, Corrado A. Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
10. Faezi ST, Hoseinian AS, Paragomi P, Akbarian M, Esfahanian F, Gharibdoost F, et al. Non-corticosteroid risk factors of symptomatic avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):590–4.
11. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, Mustafar R, Noh MM, Shahril NS, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3 March).



12. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in patients with autoimmune diseases: a nationwide study. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2022;37(4):864–76.
13. Hussein S, Suitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. Vol. 45, *Journal of Rheumatology*. *Journal of Rheumatology*; 2018. p. 1462–76.
14. Caramaschi P, Biasi D, Dal Forno I, Adami S. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: An early, frequent, and not always symptomatic complication. Vol. 1, *Autoimmune Diseases*. 2012.
15. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: Pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019 Mar 1;4(3):85–97.
16. Takashima K, Sakai T, Hamada H, Takao M, Sugano N. Which classification system is most useful for classifying osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Jun 1;476(6):1240–9.