

Tinjauan pustaka

## PENYAKIT MIELOPROLIFERATIF

Made Putra Sedana, T. Ivone Wulansari  
Divisi – Sub. Bag. Hematologi Onkologi Medik  
Lab. – SMF Penyakit Dalam FK Unair – RSU Dr Sutomo Surabaya

### SUMMARY

#### MYELOPROLIFERATIVE DISORDER

Myeloproliferative disorder (MPD) represent a group of disease marked by cellular proliferation of one or more haematologic stem cells which include polycythemia vera, essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis with myeloid metaplasia / MMM, hypereosinophilic syndrome / HES, unclassified myeloproliferative disease / U-Mpd, chronic myelogenous leukemia / CML and chronic neutrophilic leukemia / CNL. The incidence and pathogenesis are still unknown. Chronicity which alterable to aggressive phase become acute leukemia and clonal cytogenetic abnormalities in erythroblast, neutrophil, basophil, macrophage, megakaryocytes and B-lymphocytes, but not in fibroblast are characteristics of the disease. Haematopoiesis is marked by autonomically growth and myeloid hyperplasia in bone marrow. Bone marrow aspiration show trilineage hypercellularity. The complications include thrombotic phenomenon, micro and macrovascular arteries thrombosis, bleeding phenomenon, hypercatabolism and transformation into acute myelogenous leukemia / AML. Pseudocoagulopathy, pseudohyperkalemia, pseudohyperacydphosphatemia, pseudohypoglicemia and pseudohypoxemia can be seen.

Keywords: MPD, complications

### PENDAHULUAN

Penyakit mieloproliferatif / *myeloproliferative disorder* / MPD merupakan sekelompok penyakit yang ditandai dengan proliferasi seluler dari satu atau lebih galur sel hematologik (yang berbeda dengan leukemia akut). Ada beberapa pendapat tentang penyakit-penyakit yang termasuk kelompok ini. Casciato<sup>1</sup> menyatakan bahwa MPD mencakup penyakit polisitemia vera (PV), trombotemia esensial (TE), mielofibrosis idiopatik kronik dengan metaplasia mieloid / MMM, sindroma hipereosinofilik / SHE, dan penyakit mieloproliferatif yang tidak dapat diklasifikasikan / U-MPD sementara klasifikasi WHO menyatakan bahwa leukemia mielogenous kronik / LMK dan leukemia netrofilik kronik juga termasuk dalam kriteria kelompok penyakit ini. Rassol hanya memasukkan PV, TE, MMM dan LMK dalam kelompok penyakit ini.<sup>1,2</sup>

Patogenesis penyakit ini masih belum jelas sampai saat ini sementara data yang ada menunjukkan bahwa penyakit ini terutama terjadi pada kelompok umur 40-60 tahun dan lebih banyak mengenai wanita (1,4 kali lipat dari pria). Insidensi sesungguhnya dari kelompok penyakit ini tidak diketahui dengan pasti. Di Amerika Serikat ditemukan  $\pm$  4.300 kasus baru LMK (> 50% kasus MPD/tahun) dan 5-17 kasus PV/1juta penduduk setiap tahunnya sementara insidensi penyakit TE dan MF tidak diketahui dengan pasti. LMK dapat terjadi pada semua ras dengan frekuensi yang hampir sama sementara insidensi PV di Jepang sangat rendah, yaitu berkisar antara 2 kasus/1 juta penduduk/tahun. Di Amerika Serikat ditemukan fakta bahwa terdapat 2400 penderita LMK yang meninggal setiap tahun.<sup>2</sup>

Pada kelompok penyakit ini terdapat kesamaan dalam hal manifestasi patologik dan klinis penyakit

dimana kelompok penyakit ini biasanya bersifat kronis yang sewaktu-waktu dapat berubah ke fase agresif menjadi leukemia akut. Pada beberapa pasien dapat ditemukan keadaan yang tumpang tindih dimana hal ini dapat menyulitkan penegakan diagnosis.<sup>2</sup> Tinjauan kepustakaan ini dimaksudkan untuk meninjau kepustakaan terbaru tentang penyakit-penyakit yang termasuk kelompok penyakit mieloproliferatif menurut kriteria WHO.

### PATOGENESIS

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, patogenesis penyakit ini masih belum jelas. Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan metode pemeriksaan enzim G-6PD (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*), analisa sitogenetik dan metode molekuler membuktikan bahwa kelompok penyakit ini muncul dari satu stem sel hematopoitik pluripotensial tunggal, bersifat klonal dan neoplastik. Klonalitas dapat terjadi pada tingkat sel stem yang berbeda.<sup>1</sup>

Melalui pemeriksaan analisa kromosom dapat diketahui bahwa abnormalitas sitogenetik klonal dapat dijumpai pada sel-sel eritroblast, netrofil, basofil, makrofag, megakaryosit dan turunan dari limfosit B, tetapi tidak dijumpai pada fibroblast. Abnormalitas kromosom ini dijumpai pada  $\pm 20\%$  penderita PV (delesi 20q atau 13q atau trisomi 8 atau 9) dan  $\pm 35\%$  penderita MMM (delesi 20q atau 13q dan *partial trisomy* 1q) pada saat terdiagnosis. Frekuensi abnormalitas kromosom ini semakin meningkat, khususnya pada penderita-penderita yang mendapatkan kemoterapi. Khusus untuk SHE, bila pada pemeriksaan analisa kromosom ditemukan abnormalitas maka diagnosis berubah menjadi leukemia eosinofilik kronis.<sup>1</sup>

Hematopoisis pada MPD umumnya ditandai dengan pertumbuhan otonom dan hipersensitivitas sel-sel progenitor terhadap *growth factors*. Seperti telah disinggung sebelumnya, MPD ditandai dengan

proliferasi seluler dari satu atau lebih galur sel hematologik. Dalam hal eritropoisis, secara in vitro diketahui bahwa darah atau sumsum tulang penderita PV mampu membentuk *erythropoietin colony-forming unit / erythropoietin* CFU tanpa bantuan *exogenous erythropoietin / EPO*. Data yang ada mengatakan bahwa kadar EPO pada penderita PV (biasanya) rendah. Para ahli menduga bahwa peningkatan proses eritropoisis pada PV kemungkinan terjadi secara otonom atau terjadi oleh karena adanya peningkatan sensitivitas terhadap kadar EPO yang rendah. Adanya ekspresi berlebihan / *overexpression* dari *Bcl-xl* (suatu inhibitor apoptosis) pada penderita PV juga dianggap sebagai penyebab terjadinya survival sel-sel galur eritroid yang tidak bergantung terhadap EPO. Secara in vitro juga didapatkan peningkatan *erythroid burst-forming units / BFU-Es* atau *endogenous erythroid colonies / EEC* pada PV, TE dan MMM dimana BFU-Es ini bersifat lebih sensitiv terhadap *growth factors*.<sup>1-3</sup>

Peningkatan granulositopoisis pada semua penyakit yang tergolong MPD menimbulkan netrofilia dan hiperplasia mieloid dalam sumsum tulang. Khusus pada penderita PV dan TE, dapat ditemukan ekspresi berlebihan dari *polycythemia rubra vera gene-1 / PRV-1* (yang merupakan anggota dari *superfamily* uPAR). PRV-1 juga diekspresikan dengan tinggi pada granulosit-granulosit yang dirangsang oleh *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). Pemeriksaan kuantifikasi PRV-1 mRNA dapat dipakai untuk membedakan PV dan TE dari penyakit-penyakit sekunder yang menyebabkan eritrositosis atau trombositosis.<sup>1</sup>

Pada proses megakaryositopoisis, CFU megakariosit penderita TE menunjukkan peningkatan jumlah dan kemampuan bertumbuh secara otonom / tanpa bantuan *growth factor* yang menyebabkan peningkatan kadar trombopoitin dan penurunan ekspresi reseptor trombopoitin (Mpl). Penurunan ekspresi Mpl ini merupakan ciri khas penyakit PV, MMM dan TE.<sup>1</sup> Hematopoisis ekstrameduler selalu terjadi pada hati dan

limpa penderita MMM dan menyebabkan terjadinya hepatosplenomegali. Akan tetapi, berbeda dengan MMM, hematopoiesis ekstrasplenduler bukanlah merupakan ciri dari TE dan splenomegali yang sering terjadi pada penderita PV tidak selalu mencerminkan adanya hematopoiesis ekstrasplenduler (kecuali bila terjadi pada stadium lanjut).<sup>1,3</sup>

Hasil pemeriksaan sumsum tulang semua penderita MPD menunjukkan adanya hiperselularitas yang seringkali bersifat '*trilineage*'. Peningkatan jumlah dan ukuran megakaryosit yang sangat besar terlihat pada semua tahapan penyakit TE dan MMM serta pada PV. Peningkatan retikulin terlihat pada semua jenis penyakit MPD sementara fibrosis kolagen hanya terjadi pada MMM, sebagian penderita PV dan sebagian kecil penderita TE. Fibrosis kolagen yang terjadi bukan merupakan bagian intrinsik dari ekspansi klonal akan tetapi hal ini berkaitan erat dengan peningkatan jumlah megakaryosit displastik dan dihasilkan dari pelepasan *growth factor* yang tidak sesuai dari klonal megakaryosit dan trombosit dimana pelepasan *growth factor* ini menyebabkan peningkatan deposisi bermacam-macam glikoprotein interstisial dan membrane basalis, termasuk kolagen tipe I, III, IV dan V.<sup>1</sup>

Hasil pemeriksaan sumsum tulang MMM terutama menunjukkan gambaran fibrosis kolagen dengan jumlah megakaryosit yang meningkat dimana megakaryosit bersifat atipikal, imatur dan lebih besar dari normal. Selain itu juga terjadi hiperplasia granulopoiesis netrofilik dan sering dijumpai neovaskularisasi yang bermakna, bahkan pada keadaan awal sekalipun.<sup>1</sup>

Ciri khas dari PV adalah hiperplasia sumsum tulang yang bersifat *trilineage* dimana galur eritroid merupakan galur yang paling menonjol, megakaryosit terlihat membesar, berkelompok, matur dan pleiomorfik dengan nukleus multilobuler dan adanya BFU-Es atau EEC (dapat ditemukan pada hampir 100% penderita). Sementara itu, TE memiliki karakteristik berupa adanya

peningkatan jumlah dan ukuran megakaryosit dimana sitoplasma terlihat matur dengan inti multilobuler. Megakaryosit cenderung berkelompok dalam sumsum tulang sementara selularitas sumsum tulang terlihat normal atau sedikit meningkat.<sup>1,3</sup>

MPD dapat menimbulkan komplikasi berupa fenomena trombotik, trombosis arteri mikrovaskuler, fenomena perdarahan, hiperkatabolisme (ditandai dengan hiperurisemia dan hiperurikosuria), transformasi menjadi leukemia mielogenous akut / LMA. Keadaan semua berupa pseudokoagulopati, pseudohiperkalemia, pseudohiperasidfosfatemia, pseudohipoglikemia dan pseudohipoksemia dapat dijumpai pada penyakit ini.<sup>1</sup>

#### POLISITEMIA VERA / PV

PV merupakan penyakit akumulasi sel yang seringkali bersifat indolen, familial dan berdurasi lama dengan angka mortalitas  $\pm 2$  kali dari orang normal dan rata-rata usia harapan hidup  $\pm 12$  tahun dari sejak terdiagnosa. Pada keadaan panmielosis, megakaryosit merupakan galur sel yang berproliferasi dengan menonjol.<sup>1,3</sup>

Tanda dan gejala yang timbul biasanya disebabkan oleh peningkatan hematokrit (menimbulkan gejala plethora), hiperviskositas (menimbulkan gejala sakit kepala, *dizziness*, vertigo, tinnitus, gangguan penglihatan, serangan stroke, angina pectoris, klaudikasio dan infark miokard), splenomegali, hepatomegali, pruritus, urtikaria dan gout. Manifestasi trombotik dan perdarahan menjadi penyebab kematian yang biasa terjadi pada penderita penyakit ini.<sup>1,3,4</sup>

Diagnosis PV ditegakkan berdasarkan kriteria di bawah ini:

Kriteria kategori A

- A1 Peningkatan hematokrit  $> 25\%$
- A2 Tidak didapatkan penyebab polisitemia sekunder
- A3 Terdapat splenomegali yang '*palpable*'
- A4 *Clonality marker*

Kriteria kategori B

- B1 Trombositosis : angka trombosit > 400.000/ul
- B2 Granulositosis : netrofil > 10.000/ul
- B3 Splenomegali yang didapatkan melalui pemeriksaan skening isotop / ultrason
- B4 Penurunan kadar eritropoitin dan peningkatan *BFU-Es*<sup>1</sup>

Yang perlu diperhatikan pada penggunaan kriteria ini adalah bahwa:

- Kadar hematokrit diperiksa melalui pemeriksaan yang menggunakan pelabelan eritrosit dengan <sup>51</sup>Cr, kecuali bila kadar hematokrit  $\geq 60\%$ ,
- Tidak ada pemeriksaan klonal yang dapat diaplikasikan secara klinis untuk membuktikan adanya PV dan
- Butir B4 tidak dapat diaplikasikan secara luas serta tidak spesifik untuk PV<sup>2.1</sup>

Diagnosis pasti PV ditegakkan bila didapatkan:

- Kategori A1 dan A2 dan salah satu dari A3 atau A4 atau
- Kategori A1 dan A2 dan salah satu dari kriteria B

Penyakit ini dibagi menjadi 4 fase, yaitu:

1. Fase eritrositik yang ditandai dengan eritrositosis persisten yang memerlukan flebotomi reguler selama 5-25 tahun.
2. *Spent phase* yang ditandai dengan periode remisi yang panjang, trombositosis dan leukositosis persisten, splenomegali dan fibrosis ringan sumsum tulang.
3. Fase mielofibrotik yang ditandai dengan peningkatan retikulin dan osteosklerosis sumsum tulang dan dapat disertai sitopenia sehingga menampilkan gambaran seperti MMM.
4. Fase terminal.

Penatalaksanaan medis untuk penderita PV berupa:

1. Flebotomi yang ditujukan untuk menjaga kadar

hematokrit pada kadar  $\leq 45\%$  pada laki-laki,  $\leq 42\%$  pada wanita dan  $\leq 36\%$  pada wanita hamil.

2. Terapi mielosupresif dengan menggunakan anagrelide, interferon- $\alpha$ , hidroksiurea, preparat fosfor radioaktif (<sup>32</sup>P), alkilating agents dan pipobroman.
3. Pemberian aspirin dosis rendah sebagai *anti platelet agent*.
4. Terapi suportif terhadap hiperurisemia (dengan pemberian alopurinol), manifestasi perdarahan (dengan pemberian transfusi trombosit), manifestasi trombotik (dengan pemberian antikoagulan, antara lain : *low molecular-weight heparin / LMWH* dan warfarin), pruritus (dengan pemberian histamine blockers, preparat besi sulfat dosis rendah dan kolestiramin atau dengan *psoralen-activated ultraviolet light therapy*), splenomegali simptomatis.

Hal penting yang harus diperhatikan dalam menghadapi penderita dengan PV, yaitu bahwa setiap intervensi pembedahan, termasuk splenektomi, pada penderita penyakit ini sebaiknya dihindari oleh karena bahaya komplikasi perdarahan dan trombotik. Disamping itu, splenektomi pada PV dapat memicu hepatomegali progresif dan meningkatkan resiko transformasi menjadi LMA.<sup>1,4</sup>

#### TROMBOSITEMIA ESENSIAL / TE

Nama lain untuk penyakit ini adalah trombositosis esensial, trombositemia hemoragika, trombositosis hemoragika, trombositemia idiopatik dan trombositosis idiopatik. Faktor etiologi yang berhubungan dengan penyakit ini adalah paparan terhadap *tuff* (suatu bahan bangunan yang biasa digunakan di Italia Tengah dan Italia Selatan) dan cat rambut warna hitam.<sup>1</sup>

Insidensi penyakit ini tidak diketahui dengan pasti. Jumlah kasus yang terdeteksi di Amerika adalah 6000 kasus / tahun dengan kemungkinan bahwa jumlah

kasus yang sebenarnya mungkin beberapa kali lipat daripada yang terdeteksi. Di Minnesota Tenggara didapatkan angka insidensi sebesar 238 kasus / 100.000 penduduk / tahun. Penyakit ini lebih banyak didapatkan pada usia tua dan hanya 20% yang terjadi pada usia < 40 tahun. Pada usia tua tidak ada perbedaan insidensi antara wanita dan pria sementara pada usia yang lebih muda wanita lebih banyak terkena. Usia harapan hidup 10 tahun (di Amerika) tidak berbeda bermakna dengan populasi normal dan kematian pada penderita ini biasanya disebabkan oleh komplikasi trombotik.<sup>1,5,6</sup>

Manifestasi TE yang paling sering berupa peristiwa trombotik, embolik atau hemoragik, akan tetapi sebagian penderita (25-33%) tidak menunjukkan gejala pada saat terdiagnosa. Gejala neurologis berupa sakit kepala (paling sering) dan nyeri pada jari tangan dan kaki yang meningkat dengan adanya rangsang panas maupun dingin, disartria, vertigo, *dizziness*, migraine, *syncope*, skotoma dan kejang<sup>5,6</sup> serta gejala lain berupa pruritus (10-15% kasus) juga dapat dijumpai.<sup>1</sup>

Peningkatan faktor risiko trombotosis didapatkan pada penderita berusia > 70 tahun, perokok berat, pernah mengalami komplikasi trombotik sebelumnya dan bila memiliki faktor risiko kardiovaskuler lain seperti hipertensi, obesitas dan lain-lain.<sup>1</sup> Abortus pada trimester I (dikarenakan infark plasenta) terjadi pada 35% wanita penderita TE yang hamil, meskipun demikian, jarang terjadi manifestasi perdarahan pada penderita TE yang hamil dan penurunan jumlah trombosit dapat terjadi pada penderita TE yang dapat menjalani kehamilannya dengan baik. Lima puluh lima persen penderita TE berhasil 'selamat' dalam menjalani kehamilannya.<sup>5,6</sup>

Kriteria diagnosis TE meliputi:

1. Jumlah trombosit > 1 juta / mmk yang bersifat persisten.
2. Tidak ada penyebab lain dari trombotosis (misalnya: riwayat splenektomi, tanda-tanda defisiensi Fe, keganasan, perdarahan saluran cerna).

3. Pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan hiperselularitas dan peningkatan jumlah megakaryosit dengan hasil pemeriksaan sitogenetik yang menunjukkan adanya kromosom Philadelphia tanpa disertai *rearrangement* gen BCR/ABL dan tanda-tanda mielodisplasia.<sup>1</sup>

Prinsip penatalaksanaan penderita TE adalah melakukan observasi tanpa intervensi. Intervensi berupa terapi milesupresif hanya diberikan bila terdapat komplikasi berupa trombotosis. Bila terjadi trombotosis, intervensi diberikan untuk mencapai jumlah trombosit < 600.000/mm<sup>3</sup> dan bila masih tetap terjadi trombotosis maka harus dilakukan penyesuaian dosis untuk mencapai nilai normal angka trombosi. Preparat yang digunakan sama dengan yang digunakan pada PV, kecuali pipobroman. IFN- $\alpha$  direkomendasikan untuk ibu hamil oleh karena dianggap tidak bersifat teratogenik. *Anti platelet agent* dosis rendah dapat digunakan untuk mengontrol manifestasi trombotosis, akan tetapi hal ini masih bersifat kontroversial.<sup>1</sup>

Tromboferesis merupakan tindakan emergensi yang sering dilakukan (di luar negeri) untuk menyelamatkan nyawa penderita dari trombotosis berat dimana tindakan ini juga dapat memperbaiki gejala perdarahan dan juga dapat diberikan pada ibu hamil karena tidak mempengaruhi keadaan klinis ibu hamil maupun janinnya.<sup>1</sup>

#### MELOFIBROSIS IDIOPATIK KRONIK DENGAN METAPLASIA MIELOID / MMM

Nama lain penyakit ini adalah metaplasia mieloid agnogenic, mielofibrosis dengan metaplasia mieloid dan mielofibrosis idiopatik kronik.<sup>2,7,8</sup> Proliferasi pada keadaan panmielosis yang terjadi pada penyakit ini didominasi oleh galur sel megakaryosit monoklonal dan fibroblast poliklonal. Faktor etiologi yang berkaitan dengan penyakit ini adalah paparan radiasi dan faktor

familial. Kriteria diagnosis untuk penyakit ini mencakup:

- Splenomegali.
- Adanya leukoeritroblastik (eritrosit berinti dan granulositosis), anisositosis dan poikilositosis pada pemeriksaan hapusan darah tepi.
- Jumlah hematokrit yang normal (dengan pemeriksaan <sup>51</sup>Cr)
- Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang : fibrosis pada > 1/3 daerah cross sectional . Fibrosis tidak bersifat sekunder oleh karena penyebab lain.
- Tidak ada kromosom Ph1 dan tidak ada diseritropoisis.<sup>1</sup>

Kriteria diagnostik untuk osteosklerosis mencakup adanya lesi sklerotik yang dibuktikan dengan adanya gambaran '*patchy osteosklerosis*' pada pemeriksaan rontgen daerah pelvis, vertebra dan tulang panjang disertai kriteria diagnostik untuk MMM.<sup>1,2</sup> Hasil pemeriksaan laboratorium penderita MMM biasanya menunjukkan:

1. Anemia sedang (pada 2/3 kasus) yang kemungkinan disebabkan oleh eritropoisis yang tidak efektif, hemolisis autoimun, penyakit hemoglobin H atau *paroxysmal hemoglobinuria like syndrome*. Pemeriksaan hapusan darah tepi menunjukkan eritrosit berbentuk dakrosit / teardrop sel, ovalosit, anisositosis, polikromasia dan eritrosit berinti yang patognomonis untuk MMM..
2. Jumlah granulosit berkisar antara 10 ribu - 30 ribu/mm<sup>3</sup> dengan jumlah blast dan promielosit <10%. Lima belas persen penderita mengalami granulositopeni.
3. Jumlah trombosit bervariasi (tergantung stadium penyakit) dengan morfologi yang abnormal.
4. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang menunjukkan gambaran penurunan kandungan lemak, hiperplasia granulositik, peningkatan jumlah megakaryosit displastik, fibrosis yang bersifat '*patchy*' dan tersebar serta penurunan jumlah retikulin.

5. Pemeriksaan imunologik menunjukkan abnormalitas berupa adanya antibodi monoclonal (10% kasus), kompleks imun sirkulasi (> 50% kasus), hiperglobulinemia poliklonal, faktor rheumatoid dan antinuclear antibody serta memberikan hasil (+) pada pemeriksaan direct Coomb's test (20% kasus).<sup>1</sup>

Tanda dan gejala yang terjadi merupakan manifestasi anemia dan splenomegali. Serempak kasus bersifat asimtomatik dalam waktu lama meskipun tanpa terapi. Tanda dan gejala lain yang dapat ditemukan berupa demam, penurunan berat badan dan nyeri tulan. Beberapa sindroma yang dapat dijumpai pada penyakit ini adalah mielofibrosis akut (dikenal dengan LMA tipe M7), hipertensi portal, tumor-tumor hematopoitik ekstrapeduler dan dermatosis netrofilik.<sup>1,7,9</sup> Usia harapan hidup berkisar antara 4-5 tahun sejak terdiagnosa dan kematian biasa diakibatkan oleh karena gagal jantung, infeksi, perdarahan (biasanya hanya terjadi pada stadium lanjut) dan transformasi menjadi LMA.<sup>1</sup>

Penatalaksanaan penderita terdiri dari terapi medis, transplantasi sumsum tulang, splenektomi dan terapi radiasi. Terapi medis sebaiknya tidak diberikan sampai penderita mengalami gejala oleh karena tidak memperbaiki angka kelangsungan hidup penderita. Bentuk terapi medis yang dimaksud adalah pemberian transfusi *packed red cell* / PRC, preparat androgen (dengan fluoxymesterone atau danazol), glukokortikoid (prednison), asam folat, eritropoitin, kemoterapi (dengan hidroksiurea dosis rendah, busulfan atau 6-tioguanin) dan thalidomide.<sup>1</sup> Transplantasi sumsum tulang sebaiknya dipertimbangkan untuk penderita berusia < 40 tahun dan mempunyai saudara sekandung yang '*histokompatibel*'.<sup>1</sup>

Splenektomi bermanfaat untuk mengatasi nyeri akibat splenomegali dan sitopenia, akan tetapi terapi ini harus dipertimbangkan dengan hati-hati oleh karena dapat mengakibatkan hepatomegali progresif dan

meningkatkan resiko terjadinya transformasi blastik. Indikasi splenektomi adalah rasa tidak nyaman persisten oleh karena splenomegali / infark limpa, anemia hemolitik refrakter (dimanifestasikan dengan peningkatan frekuensi kebutuhan transfusi), trombositopenia refrakter yang tidak disertai tanda-tanda koagulasi intravaskuler diseminata, keadaan hiperkatabolik yang tidak responsive terhadap terapi mielosupresi dan hipertensi porta yang menyebabkan pecahnya varises.<sup>1,7</sup>

Terapi radiasi dapat diberikan setiap hari dengan dosis kecil dan diindikasikan untuk keadaan splenomegali masif yang tidak dapat menjalani splenektomi dan sebagai terapi paliatif terhadap nyeri tulang akibat periostitis, tumor hematopoisis ekstrameduler dan asites oleh karena metaplasia mieloid pada peritoneum.<sup>1</sup>

#### SINDROMA HIPEREOSINOFILIK / SHE DAN LEUKEMIA EOSINOFILIK KRONIK

SHE merupakan penyakit idiopatik yang dikarakteristikan dengan adanya eosinofilia dalam darah dan sumsum tulang dan infiltrasi jaringan oleh eosinofil-eosinofil yang relative matur dimana Infiltrasi ini menyebabkan disfungsi organ yang bersifat multisistem. Sembilan puluh persen penderita merupakan laki-laki berusia 20-50 tahun. Sampai saat ini masih belum diketahui penyebab pasti dari sindroma ini, meskipun demikian ada dugaan bahwa *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* / GM-CSF, IL-5 dan IL-7 berperan dalam proses disregulasi yang mengakibatkan produksi berlebihan dari eosinofil ini.<sup>1,10</sup> Perbedaan antara SHE dan leukemia eosinofilik kronik adalah ada / tidak adanya klonalitas eosinofil. Bila tidak terdapat klonalitas eosinofil, maka penderita didiagnosis SHE dan bila didapatkan maka diagnosis berubah menjadi leukemia eosinofilik kronik. Kriteria yang digunakan untuk menegakkan diagnosis penyakit ini

adalah:

1. Peningkatan persisten jumlah eosinofil absolut (>1500/mm<sup>3</sup>) selama > 6 bulan.
2. Tidak didapatkan parasit, alergi atau penyebab lain dari eosinofilik.
3. Terdapat tanda-tanda keterlibatan sistim organ.
4. Tidak didapatkan abnormalitas kromosom.<sup>1</sup>

Keterlibatan sistem organ yang dimaksud disini adalah keterlibatan sistem organ hematopoitik, kardiak, neurologik (tromboemboli otak, ensefalopati dan polineuropati sensori daerah perifer), paru (batuk non produktif kronis) dan kulit (urtikaria, angioedema, papul eritem, nodul eritem atau ulkus mukosa). Sistem hematopoitik memberikan gambaran eosinofilia persisten, anemia normositik normokromik dan hiperplasia mieloid dimana 25-75% dari sel-selnya berupa eosinofil yang mengalami pergeseran ke kiri dalam hal maturitasnya. Manifestasi pada sistem kardiak dapat berupa nekrosis miokard, thrombus pada ventrikel dan atrium, regurgitasi katup mitralis dan trikuspidalis serta kardiomiopati restriktif yang diakibatkan oleh fibrosis endomiokardial (biasanya terjadi setelah  $\pm$  2 tahun post eosinofilia persisten). Splenomegali, manifestasi reumatologik (berupa nyeri sendi, efusi dan fenomena Raynaud), gastritis eosinofilik, enterokolitis eosinofilik, hepatitis kronik eosinofilik dan sindroma Budd-Chiari eosinofilik juga dapat dijumpai pada penderita SHE ini.<sup>1</sup>

Angka kelangsungan hidup penderita bervariasi, tergantung pada efek penyakit terhadap organ-organ yang terkena. Di Amerika, angka kelangsungan hidup selama 5, 10 dan 15 tahun berturut-turut adalah sebesar 75, 40 dan 40%. Adanya gagal jantung atau angka lekosit > 90 ribu / mm<sup>3</sup> menandakan prognosis yang buruk.<sup>1</sup>

Sama halnya dengan TE dan MMM, penatalaksanaan pada penderita SHE juga bersifat observasional dan terapi ditangguhkan sampai terdapat tanda-tanda keterlibatan sistim organ. Terapi dengan

kortikosteroid merupakan terapi yang paling efektif pada penderita ini dan disarankan untuk dihentikan bila didapati peningkatan manifestasi disfungsi sistem organ atau bila jumlah eosinofil sudah mendekati normal. Sitotoksika (hidroksiurea, vinkristin atau klorambusil) dapat diberikan bila gagal dengan terapi kortikosteroid. Lekoferesis tidak banyak bermanfaat oleh karena jumlah eosinofil akan segera mencapai kadar sebelumnya dalam beberapa hari setelah lekoferesis. Pemberian obat-obatan antitrombotik seperti aspirin dan warfarin masih bersifat kontroversial oleh karena belum terbukti peranannya.<sup>1</sup>

#### LEUKEMIA MIELOGENOUS KRONIK / LMK

Berbeda dengan klasifikasi menurut WHO dan Rassol (2004), Foon dan Casciato (2004) mengelompokkan LMK kedalam kelompok penyakit leukemia kronik bersama-sama dengan leukemia limfositik kronik / LLK, *hairy cell leukemia* dan leukemia mielomonositik kronik / LMMK oleh karena Casciato berpendapat bahwa adanya penanda kromosomal berupa kromosom Ph1 dan rendahnya aktifitas *neutrophil alkaline phosphatase* / NAP yang didapatkan pada LMK membedakan penyakit ini dengan kelompok penyakit MPD lainnya.<sup>1,11</sup>

Kromosom Ph1 terbentuk akibat translokasi DNA lengan panjang kromosom 9 dan 22 / t(9:22)(q34;q31). Translokasi ini menyebabkan pemendekan kromosom 22 dan perpindahan letak suatu onkogen yang disebut *abl* dimana *abl* ini berpindah dari lengan panjang kromosom 9 ke region *bcr* (*breakpoint cluster region*) pada lengan panjang kromosom 22 dan menimbulkan gena fusi *bcr-abl* yang menghasilkan suatu protein mutan tirosin fosfokinase dengan bentuk yang lebih panjang (biasanya p210*bcr-abl*). Ekspresi protein mutan ini mengganggu *signal pathways* yang ada dan menyebabkan berkembangnya 'fenotip' LMK pada individu yang bersangkutan melalui suatu proses yang masih belum jelas dimengerti.<sup>1,4,11-13</sup>

Kromosom Ph1 ini dapat dijumpai pada eritroblast, megakaryosit, granulosit, monosit dan sebagian besar limfosit, tetapi tidak ditemukan pada sel-sel non hematopoetik. Penderita LMK yang memberikan hasil (-) pada pemeriksaan kromosom Ph1 menampilkan gambaran yang berbeda dengan LMK yang tipikal dimana perbedaan dijumpai dalam hal prognosis penyakit yang lebih jelek, kecenderungan mengenai anak-anak usia muda atau usia tua, jumlah hitung lekosit dan trombosit yang lebih rendah, skor NAP yang lebih tinggi dan adanya imaturitas seri mieloid pada sediaan hapusan sumsum tulang. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa LMK dengan kromosom Ph1 (-) mungkin merupakan suatu jenis penyakit lain yang berbeda dengan LMK. Kromosom Ph1 juga dapat dijumpai pada 25% penderita leukemia limfoblastik akut / LLA dan 2% penderita LMA berusia dewasa dimana hal ini memperburuk prognosis penyakit. Sebagian dari penderita itu merupakan penderita LMK yang tidak terdiagnosa pada saat berada dalam fase kronik.<sup>1,11,12</sup>

Penyebab penyakit ini masih belum jelas sampai saat ini. Meskipun demikian paparan terhadap radiasi dan benzene telah diketahui dapat meningkatkan risiko menderita penyakit ini. Di Amerika Serikat, insidensi penyakit ini adalah 1,5 / 100.000 penduduk / tahun dimana sebagian besar mengenai usia pertengahan dan merupakan 20% dari seluruh leukemia yang ditemukan pada kelompok usia dewasa.<sup>1,4,11,13</sup>

Sekitar 30% penderita tidak menunjukkan gejala pada saat terdiagnosa sementara sisanya menunjukkan gejala-gejala yang tidak spesifik seperti rasa cepat lelah, *fatigue*, malaise, anoreksia, penurunan BB, *abdominal discomfort* dan rasa cepat kenyang yang disebabkan hepatosplenomegali. Sebagian kecil penderita mengalami gejala hipermetabolik berupa demam ringan dan hiperhidrosis. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan anemia, splenomegali dan *sternal tenderness*. Gejala dan tanda-tanda lekostasis dan hiperviskositas berupa gangguan mikrosirkulasi pada paru, otak, mata,

telinga atau penis dapat terjadi pada 15% penderita dengan jumlah leukosit  $> 300$  ribu/mm<sup>3</sup> dimana gejala yang timbul dapat berupa *takipneu*, *dispneu*, sianosis, *dizziness*, bicara pelo, penurunan kesadaran, gangguan penglihatan (pandangan kabur & dobel, distensi v. retinalis, perdarahan retina dan edema papil) dan gangguan pendengaran (tinitus atau tuli).<sup>1,4,11</sup>

Secara klinis, penyakit ini terdiri dari 3 fase, yaitu fase kronis yang ditandai dengan adanya remisi yang terlihat dari jumlah leukosit yang terkontrol, fase akselerasi (ditandai dengan jumlah leukosit yang sulit terkontrol, sel blast  $>15\%$ , promielosit  $>30\%$ , basofil  $>20\%$  dan jumlah trombosit  $<100$  ribu/mm<sup>3</sup>, splenomegali dan anemia yang sulit terkontrol serta fibrosis sumsum tulang) dan fase akut / krisis blastik yang ditandai dengan adanya sel blast  $>30\%$  pada pemeriksaan hapusan darah tepi maupun sumsum tulang serta infiltrasi ke kulit dan jaringan. Pada penderita yang mendapatkan terapi, fase kronis dapat berlangsung lama (2-3 tahun bila diterapi dengan hidroksiurea atau busulfan dan mencapai 9,5 tahun bila diterapi dengan IFN- $\alpha$ ) sementara fase akselerasi biasanya hanya berlangsung beberapa bulan (usia harapan hidup 1-1,5 tahun setelah mengalami fase ini).<sup>4</sup>

Perdarahan, *petechiae* dan ekimosis dapat menjadi gejala utama penderita yang berada pada fase akselerasi atau fase akut. Demam pada penderita ini biasanya menandakan adanya infeksi. Fase akut biasanya refrakter terhadap terapi.<sup>4</sup>

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan hemoglobin, retikulositosis, leukositosis sampai  $>25$  ribu/mm<sup>3</sup> (kadang-kadang  $>100$  ribu/mm<sup>3</sup>), granulositosis pada semua tahap diferensiasi (mieloblast, mielosit dan metamielosit) yang masih didominasi oleh netrofil matur dengan hipersegmentasi dan peningkatan kadar basofil. Kadar limfosit biasanya berada dalam batas normal sementara angka trombosit bervariasi dari rendah sampai mencapai 1 juta/mm<sup>3</sup>, bahkan kadang-kadang mencapai 5-7 juta/mm<sup>3</sup>.<sup>4,14</sup> NAP yang rendah atau

tidak ada sama sekali didapatkan pada  $>90\%$  penderita. Hiperurisemia, hiperurikosuria, peningkatan aktifitas enzim asam laktat dehidrogenase, peningkatan kadar vitamin B12 terikat juga sering dijumpai pada penyakit ini. Pemeriksaan sumsum tulang menggambarkan hiperselularitas (oleh karena hiperplasia sel-sel mieloid) dan fibrosis ringan. Megakariosit dapat normal atau mengalami peningkatan. Selain menunjukkan adanya kromosom Ph1, pemeriksaan sitogenetik dapat menunjukkan adanya evolusi klonal kromosom ini (trisomi 8, 9, 19 atau 21, isokromosom 17 atau delesi kromosom Y) dimana hal ini biasanya didapati pada penderita yang berada pada fase akselerasi atau fase akut.<sup>4,14</sup>

Terapi ditujukan untuk mencapai remisi hematologik, sitogenetik dan molekuler dan untuk mencapai kesembuhan serta perpanjangan usia penderita. Terapi terbaru ditujukan langsung untuk menghambat aktifitas protein mutan tirosin fosfokinase *bcr-abl* dengan pemberian preparat imatinib mesylate. Terapi lain (bersifat mielosupresif) dapat dilakukan dengan pemberian hidroksiurea dan busulfan.<sup>4</sup> Terapi medikasi pilihan adalah pemberian IFN- $\alpha$  dimana preparat ini diberikan setelah terjadi remisi hematologik. Transplantasi sumsum tulang harus dipertimbangkan untuk penderita usia muda ( $<55$  tahun) yang memiliki donor dengan HLA yang cocok dan sebaiknya dilakukan dalam waktu 1 tahun setelah terdiagnosa atau gagal mencapai remisi sitogenetik sempurna / bermakna dengan pemberian IFN- $\alpha$  selama 1 tahun.<sup>4</sup>

Lekoferesis dilakukan bila jumlah leukosit  $> 300$  ribu/mm<sup>3</sup>. Terapi ini dapat menurunkan jumlah leukosit dengan cepat dan aman serta mengurangi gejala leukostasis, hiperviskositas dan infiltrasi jaringan, akan tetapi hasil dari terapi ini hanya berlangsung sementara. Untuk mendapatkan hasil yang lebih lama, terapi lekoferesis harus dikombinasi dengan kemoterapi sitoreduktif.<sup>4</sup> Splenektomi dan terapi radiasi dapat dilakukan pada penderita dengan splenomegali yang sangat besar dan menyebabkan nyeri persisten.<sup>4,14</sup>

Keputusan pemilihan terapi didasarkan pada usia penderita, adanya donor sumsum tulang dengan HLA yang cocok dan skor Sokal. Penghitungan skor Sokal dilakukan pada penderita berusia 5-84 tahun dengan menggunakan rumus : rasio hazard =  $(0,011 (\text{usia} - 43) + 0,0345 (\text{ukuran limpa} - 7,5\text{cm}) + 0,188 [(\text{hitung trombosit} / 700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\% \text{ blast dalam darah} - 2,1)$ . Skor ini terdiri dari 3 kategori, yaitu risiko rendah (skor < 0,8), risiko sedang (skor 0,8-1,2) dan risiko tinggi (>1,2).<sup>4</sup>

### LEUKEMIA NETROFILIK KRONIK

Leukemia netrofilik kronik merupakan penyakit yang jarang ditemukan. Jumlah kasus yang berhasil dideteksi sampai saat ini tidak mencapai 150 kasus dimana sebagian besar ditemukan pada penderita keganasan lain, khususnya mieloma multiple.<sup>1,2</sup> Hal ini menimbulkan dugaan bahwa penyakit ini merupakan bagian dari penyakit lain dimana netrofilia yang terjadi pada para penderita ini disebabkan oleh sitokin abnormal yang dihasilkan oleh tumor yang ada atau merupakan respon inflamasi abnormal.<sup>2</sup>

Penyakit ini mirip dengan LMK dan merupakan salah satu diagnosa banding dari LMK. Perbedaan dengan LMK adalah hasil pemeriksaan sitogenetik yang normal pada penderita ini.<sup>1</sup> Diagnosa penyakit ini harus dipikirkan bila mendapati penderita dengan kecurigaan LMK yang menunjukkan gambaran netrofilia matur non klonal dan tidak ditemukan penyebab lain dari netrofilianya. Apabila penyakit ini ditemukan pada penderita keganasan lain (misalnya mieloma) maka diagnosis harus ditegakkan dengan hasil pemeriksaan sitogenetik yang menggambarkan keganasan mieloid.<sup>2</sup>

### RINGKASAN

Penyakit mieloproliferatif / mieloproliferative disorder / MPD merupakan sekelompok penyakit yang ditandai adanya proliferasi seluler dari satu atau lebih

galur sel hematologik (yang berbeda dengan leukemia akut). Beberapa pendapat memasukkan polisitemia vera (PV), trombositemia esensial (TE), mielofibrosis idiopatik kronik dengan metaplasia mieloid (MMM), sindroma hipereosinofilik (SHE) dan leukemia eosinofilik kronik, leukemia mielogenous (LMK), dan leukemia netrofilik kronik ke dalam kelompok penyakit ini.

Patogenesis dan insidennya belum diketahui dengan jelas. Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan metode pemeriksaan enzim G-6PD (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*), analisa sitogenetik dan metode molekuler membuktikan bahwa kelompok penyakit ini muncul dari satu stem sel hematopoitik pluripotensial tunggal, bersifat klonal dan neoplastik. Klonalitas dapat terjadi pada tingkat sel stem yang berbeda.

PV merupakan penyakit dengan hiperplasia sumsum tulang yang bersifat trilineage dimana galur eritroid merupakan galur yang paling menonjol. Sedangkan TE yang paling menonjol tampak adanya peningkatan jumlah dan ukuran megakaryosit dimana sitoplasma terlihat matur dengan inti multilobuler dalam sumsum tulang sementara selularitas sumsum tulang terlihat normal atau sedikit meningkat. Pada MMM terjadi proliferasi pada keadaan panmielosis yang terjadi pada penyakit ini didominasi oleh galur sel megakaryosit monoklonal dan fibroblast poliklonal, sedangkan SHE ditandai adanya eosinofilia dalam darah dan sumsum tulang dan infiltrasi jaringan oleh eosinofil-eosinofil yang relative matur. LMK termasuk dalam penyakit leukemia kronik dengan adanya penanda kromosomal berupa kromosom Ph1 dan rendahnya aktifitas neutrophil alkaline phosphatase / NAP, dan leukemia neutrofil kronik menunjukkan gambaran netrofilia matur non klonal dan tidak ditemukan penyebab lain dari netrofilianya.

Komplikasi MPD dapat berupa fenomena trombotik, trombosis arteri mikrovaskuler, fenomena

perdarahan, hiperkatabolisme (ditandai dengan hiperurisemia dan hiperurikosuria), transformasi menjadi leukemia mielogenous akut / LMA. Keadaan semu berupa pseudokoagulopati, pseudohiperkalemia, pseudohiperasidfosfatemia, pseudohipoglikemia dan pseudohipoksemia juga dapat terjadi.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Casciato DA. Myeloproliferative disorder. In: Casciato DA, editor. Manual of clinical oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.496-513.
2. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292-302.
3. Means RT. Polycythemia vera. Wintrobe's clinical hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2258-72.
4. Besa EC, Woermann U. Chronic myelogenous leukemia. <http://www.emedicine>. Update 9/ 9/ 2004.
5. Lal A. Essential thrombocytosis. <http://www.emedicine>. Updated 12/17/2004
6. Lal A. Agnogenic metaplasia with myelofibrosis. <http://www.emedicine>. Updated 12/20/2004
7. Clark AD, Williams WL. Myelofibrosis. Wintrobe's Clinical Hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2273-84.
8. Spivak JL. Polycythemia vera and other mieloproliferative diseases. In: Kasper DL et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.p.626-31.
9. Greer JP et al. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In Wintrobe's Clinical Hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkin, 2096-142.
10. Lacy P. The human eosinophil. Wintrobe's clinical hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2096-142.
11. Foon KA, Casciato DA. Chronic leukemia. In: Casciato DA, editor. Manual of clinical oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.480-95.
12. Rabinowitz I, Larson RS. Chronic myeloid leukemia. Wintrobe's clinical hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2235-58.
13. Wetzler M et al. Acute and chronic myeloid leukemia. In: Kasper DL et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005.p.631-41.
14. Lichtman MA et al. Idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). Williams manual of hematology. 6<sup>th</sup> ed. Singapore: McGraw-Hill; 2003.p.259-67.