

**Buku Referensi**  
**Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate**  
**Gangguan Hematologi**

**Bryn A. Boslett, MD**  
**Brian S. Schwartz, MD**



**Penerbit**

**CV Hanif Medisiana**

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,  
HP 081949581088, Email: [hippocrates@medicalcoaching.page](mailto:hippocrates@medicalcoaching.page)

## **ANEMIA**

### Pendekatan Umum untuk Anemia

Anemia terjadi pada orang dewasa jika hematokrit di bawah 41% (hemoglobin kurang dari 13,6 g/dL [135 g/L]) pada pria atau di bawah 36% (hemoglobin kurang dari 12 g/dL [120 g/L]) pada wanita. Anemia kongenital disarankan oleh riwayat pribadi dan keluarga pasien. Penyebab paling umum dari anemia adalah kekurangan zat besi. Pola makan yang buruk dapat menyebabkan defisiensi asam folat dan berkontribusi terhadap defisiensi besi, tetapi perdarahan adalah penyebab paling umum dari defisiensi besi pada orang dewasa. Pemeriksaan fisik menunjukkan pucat. Perhatian terhadap tanda-tanda fisik penyakit hematologi primer (limfadenopati; hepatosplenomegali; atau nyeri tekan tulang, terutama di sternum atau tibia anterior) adalah penting. Perubahan mukosa seperti lidah halus menunjukkan anemia megaloblastik.

Anemia diklasifikasikan menurut dasar patofisiologinya, yaitu, apakah terkait dengan penurunan produksi (retikulositopenia relatif atau absolut) atau

peningkatan produksi karena hilangnya sel darah merah (retikulositosis) (Tabel 13-1), dan menurut sel darah merah. ukuran (Tabel 13-2). Retikulositosis terjadi pada salah satu dari tiga keadaan patofisiologis: kehilangan darah akut, penggantian baru-baru ini dari nutrisi eritropoietik yang hilang, atau penurunan kelangsungan hidup sel darah merah (yaitu, hemolisis). Anemia mikrositik berat (*mean corpuscular volume* [MCV] kurang dari 70 fL) disebabkan oleh defisiensi besi atau thalasemia, sedangkan anemia makrositik berat (MCV lebih besar dari 120 fL) hampir selalu disebabkan oleh anemia megaloblastik atau aglutinin dingin dalam darah yang dianalisis pada suhu kamar. Biopsi sumsum tulang umumnya diperlukan untuk melengkapi evaluasi anemia bila evaluasi laboratorium darah gagal mengungkapkan etiologi, bila ada sitopenia tambahan, atau bila dicurigai adanya proses sumsum tulang primer atau sekunder yang mendasarinya.

Tabel 13-1. Klasifikasi anemia menurut patofisiologi sel darah merah (RBC).

**Penurunan produksi sel darah merah (retikulositopenia relatif atau absolut)**

Lesi sintesis hemoglobin: defisiensi besi, thalasemia, anemia penyakit kronis, hipoeritropoietinemia

Lesi sintesis DNA: anemia megaloblastik, defisiensi asam folat, obat penghambat sintesis DNA

Lesi sel punca hematopoietik: anemia aplastik, leukemia  
Infiltrasi sumsum tulang: karsinoma, limfoma, fibrosis, sarkoidosis, penyakit Gaucher, lainnya

Penghambatan yang dimediasi imun: anemia aplastik, aplasia sel darah merah murni

**Peningkatan penghancuran sel darah merah atau kehilangan sel darah merah yang dipercepat (retikulositosis)**

Kehilangan darah akut

Hemolisis (intrinsik)

Lesi membran: sferositosis herediter, eliptositosis

Lesi hemoglobin: sel sabit, hemoglobin tidak stabil

Lesi glikolisis: defisiensi piruvat kinase

Lesi oksidasi: defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase

Hemolisis (ekstrinsik)

Imun: *warm antibody*, *cold antibody*

Mikroangiopati: koagulasi intravaskular diseminata, purpura trombositopenik trombotik, sindrom hemolitik-uremik, katup jantung mekanis, kebocoran paravalvular

Infeksi: Clostridium perfringens, malaria

Hipersplenisme

Tabel 13–2. Klasifikasi anemia berdasarkan volume sel darah merah rata-rata (MCV).

**Mikrositik**

Defisiensi besi

Thalasemia

Anemia penyakit kronis

Toksitas timbal

Kekurangan *zinc*

**Makrositik (Megaloblastik)**

Kekurangan vitamin B12

Kekurangan folat

Penghambat sintesis DNA

### Makrositik (Nonmegaloblastik)

Anemia aplastik

Mielodisplasia

Penyakit hati

Retikulositosis

Hipotiroidisme

Keadaan gagal sumsum tulang (misalnya, anemia aplastik, gangguan infiltrasi sumsum tulang, dll)

Kekurangan Tembaga

### Normositik

Penyakit ginjal

Kegagalan kelenjar endokrin non-tiroid

Kekurangan tembaga

Bentuk ringan dari etiologi anemia mikrositik atau makrositik yang paling didapat

## ANEMIA DEFISIENSI BESI

### ESSENSIAL

- Defisiensi besi: feritin serum kurang dari 12 ng/mL (27 pmol/L) atau kurang dari 30 ng/mL (67 pmol/L) jika juga anemia.
- Disebabkan oleh pendarahan kecuali terbukti sebaliknya.
- Respon terhadap terapi zat besi.

### Gambaran Umum

Kekurangan zat besi adalah penyebab paling umum dari anemia di seluruh dunia. Penyebabnya tercantum dalam Tabel 13–3. Selain sel darah merah yang bersirkulasi, lokasi utama zat besi dalam tubuh adalah tempat

penyimpanan sebagai feritin atau sebagai hemosiderin dalam makrofag.

Tabel 13–3. Penyebab kekurangan zat besi.

Kurang asupan
Penyerapan menurun
Gastritis autoimun
Penyakit celiac
Gastritis <i>Helicobacter pylori</i>
Anemia defisiensi besi refrakter herediter
Kekurangan <i>zinc</i>
Peningkatan kebutuhan
Kehamilan
Laktasi
Kehilangan darah (kronis)
Gastrointestinal
Menstruasi
Donor darah
Hemoglobinuria
Sekuestrasi besi
Hemosiderosis paru
Idiopatik

Diet rata-rata orang Amerika mengandung 10-15 mg zat besi per hari. Sekitar 10% dari jumlah ini diserap di lambung, duodenum, dan jejunum atas dalam kondisi asam. Zat besi dalam makanan hadir sebagai heme diserap secara efisien (10-20%) tetapi zat besi nonheme kurang begitu (1-5%), terutama karena gangguan oleh fosfat, tanin, dan konstituen makanan lainnya. Pengangkut besi

utama dari makanan melintasi lumen usus adalah ferroportin, yang juga memfasilitasi pengangkutan besi menjadi apotransferin dalam makrofag untuk dikirim ke sel progenitor eritroid di sumsum tulang yang disiapkan untuk mensintesis hemoglobin. Hepsidin, yang semakin banyak diproduksi selama peradangan, secara negatif mengatur transportasi besi dengan mempromosikan degradasi ferroportin. Sejumlah kecil besi—kira-kira 1 mg/hari—normalnya hilang melalui pengelupasan kulit dan sel-sel mukosa saluran cerna.

Kehilangan darah menstruasi memainkan peran utama dalam metabolisme zat besi. Kehilangan darah menstruasi rata-rata bulanan adalah sekitar 50 mL tetapi mungkin lima kali lebih besar pada beberapa individu. Wanita dengan kehilangan menstruasi berat harus menyerap 3-4 mg zat besi dari makanan setiap hari untuk mempertahankan simpanan zat besi yang memadai, yang biasanya tidak tercapai. Wanita dengan menoragia derajat ini hampir selalu menjadi kekurangan zat besi tanpa suplementasi zat besi.

Secara umum, metabolisme besi seimbang antara penyerapan 1 mg/hari dan kehilangan 1 mg/hari.

Kehamilan dan menyusui mengganggu keseimbangan zat besi, karena kebutuhan zat besi meningkat menjadi 2-5 mg per hari. Zat besi makanan normal tidak dapat memenuhi kebutuhan ini, dan zat besi obat diperlukan selama kehamilan dan menyusui. Penurunan penyerapan zat besi juga dapat menyebabkan defisiensi zat besi, seperti pada orang yang terkena penyakit celiac (gluten enteropathy), dan juga sering terjadi setelah reseksi lambung atau operasi bypass jejunum.

Penyebab paling penting dari anemia defisiensi besi pada orang dewasa adalah kehilangan darah kronis, terutama kehilangan darah menstruasi dan gastrointestinal. Kekurangan zat besi menuntut pencarian sumber perdarahan gastrointestinal jika tempat lain dari kehilangan darah (menoragia, perdarahan uterus lain, dan donor darah berulang) disingkirkan. Aspirin berkepanjangan atau penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid dapat menyebabkannya bahkan tanpa lesi struktural yang terdokumentasi. Penyakit seliaka, bahkan ketika tanpa gejala, dapat menyebabkan defisiensi besi melalui penyerapan yang buruk di saluran pencernaan. Kekurangan seng adalah penyebab lain dari penyerapan



zat besi yang buruk. Hemoglobinuria kronis dapat menyebabkan kekurangan zat besi, tetapi ini jarang terjadi. Hemolisis traumatis karena katup jantung prostetik dan penyebab lain hemolisis intravaskular (misalnya, hemoglobinuria nokturnal paroksismal) juga harus dipertimbangkan. Penyebab defisiensi besi tidak ditemukan pada 5% kasus.

Defisiensi besi murni mungkin terbukti refrakter terhadap penggantian besi oral. Refraktori didefinisikan sebagai peningkatan hemoglobin kurang dari 1 g/dL (10 g/L) setelah 4-6 minggu pemberian unsur besi oral 100 mg/hari. Diagnosis banding pada kasus ini (Tabel 13-3) termasuk malabsorpsi dari gastritis autoimun, infeksi lambung *Helicobacter pylori*, penyakit celiac, dan anemia defisiensi besi refrakter herediter. Anemia defisiensi besi refrakter besi adalah kelainan resesif autosomal yang langka karena mutasi pada serin transmembran. gen protease 6 (TMPRSS6), yang biasanya menurunkan regulasi hepsidin. Pada anemia defisiensi besi refraktori besi, kadar hepsidin normal sampai tinggi dan kadar feritin tinggi meskipun terjadi defisiensi besi.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Gejala utama anemia defisiensi besi adalah gejala anemia itu sendiri (mudah lelah, takikardia, palpitasi, dan dispnea saat beraktivitas). Kekurangan yang parah menyebabkan perubahan kulit dan mukosa, termasuk lidah halus, kuku rapuh, kuku menyendok (koilonychia), dan cheilosis. Disfagia karena pembentukan jaringan esofagus (sindrom Plummer-Vinson) dapat terjadi pada defisiensi besi yang parah. Banyak pasien kekurangan zat besi mengembangkan pica, keinginan untuk makanan tertentu (kepingan es, dll) seringkali tidak kaya zat besi.

### B. Temuan Laboratorium

Kekurangan zat besi berkembang secara bertahap. Yang pertama adalah penipisan simpanan zat besi tanpa anemia diikuti oleh anemia dengan ukuran sel darah merah normal (MCV normal) diikuti oleh anemia dengan ukuran sel darah merah yang berkurang (MCV rendah). Jumlah retikulosit rendah atau tidak normal. Ferritin adalah ukuran total toko besi tubuh. Nilai feritin kurang dari 12 ng/mL (27 pmol/L) (tanpa adanya penyakit kudis)

merupakan indikator yang sangat andal untuk mengurangi simpanan besi. Perhatikan bahwa batas bawah normal untuk feritin umumnya di bawah 12 ng/mL (27 pmol/L) pada wanita karena fakta bahwa kisaran feritin normal dihasilkan dengan memasukkan wanita menstruasi sehat yang kekurangan zat besi tetapi tidak anemia. Namun, karena kadar feritin serum dapat meningkat sebagai respons terhadap peradangan atau rangsangan lain, kadar feritin yang normal atau meningkat tidak menyingkirkan diagnosis defisiensi besi. Kadar feritin kurang dari 30 ng/mL (67 pmol/L) hampir selalu menunjukkan defisiensi besi pada siapa saja yang anemia. Saat defisiensi besi berlanjut, nilai besi serum menurun hingga kurang dari 30 mcg/dL (67 pmol/L) dan tingkat transferin (protein pengangkut besi) meningkat untuk mengimbangnya, yang menyebabkan saturasi transferin kurang dari 15%. Saturasi transferin yang rendah juga terlihat pada anemia inflamasi, sehingga diperlukan kehati-hatian dalam interpretasi tes ini. Anemia defisiensi besi terisolasi memiliki tingkat hepcidin yang rendah, belum menjadi tes yang tersedia secara klinis. Saat MCV turun (yaitu, mikrositosis), apusan darah menunjukkan sel mikrositik

hipokromik. Dengan perkembangan lebih lanjut, berkembang anisositosis (variasi ukuran sel darah merah) dan poikilositosis (variasi bentuk sel darah merah). Kekurangan zat besi yang parah akan menghasilkan apusan darah tepi yang aneh, dengan sel hipokromik parah, sel target, dan sel berbentuk pensil atau cerutu. Biopsi sumsum tulang untuk evaluasi simpanan besi jarang dilakukan. Jika dilakukan biopsi, menunjukkan tidak adanya besi dalam sel progenitor eritroid dengan pewarnaan biru Prusia. Jumlah trombosit biasanya meningkat, tetapi biasanya tetap di bawah 800.000/mcL (800 × 10<sup>9</sup>/L).

### Diagnosis Banding

Penyebab lain anemia mikrositik termasuk anemia penyakit kronis (khususnya, anemia peradangan), thalasemia, keracunan timbal, dan anemia sideroblastik terkait-X bawaan. Anemia penyakit kronis ditandai dengan penyimpanan besi normal atau meningkat dalam makrofag sumsum tulang dan kadar feritin normal atau meningkat; besi serum dan saturasi transferin rendah, seringkali drastis, dan kapasitas pengikatan besi total

(TIBC) (kapasitas darah untuk besi mengikat transferin) dan transferin normal atau rendah. Thalassemia menghasilkan tingkat mikrositosis yang lebih besar untuk setiap tingkat anemia daripada kekurangan zat besi dan, tidak seperti hampir setiap penyebab anemia lainnya, memiliki jumlah sel darah merah yang normal atau meningkat (bukan rendah) serta retikulositosis. Pada thalassemia, morfologi sel darah merah pada apusan perifer menyerupai defisiensi besi berat.

## Tatalaksana

Diagnosis anemia defisiensi besi dapat dibuat baik dengan demonstrasi laboratorium dari keadaan defisiensi besi atau dengan mengevaluasi respon terhadap percobaan terapi penggantian besi. Karena anemia itu sendiri jarang mengancam jiwa, bagian terpenting dari manajemen adalah identifikasi penyebabnya—terutama sumber kehilangan darah yang tersembunyi.

### **A. Besi Oral**

Ferrous sulfate, 325 mg sekali sehari atau setiap hari dengan perut kosong, adalah pendekatan standar untuk

mengisi kembali simpanan besi. Karena zat besi oral merangsang produksi hepsidin, dosis sekali sehari atau setiap hari memaksimalkan penyerapan zat besi dibandingkan dengan beberapa dosis per hari, dan dengan efek samping yang lebih sedikit. Mual dan konstipasi membatasi kepatuhan dengan besi sulfat. Ferrous sulfate extended-release dengan mucoprotease adalah sediaan oral yang dapat ditoleransi dengan baik. Mengambil sulfat besi dengan makanan mengurangi efek samping tetapi juga penyerapannya. Respon yang tepat terhadap zat besi oral adalah kembalinya tingkat hematokrit setengah menuju normal dalam waktu 3 minggu dengan pengembalian penuh ke baseline setelah 2 bulan. Terapi besi harus dilanjutkan selama 3-6 bulan setelah pemulihan nilai hematologi normal untuk mengisi kembali simpanan besi. Kegagalan respons terhadap terapi zat besi biasanya karena ketidakpatuhan, meskipun kadang-kadang pasien dapat menyerap zat besi dengan buruk, terutama jika perutnya aklorhidrat. Pasien tersebut dapat mengambil manfaat dari pemberian asam askorbat oral secara bersamaan. Alasan lain untuk kegagalan untuk merespon termasuk diagnosis yang salah (anemia penyakit kronis,

thalassemia), penyakit celiac, dan kehilangan darah berkelanjutan yang melebihi tingkat eritropoiesis baru. Pengobatan infeksi *H pylori*, dalam kasus yang tepat, dapat meningkatkan penyerapan zat besi oral.

## **B. Besi Parenteral**

Indikasinya adalah intoleransi atau refrakter terhadap besi oral (termasuk anemia defisiensi besi refrakter besi), penyakit gastrointestinal (biasanya penyakit radang usus) yang menghalangi penggunaan besi oral, dan kehilangan darah terus menerus yang tidak dapat dikoreksi, seperti hemodialisis kronis. . Preparat besi parenteral historis, seperti dekstran besi dengan berat molekul tinggi, bermasalah karena waktu infus yang lama (jam), poliartralgia, dan reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis. Preparat besi parenteral saat ini melapisi besi dalam cangkang karbohidrat pelindung atau mengandung dekstran besi dengan berat molekul rendah, aman, dan dapat diberikan lebih dari 15 menit hingga 1 jam. Kebanyakan pasien defisiensi besi membutuhkan 1-1,5 g besi parenteral; dosis ini mengoreksi defisit zat besi dan mengisi kembali simpanan zat besi untuk masa depan.

Ferric pyrophosphate citrate (Triferic) adalah aditif yang disetujui FDA untuk dialisis yang dirancang untuk menggantikan 5-7 mg zat besi yang cenderung hilang pada pasien dengan penyakit ginjal kronis selama setiap perawatan hemodialisis.

Ferric pyrophosphate citrate memberikan zat besi yang cukup ke sumsum untuk mempertahankan hemoglobin dan tidak meningkatkan simpanan zat besi; mungkin meniadakan kebutuhan zat besi intravena pada pasien hemodialisis. Kapan Harus Merujuk? Pasien harus dirujuk ke ahli hematologi jika diagnosis yang dicurigai tidak dikonfirmasi atau jika mereka tidak responsif terhadap terapi zat besi oral.

Auerbach M et al. Treatment of iron deficiency in the elderly: a new paradigm. *Clin Geriatr Med.* 2019 Aug;35(3):307–17. [PMID: 31230732]

Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):30–9. [PMID:30401704]

Powers JM et al. Disorders of iron metabolism: new diagnostic and treatment approaches to iron deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Jun;33(3):393–408. [PMID: 31030809]

## **ANEMIA PENYAKIT KRONIS**



## ESSENSIAL

- Anemia normositik atau mikrositik ringan atau sedang.
- Feritin normal atau meningkat dan transferin normal atau berkurang.
- Penyakit kronis yang mendasari.

### Gambaran Umum

Banyak penyakit sistemik kronis yang berhubungan dengan anemia ringan atau sedang. Anemia penyakit kronis ditandai menurut etiologi dan patofisiologi. Pertama, **anemia peradangan** dikaitkan dengan keadaan inflamasi kronis (seperti penyakit radang usus, gangguan reumatologi, infeksi kronis, dan keganasan) dan dimediasi melalui hepsidin (pengatur negatif ferroportin) terutama melalui peningkatan IL-6, mengakibatkan penurunan penyerapan besi di usus dan mengurangi transfer besi dari makrofag ke sel progenitor eritroid di sumsum tulang. Ini disebut sebagai eritropoiesis yang dibatasi zat besi karena pasien kekurangan zat besi. Ada juga penurunan respon terhadap eritropoietin, elaborasi hemolisin yang memperpendek kelangsungan hidup sel darah merah, dan produksi sitokin inflamasi lainnya yang meredam

produksi sel darah merah. Besi serum rendah pada anemia peradangan. Kedua, **anemia kegagalan organ** dapat terjadi dengan penyakit ginjal, gagal hati, dan kegagalan kelenjar endokrin. Eritropoietin berkurang dan massa sel darah merah berkurang sebagai respons terhadap berkurangnya sinyal untuk produksi sel darah merah; besi serum normal (kecuali pada penyakit ginjal kronis di mana kadarnya rendah karena penurunan klirens hepsidin dan selanjutnya peningkatan degradasi ferroportin). Ketiga, **anemia pada orang dewasa yang lebih tua** hadir pada hingga 20% individu di atas usia 85 tahun di mana evaluasi menyeluruh untuk penjelasan anemia adalah negatif. Anemia merupakan konsekuensi dari (1) resistensi relatif terhadap produksi sel darah merah sebagai respons terhadap eritropoietin, (2) penurunan produksi eritropoietin relatif terhadap massa nefron, (3) pengaruh eritropoietik negatif dari tingkat sitokin inflamasi kronis yang lebih tinggi pada orang dewasa yang lebih tua, dan (4) adanya berbagai mutasi somatik pada gen myeloid yang biasanya terkait dengan neoplasma myeloid. Kondisi terakhir sekarang disebut **sebagai sitopenia klonal dengan signifikansi** yang

belum ditentukan, yang memiliki tingkat transformasi 1-1,5% per tahun menjadi neoplasma myeloid, seperti sindrom myelodysplastic. Besi serum normal.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Gambaran klinis adalah kondisi penyebab. Diagnosis harus dicurigai pada pasien dengan penyakit kronis yang diketahui. Dalam kasus anemia yang signifikan, defisiensi besi atau defisiensi asam folat harus dicurigai. Penurunan asupan zat besi atau asam folat sering terjadi pada pasien yang sakit kronis, banyak di antaranya juga akan mengalami kehilangan darah gastrointestinal yang berkelanjutan. Pasien yang menjalani hemodialisis secara teratur kehilangan zat besi dan asam folat selama dialisis.

### B. Temuan Laboratorium

Hematokrit jarang turun di bawah 60% dari nilai dasar (kecuali pada gagal ginjal). MCV biasanya normal atau sedikit berkurang. Morfologi sel darah merah biasanya normal, dan jumlah retikulosit sedikit menurun atau normal.

**1. Anemia inflamasi**—Pada anemia inflamasi, besi serum dan nilai transferin rendah, dan saturasi transferin mungkin sangat rendah, yang menyebabkan kesalahan diagnosis defisiensi besi. Berbeda dengan defisiensi besi, nilai feritin serum harus normal atau meningkat. Nilai feritin serum kurang dari 30 ng/mL (67 pmol/L) menunjukkan defisiensi besi yang terjadi bersamaan. Anemia peradangan telah meningkatkan kadar hepcidin; namun, belum ada uji klinis yang tersedia. Tantangan khusus adalah diagnosis defisiensi besi dalam keadaan anemia inflamasi, di mana feritin serum dapat mencapai 200 ng/mL (450 pmol/L). Diagnosis ditegakkan dengan biopsi sumsum tulang dengan pewarnaan besi. Pewarnaan besi yang tidak ada menunjukkan defisiensi besi, sedangkan besi yang terlokalisasi di makrofag sumsum menunjukkan anemia peradangan murni. Namun, biopsi sumsum tulang jarang dilakukan untuk tujuan ini. Dua tes lainnya semua mendukung defisiensi besi dalam pengaturan peradangan: konsentrasi hemoglobin retikulosit kurang dari 28 pg atau reseptor transferin serum terlarut (unit: mg/L) untuk log feritin (unit: mcg/L)

rasio 1–8 (rasio kurang dari 1 hampir diagnostik anemia murni penyakit kronis). Tes fungsional adalah respon hemoglobin terhadap besi oral atau parenteral dalam pengaturan peradangan ketika defisiensi besi dicurigai. Catatan hati-hati: keadaan tertentu dari eritropoiesis yang dibatasi zat besi (seperti keganasan) sebagian akan berespons terhadap infus zat besi parenteral bahkan ketika simpanan zat besi sudah penuh karena distribusi langsung zat besi ke sel-sel progenitor eritropoietik setelah infus.

**2. Anemia penyakit kronis lainnya**—Pada anemia kegagalan organ dan orang dewasa yang lebih tua, pemeriksaan zat besi umumnya normal. Anemia pada orang tua adalah diagnosis eksklusi. Sitopenia klonal dengan signifikansi yang belum ditentukan didiagnosis dengan mengirimkan sampel darah untuk pengurutan gen myeloid.

Tatalaksana

Dalam kebanyakan kasus, pengobatan anemia tidak diperlukan dan manajemen utama adalah untuk mengatasi kondisi yang menyebabkan anemia penyakit kronis.

Ketika anemia parah atau mempengaruhi kualitas hidup atau status fungsional, maka pengobatan melibatkan transfusi sel darah merah atau eritropoietin rekombinan parenteral (epoetin alfa atau darbepoetin). Indikasi yang disetujui FDA untuk eritropoietin rekombinan adalah hemoglobin kurang dari 10 g/dL dan anemia akibat artritis reumatoid, penyakit radang usus, hepatitis C, terapi AZT pada pasien terinfeksi HIV, kemoterapi myelosupresif pada keganasan padat (diobati dengan tujuan paliatif saja) , atau penyakit ginjal kronis (perkiraan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit). Dosis dan jadwal eritropoietin rekombinan disesuaikan secara individual untuk mempertahankan hemoglobin antara 10 g/dL (100 g/L) dan 12 g/dL (120 g/L). Penggunaan eritropoietin rekombinan dikaitkan dengan peningkatan risiko venotromboemboli dan episode trombotik arteri, terutama jika hemoglobin meningkat lebih dari 12 g/dL (120 g/L). Ada kekhawatiran bahwa eritropoietin rekombinan dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup pada pasien dengan keganasan. Untuk pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir yang menerima eritropoietin rekombinan yang menjalani hemodialisis, anemia

penyakit ginjal kronis dapat lebih efektif dikoreksi dengan menambahkan ferric pyrophosphate ke dialisat mereka daripada dengan memberikan suplementasi besi intravena.

Kapan Harus Merujuk?

Rujukan ke ahli hematologi biasanya tidak diperlukan.

Cappellini MD et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017 Oct;92(10):1068–78. [PMID: 28612425]

Lanier JB et al. Anemia in older adults. *Am Fam Physician.* 2018 Oct 1;98(7):437–42. [PMID: 30252420]

Weiss G et al. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):40–50. [PMID: 30401705]

## **THALASSEMIA**

### **ESSENSIAL**

- Mikrositosis tidak sebanding dengan derajat anemia.
- Riwayat keluarga positif.
- Sejarah pribadi seumur hidup anemia mikrositik.

- 
- Jumlah sel darah merah normal atau meningkat.
  - Morfologi sel darah merah abnormal dengan mikrosit, hipokromia, akantosit, dan sel target.
  - Pada beta-thalassemia, peningkatan kadar hemoglobin A2 dan F.
- 

### Gambaran Umum

Thalassemia adalah kelainan hereditas yang ditandai dengan penurunan sintesis rantai globin (alfa atau beta). Berkurangnya sintesis rantai globin menyebabkan berkurangnya sintesis hemoglobin dan anemia mikrositik hipokromik karena hemoglobinisasi sel darah merah yang rusak. Thalassemia dapat dipertimbangkan di antara anemia hemolitik hiperproliferatif, anemia yang berhubungan dengan hemoglobin abnormal, dan anemia hipoproliferatif, karena semua faktor ini berperan dalam patogenesis. Fitur laboratorium khasnya kecil (MCV rendah) dan sel darah merah pucat (*low mean corpuscular hemoglobin* [MCH]), anemia, dan jumlah sel darah merah normal hingga meningkat (yaitu, sejumlah besar sel darah merah kecil dan pucat sedang diproduksi). Meskipun pasien sering menunjukkan peningkatan jumlah retikulosit, umumnya tingkat keluaran retikulosit tidak



cukup untuk memenuhi tingkat penghancuran sel darah merah (hemolisis) yang terjadi di sumsum tulang dan pasien tetap anemia.

Hemoglobin dewasa normal terutama adalah hemoglobin A, yang mewakili sekitar 98% dari hemoglobin yang bersirkulasi. Hemoglobin A terbentuk dari tetramer dua rantai alfa-globin dan dua rantai beta-globin—dan diberi nama  $\alpha_2\beta_2$ . Dua salinan gen alfa-globin terletak di setiap kromosom 16, dan tidak ada pengganti alfa-globin dalam pembentukan hemoglobin dewasa. Satu salinan gen beta-globin berada pada setiap kromosom 11 yang berdekatan dengan gen yang mengkode delta dan gamma globin mirip beta (yang disebut wilayah cluster gen beta-globin). Tetramer  $\alpha_2\delta_2$  membentuk hemoglobin A<sub>2</sub>, yang biasanya menyusun 1-3% orang dewasa hemoglobin. Tetramer  $\alpha_2\gamma_2$  membentuk hemoglobin F, yang merupakan hemoglobin utama kehidupan janin tetapi yang menyusun kurang dari 1% dari hemoglobin dewasa normal.

Thalasemia digambarkan sebagai **thalasemia trait** ketika ada gambaran laboratorium tanpa dampak klinis

yang signifikan, **thalasemia intermedia** ketika ada kebutuhan transfusi sel darah merah sesekali atau dampak klinis moderat lainnya, dan **thalasemia mayor** ketika gangguan tersebut mengancam jiwa dan pasien ditransfusikan. -tergantung. Sebagian besar pasien thalassemia mayor meninggal akibat kelebihan zat besi dari transfusi sel darah merah.

Thalassemia alfa terutama disebabkan oleh delesi gen yang menyebabkan berkurangnya sintesis rantai alfa-globin (Tabel 13–4). Setiap gen alfa-globin menghasilkan seperempat dari jumlah total alfa-globin, sehingga ada penurunan proporsional yang dapat diprediksi dalam output alfa-globin dengan setiap gen alfa-globin yang hilang. Karena semua hemoglobin dewasa mengandung alfa, thalassemia alfa tidak menghasilkan perubahan proporsi hemoglobin A, A<sub>2</sub>, dan F pada elektroforesis hemoglobin. Di bentuk parah dari alpha-thalassemia, kelebihan rantai beta dapat membentuk beta-4 tetramer yang disebut hemoglobin H. Dengan adanya rantai alfa tereduksi, kelebihan rantai beta tidak stabil dan mengendap, menyebabkan kerusakan membran sel darah

merah. Hal ini menyebabkan baik intramedullary (sumsum tulang) dan hemolisis darah perifer.

Tabel 13–4. Sindrom alfa-thalasemia.

Jumlah Gen Transkrib Alpha-Globin	Sindrom	Hematokrit	MCV
4	Normal	Normal	Normal
3	Silent carrier	Normal	Normal
2	Thalassmia minor (atau trait)	28-40%	60-75 fL
1	Penyakit Hemoglobin H	22-32%	60-70 fL
0	Hydrops fetalis <sup>1</sup>	<18%	< 60 fL

<sup>1</sup>Meninggal dalam kandungan  
MCV, mean corpuscular volume

Beta-thalassemia biasanya disebabkan oleh mutasi titik daripada penghapusan (Tabel 13-5). Mutasi ini mengakibatkan pemutusan rantai prematur atau masalah dengan transkripsi RNA dan akhirnya mengakibatkan berkurangnya atau tidak adanya sintesis rantai beta-globin. Cacat molekuler yang menyebabkan beta-thalassemia sangat banyak dan heterogen. Cacat yang mengakibatkan tidak adanya ekspresi rantai beta-globin disebut beta<sup>0</sup>, sedangkan yang menyebabkan sintesis berkurang tetapi tidak ada disebut beta<sup>+</sup>. Pada thalassemia beta<sup>+</sup>, derajat penurunan sintesis beta-globin konsisten dalam keluarga tetapi cukup bervariasi antar

keluarga. Sintesis rantai beta-globin yang berkurang pada thalasemia beta menghasilkan peningkatan relatif dalam proporsi hemoglobin A<sub>2</sub> dan F dibandingkan dengan hemoglobin A pada elektroforesis hemoglobin, sebagai globin mirip beta (delta dan gamma) menggantikan rantai beta yang hilang. Dengan adanya rantai beta tereduksi, kelebihan rantai alfa tidak stabil dan mengendap, menyebabkan kerusakan membran sel darah merah. Hal ini menyebabkan baik intramedullary (sumsum tulang) dan hemolisis darah perifer. Sumsum tulang menunjukkan hiperplasia eritroid di bawah rangsangan anemia dan eritropoiesis yang tidak efektif (penghancuran intrameduler dari sel-sel eritroid yang sedang berkembang). Pada kasus thalasemia berat, perluasan kompartemen eritroid yang nyata di sumsum tulang dapat menyebabkan deformitas tulang yang parah, osteopenia, dan patah tulang patologis.

Tabel 13–5. Sindrom beta-thalassemia.

	Gen transkrip Beta-Globin	Hb A	Hb A <sub>2</sub>	Hb F	Transfusi
Normal	Homozygous beta	97-99%	1-3%	<1%	Tidak ada
Thalassemia minor	Heterozygous beta <sup>0</sup>	80-95%	4-8%	1-5%	Tidak ada
	Heterozygous beta <sup>+</sup>	80-95%	4-8%	1-5%	Tidak ada
Thalassemia intermedia	Homozygous beta <sup>+</sup>	0-30%	4-8%	6-10%	Sesekali

Thalassmia mayor	Homozygous beta <sup>0</sup>	0%	4-10%	90-96%	Tergantung
	Homozygous beta <sup>+</sup>	0-10%	4-10%	90-96%	Tergantung

Hb, hemoglobin; beta<sup>0</sup>, tidak ada beta-globin diproduksi; beta<sup>+</sup>, beberapa beta-globin diproduksi.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Sindrom **alpha-thalassemia** terlihat terutama pada orang-orang dari Asia Tenggara dan Cina dan, lebih jarang, pada orang kulit hitam dan orang-orang asal Mediterania (Tabel 13-4). Biasanya, orang dewasa memiliki empat salinan rantai alfa-globin. Ketika tiga gen alfa-globin hadir, pasien secara hematologis normal (pembawa diam). Ketika dua gen alpha-globin hadir, pasien dikatakan memiliki **alpha-thalassemia trait**, suatu bentuk thalassemia minor. Pada sifat alpha-thalassemia-1, delesi gen alpha adalah heterozigot (alpha -/alpha -) dan terutama mempengaruhi keturunan Asia. Pada sifat alpha-thalassemia-2, penghapusan gen alpha adalah homozigot (alpha alpha/- -) dan mempengaruhi terutama orang kulit hitam. Pasien-pasien ini secara klinis normal dan memiliki harapan hidup dan status kinerja normal, dengan anemia mikrositik ringan. Bila hanya ada satu rantai globin alfa (alfa -/- -), pasien memiliki **penyakit**

**hemoglobin H** (alfa-thalassemia-3). Ini adalah anemia hemolitik kronis dengan tingkat keparahan yang bervariasi (thalasemia minor atau intermedia). Pemeriksaan fisik mungkin mengungkapkan pucat dan splenomegali. Individu yang terkena biasanya tidak membutuhkan transfusi; namun, mereka mungkin diperlukan selama periode eksaserbasi hemolitik sementara yang disebabkan oleh infeksi atau stresor lain atau selama periode penghentian eritropoietik yang disebabkan oleh virus tertentu (“krisis aplastik”). Ketika keempat gen alfa-globin dihapus, tidak ada hemoglobin normal yang diproduksi dan janin yang terkena akan lahir mati (*hydrops fetalis*). Pada hidrops fetalis, satu-satunya spesies hemoglobin yang dibuat adalah gamma dan disebut hemoglobin Bart (gamma4).

**Beta-thalassemia** terutama mempengaruhi orang-orang asal Mediterania (Italia, Yunani) dan pada tingkat lebih rendah orang Asia dan kulit hitam (Tabel 13-5). Pasien homozigot untuk beta-thalassemia (beta<sup>0</sup>/beta<sup>0</sup> atau beberapa dengan beta<sup>+</sup>/beta<sup>+</sup>) memiliki **beta-thalassemia mayor** (anemia Cooley). Anak-anak yang terkena adalah normal saat lahir, tetapi setelah 6 bulan,

ketika sintesis hemoglobin beralih dari hemoglobin F ke hemoglobin A, timbul anemia berat yang memerlukan transfusi. Banyak masalah klinis terjadi, termasuk pertumbuhan terhambat, kelainan bentuk tulang (struktur wajah abnormal, patah tulang patologis), hepatosplenomegali, penyakit kuning (karena batu empedu, sirosis terkait hepatitis, atau keduanya), dan trombofilia. Perjalanan klinis dimodifikasi secara signifikan oleh terapi transfusi, tetapi kelebihan zat besi transfusi (hemosiderosis) menghasilkan gambaran klinis yang mirip dengan hemokromatosis, dengan gagal jantung, aritmia jantung, sirosis, endokrinopati, dan pseudoxanthoma elasticum (kalsifikasi dan fragmentasi serat elastis dari kulit, retina, dan sistem kardiovaskular), biasanya setelah lebih dari 100 unit sel darah merah ditransfusikan. Kelebihan zat besi terjadi karena tubuh manusia tidak memiliki mekanisme ekskresi zat besi yang aktif. Sebelum penerapan transplantasi sel induk alogenetik dan pengembangan bentuk kelasi besi yang lebih efektif, kematian akibat kelebihan zat besi biasanya terjadi antara usia 20 dan 30 tahun.

Pasien homozigot untuk bentuk beta-thalassemia yang lebih ringan ( $\beta^{+}/\beta^{+}$ , tetapi memungkinkan tingkat sintesis beta-globin yang lebih tinggi) memiliki **beta-thalassemia intermedia**. Pasien-pasien ini menderita anemia hemolitik kronis tetapi tidak memerlukan transfusi kecuali di bawah periode stres atau selama krisis aplastik. Mereka juga dapat mengembangkan kelebihan zat besi karena transfusi periodik. Mereka bertahan hidup sampai dewasa tetapi dengan hepatosplenomegali dan kelainan bentuk tulang. Pasien heterozigot untuk beta-thalassemia ( $\beta/\beta^0$  atau  $\beta/\beta^{+}$ ) memiliki **beta-thalassemia minor** dan anemia mikrositik yang tidak signifikan secara klinis.

Diagnosis prenatal tersedia, dan konseling genetik harus ditawarkan dan kesempatan untuk diagnosis prenatal didiskusikan.

## B. Temuan Laboratorium

**1. Sifat thalassemia alfa**—Pasien ini mengalami anemia ringan atau tidak sama sekali, dengan hematokrit antara 28% dan 40%. MCV sangat rendah (60-75 fL) meskipun anemia sedang, dan jumlah darah merah normal atau



meningkat. Apusan darah tepi menunjukkan mikrosit, hipokromia, sel target sesekali, dan akantosit (sel dengan proyeksi berduri spasi tidak teratur). Hitung retikulosit dan parameter besi normal. Elektroforesis hemoglobin normal. Sifat alpha-thalassemia biasanya didiagnosis dengan eksklusi. Pengujian genetik untuk menunjukkan penghapusan gen alfa-globin tersedia.

**2. Penyakit hemoglobin H**—Pasien ini memiliki anemia yang lebih nyata, dengan hematokrit antara 22% dan 32%. MCV sangat rendah (60-70 fL) dan apusan darah tepi sangat abnormal, dengan hipokromia, mikrositosis, sel target, dan poikilositosis. Jumlah retikulosit meningkat dan jumlah sel darah merah normal atau meningkat. Elektroforesis hemoglobin akan menunjukkan hemoglobin yang bermigrasi cepat (hemoglobin H), yang terdiri dari 10–40% hemoglobin. Apusan darah tepi dapat diwarnai dengan pewarna supravital untuk menunjukkan adanya hemoglobin H.

**3. Beta-thalassemia minor**—Pasien ini mengalami anemia ringan dengan hematokrit antara 28% dan 40%.

MCV berkisar dari 55 fL hingga 75 fL, dan jumlah sel darah merah normal atau meningkat. Jumlah retikulosit normal atau sedikit meningkat. Apusan darah tepi agak abnormal, dengan hipokromia, mikrositosis, dan sel target. Berbeda dengan alpha-thalassemia, basophilic stippling hadir. Elektroforesis hemoglobin menunjukkan peningkatan hemoglobin A2 sampai 4-8% dan kadang-kadang peningkatan hemoglobin F sampai 1-5%.

**4. Beta-thalassemia intermedia**—Pasien ini mengalami anemia sedang dengan hematokrit antara 17% dan 33%. MCV berkisar dari 55 fL hingga 75 fL, dan jumlah sel darah merah normal atau meningkat. Jumlah retikulosit meningkat. Apusan darah tepi abnormal dengan hipokromia, mikrositosis, basofilik stippling, dan sel target. Elektroforesis hemoglobin menunjukkan hingga 30% hemoglobin A, peningkatan hemoglobin A2 hingga 10%, dan peningkatan hemoglobin F dari 6% menjadi 10%.

**5. Beta-thalassemia mayor**—Pasien ini mengalami anemia berat, dan tanpa transfusi hematokrit bisa turun

hingga kurang dari 10%. Apusan darah tepi aneh, menunjukkan poikilositosis parah, hipokromia, mikrositosis, sel target, basofilik stippling, dan sel darah merah berinti. Sedikit atau tidak ada hemoglobin A. Jumlah hemoglobin A2 yang bervariasi terlihat, dan yang dominan hemoglobin yang ada adalah hemoglobin F.

### Diagnosis Banding

Bentuk ringan dari thalassemia harus dibedakan dari defisiensi besi. Dibandingkan dengan anemia defisiensi besi, pasien dengan thalassemia memiliki MCV yang lebih rendah, jumlah sel darah merah normal atau meningkat (bukan rendah), apusan darah tepi yang lebih abnormal pada tingkat anemia sedang, dan biasanya retikulositosis. Pemeriksaan besi normal atau saturasi transferin atau feritin (atau keduanya) ditinggikan. Bentuk thalassemia yang parah dapat dikacaukan dengan hemoglobinopati lainnya. Diagnosis beta-thalassemia dibuat oleh temuan di atas dan elektroforesis hemoglobin menunjukkan peningkatan kadar hemoglobin A2 dan F (asalkan pasien penuh zat besi), atau beta-gen pengurutan. Diagnosis thalassemia alfa dibuat dengan eksklusi karena tidak ada

perubahan dalam proporsi spesies hemoglobin dewasa normal atau dikonfirmasi oleh studi penghapusan gen alfa. Satu-satunya anemia mikrositik lainnya dengan jumlah sel darah merah normal atau meningkat adalah defisiensi besi pada pasien polisitemia vera.

### Tatalaksana

Pasien dengan thalassemia ringan (alpha-thalassemia trait atau beta-thalassemia minor) tidak memerlukan pengobatan dan harus diidentifikasi sehingga mereka tidak akan mengalami evaluasi dan pengobatan berulang untuk defisiensi besi. Pasien dengan penyakit hemoglobin H harus mengonsumsi suplemen asam folat (1 mg/hari per oral) dan menghindari obat besi dan obat oksidatif seperti sulfonamid. Pasien dengan thalassemia berat dipertahankan pada jadwal transfusi yang teratur (sebagian untuk menekan eritropoiesis endogen dan oleh karena itu ekspansi sumsum tulang) dan menerima suplementasi asam folat. Splenektomi dilakukan jika hipersplenisme menyebabkan peningkatan kebutuhan transfusi yang nyata atau gejala refrakter. Pasien dengan kebutuhan transfusi reguler harus diobati dengan kelasi

besi (oral atau parenteral) untuk mencegah atau menunda kerusakan organ yang membatasi hidup akibat kelebihan zat besi.

Transplantasi sel induk alogenik adalah pengobatan pilihan untuk beta-thalassemia mayor dan satu-satunya obat yang tersedia. Anak-anak yang belum mengalami kerusakan organ akibat kelebihan zat besi dapat melakukannya dengan baik, dengan kelangsungan hidup jangka panjang pada lebih dari 80% kasus. Terapi gen autologus menunjukkan harapan untuk thalassemia mayor.

### Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan thalassemia intermedia atau mayor harus dirujuk ke ahli hematologi. Setiap pasien dengan anemia mikrositik yang tidak dapat dijelaskan harus dirujuk untuk membantu menegakkan diagnosis. Pasien dengan thalassemia minor atau intermedia harus ditawarkan konseling genetik karena keturunan dari pasangan thalassemia beresiko untuk mewarisi thalassemia mayor.

- Cappellini MD et al. New therapeutic targets in transfusion-dependent and - independent thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):278–83. [PMID: 29222267]
- Porter J. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):361–70. [PMID: 30504333]
- Srivastava A et al. Cure for thalassemia major—from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):214–23. [PMID: 27909215]
- Taher AT et al. Thalassaemia. *Lancet*. 2018 Jan13;391(10116):155–67. [PMID: 28774421]
- Thompson AA et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ - thalassemia. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1479–93. [PMID: 29669226]

## DEFISIENSI VITAMIN B12

### ESSENSIAL

- Anemia makrositik.
- Apusan darah megaloblastik (makro-ovalosit dan neutrofil hipersegmentasi).
- Kadar vitamin B12 serum rendah.

### Gambaran Umum

Vitamin B12 milik keluarga cobalamins dan berfungsi sebagai kofaktor untuk dua reaksi penting pada manusia.

Sebagai methylcobalamin, ini adalah kofaktor untuk metionin sintetase dalam konversi homosistein menjadi metionin, dan sebagai adenosilkobalamin untuk konversi metilmalonil-koenzim A (CoA) menjadi suksinil-KoA. Vitamin B12 berasal dari makanan dan ada di semua makanan asal hewan. Penyerapan harian vitamin B12 adalah 5 mcg.

Hati mengandung 2-5 mg vitamin B12 yang disimpan. Karena penggunaan harian adalah 3-5 mcg, tubuh biasanya memiliki simpanan vitamin B12 yang cukup sehingga dibutuhkan lebih dari 3 tahun untuk terjadi defisiensi vitamin B12 jika semua asupan atau penyerapan segera dihentikan.

Karena vitamin B12 hadir dalam makanan yang berasal dari hewan, vitamin B12 dari makanan defisiensi sangat jarang tetapi terlihat pada vegan—vegetarian ketat yang menghindari semua produk susu, daging, dan ikan (Tabel 13-6). Anemia pernisiiosa adalah penyakit autoimun dimana autoantibodi menghancurkan sel parietal lambung (yang menghasilkan faktor intrinsik) dan menyebabkan gastritis atrofi atau mengikat dan menetralkan faktor intrinsik, atau keduanya. Operasi perut

dapat menyebabkan kekurangan vitamin B12 dalam beberapa cara. Gastrektomi akan menghilangkan tempat produksi faktor intrinsik; sindrom blind loop akan menyebabkan persaingan untuk vitamin B12 oleh pertumbuhan berlebih bakteri di lumen usus; dan reseksi bedah ileum akan menghilangkan tempat penyerapan vitamin B12. Penyebab langka vitamin Defisiensi B12 meliputi infeksi cacing pita ikan (*Diphyllobothrium latum*), dimana parasit menggunakan vitamin B12 luminal; insufisiensi pankreas (dengan kegagalan untuk menonaktifkan protein pengikat cobalamin yang bersaing [faktor R]); penyakit Crohn yang parah, menyebabkan kerusakan ileum yang cukup untuk merusak vitamin B12 penyerapan; dan mungkin penggunaan penghambat pompa proton yang berkepanjangan.

Tabel 13–6. Penyebab kekurangan vitamin B12.

Kekurangan asupan
Penurunan produksi atau penyerapan faktor intrinsik
Anemia pernisiiosa (autoimun)
Gastrektomi
Infeksi <i>Helicobacter pylori</i>
Kompetisi untuk vitamin B12 di usus
Sindrom <i>blind loop</i>
Cacing pita ikan (jarang)



Insufisiensi pankreas Inhibitor pompa proton Penurunan penyerapan ileum vitamin B12 Reseksi bedah penyakit Crohn Defisiensi transcobalamin II (jarang)
---

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Kekurangan vitamin B12 menyebabkan anemia sedang sampai berat dengan onset lambat; pasien mungkin memiliki beberapa gejala relatif terhadap tingkat anemia. Dalam kasus lanjut, anemia mungkin parah, dengan hematokrit serendah 10-15%, dan dapat disertai dengan leukopenia dan trombositopenia. Defisiensi juga menghasilkan perubahan pada sel mukosa, menyebabkan glositis, serta gangguan gastrointestinal lainnya yang tidak jelas seperti anoreksia dan diare. Vitamin B12 defisiensi juga menyebabkan sindrom neurologis yang kompleks. Saraf perifer biasanya terpengaruh terlebih dahulu, dan pasien awalnya mengeluh parestesia. Ketika kolumna posterior medula spinalis menjadi terganggu, pasien mengeluhkan kesulitan dengan keseimbangan atau proprioseptif, atau keduanya. Pada kasus yang lebih

lanjut, fungsi serebral dapat berubah juga, dan kadang-kadang demensia dan kelainan neuropsikiatri lainnya mungkin ada. Sangat penting untuk mengenali bahwa manifestasi nonhematologis dari defisiensi vitamin B12 dapat bermanifestasi meskipun hitung darah lengkap benar-benar normal.

Pasien biasanya pucat dan mungkin sedikit ikterik atau pucat. Biasanya nanti dalam perjalanan penyakit, pemeriksaan neurologis dapat mengungkapkan penurunan getaran dan rasa posisi atau gangguan memori (atau keduanya).

## B. Temuan Laboratorium

Diagnosis defisiensi vitamin B12 dibuat dengan menemukan tingkat serum vitamin B12 (cobalamin) yang rendah. Sedangkan kadar vitamin B12 normal lebih besar dari 210 pg/mL (155 pmol/L), sebagian besar pasien dengan defisiensi vitamin B12 yang nyata memiliki kadar serum kurang dari 170 pg/mL (126 pmol/L), dengan pasien bergejala biasanya memiliki kadar kurang dari 100 pg/mL (74 pmol/L). Diagnosis defisiensi vitamin B12 pada nilai normal rendah atau rendah (tingkat 170-210

pg/mL [126-155 pmol/L]) paling baik dikonfirmasi dengan menemukan peningkatan kadar asam metilmalonat serum (lebih besar dari 1000 nmol/L) atau homosistein. Sebagai catatan, peningkatan kadar asam methylmalonic serum dapat disebabkan oleh penyakit ginjal.

Anemia defisiensi vitamin B12 biasanya sedang sampai berat dengan MCV cukup tinggi (110-140 fL). Namun, adalah mungkin untuk memiliki vitamin B12 defisiensi dengan MCV normal akibat thalasemia atau defisiensi zat besi; dalam kasus lain, alasannya tidak jelas. Pasien dengan gejala dan tanda neurologis yang menunjukkan kemungkinan kekurangan vitamin B12 harus dievaluasi untuk itu defisiensi meskipun MCV normal atau tidak adanya anemia. Dalam kasus yang khas, apusan darah tepi bersifat megaloblastik, didefinisikan sebagai sel darah merah yang tampak sebagai makroovalosit, (walaupun biasanya ada perubahan bentuk lain) dan neutrofil yang mengalami hipersegmentasi (enam [atau lebih besar] lobus neutrofil atau lobus neutrofil rata-rata dihitung lebih besar dari empat). Jumlah retikulosit berkurang. Karena kekurangan vitamin B12 dapat

mempengaruhi semua garis sel hematopoietik, sel darah putih jumlah sel darah dan jumlah trombosit berkurang pada kasus yang parah.

Kelainan laboratorium lainnya termasuk peningkatan serum laktat dehidrogenase (LD) dan sedikit peningkatan bilirubin tidak langsung. Kedua temuan ini mencerminkan destruksi intramedullary dari perkembangan sel eritroid abnormal.

Morfologi sumsum tulang secara khas abnormal. Hiperplasia eritroid yang ditandai hadir sebagai respons terhadap produksi sel darah merah yang rusak (eritropoiesis tidak efektif). Perubahan megaloblastik pada seri eritroid mencakup ukuran sel yang besar secara abnormal dan pematangan nukleus dan sitoplasma yang tidak sinkron—yaitu, pematangan sitoplasma berlanjut sementara gangguan sintesis DNA menyebabkan perkembangan inti yang terhambat. Dalam seri myeloid, pita raksasa dan meta-myelocytes secara khas terlihat.

### Diagnosis Banding

Defisiensi vitamin B12 harus dibedakan dari defisiensi asam folat, penyebab umum lainnya dari anemia

megaloblastik, di mana asam folat sel darah merah rendah sementara kadar vitamin B12 normal. Temuan sumsum tulang dari Kekurangan vitamin B12 terkadang disalahartikan sebagai sindrom myelodysplastic (MDS) atau bahkan leukemia eritrositik akut. Perbedaan antara vitamin B12 defisiensi dan myelodysplasia didasarkan pada morfologi karakteristik dan vitamin B12 rendah dan kadar asam methylmalonic tinggi.

#### Tatalaksana

Awalnya, pasien dengan defisiensi vitamin B12 biasanya diobati dengan parenteral terapi. Suntikan intramuskular atau subkutan 100-1000 mcg vitamin B12 cukup untuk setiap dosis (dengan dosis yang lebih tinggi yang direkomendasikan pada awalnya). Penggantian biasanya diberikan setiap hari selama minggu pertama, mingguan untuk bulan berikutnya, dan kemudian bulanan seumur hidup. Kekurangan vitamin akan berulang jika pasien menghentikan terapi mereka. Methylcobalamin oral atau sublingual (1 mg/hari) dapat digunakan sebagai pengganti terapi parenteral setelah koreksi awal defisiensi telah terjadi. Penggantian oral atau sublingual efektif, bahkan

pada anemia pernisiiosa, karena sekitar 1% dari dosis diserap di usus melalui difusi pasif tanpa adanya transpor aktif. Ini harus dilanjutkan tanpa batas waktu dan kadar vitamin B12 serum harus dipantau untuk memastikan penggantian yang memadai. Untuk pasien dengan gejala neurologis yang disebabkan oleh defisiensi vitamin B12, terapi vitamin B12 parenteral jangka panjang dianjurkan, meskipun keunggulannya dibandingkan terapi vitamin B12 oral belum terbukti secara meyakinkan. Karena beberapa pasien bersamaan dengan defisiensi asam folat dari atrofi mukosa usus, penggantian asam folat simultan (1 mg setiap hari) disarankan untuk beberapa bulan pertama penggantian vitamin B12.

Pasien merespon terapi dengan perbaikan segera dalam rasa kesejahteraan mereka. Hipokalemia dapat mempersulit beberapa hari pertama terapi, terutama jika anemianya parah. Retikulositosis cepat terjadi dalam 5-7 hari, dan gambaran hematologi menjadi normal dalam 2 bulan. Gejala dan tanda sistem saraf pusat berpotensi reversibel jika sudah ada kurang dari 6 bulan. Transfusi sel darah merah jarang diperlukan meskipun anemia berat, tetapi bila diberikan, diuretik juga dianjurkan untuk

menghindari gagal jantung karena anemia ini berkembang perlahan dan volume plasma meningkat pada saat diagnosis.

Kapan Harus Merujuk?

Rujukan ke ahli hematologi biasanya tidak diperlukan.

Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2603–11. [PMID: 28360040]

Wolffenbuttel BHR et al. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 May 27;3(2):200–14. [PMID: 31193945]

## DEFISIENSI ASAM FOLAT

### ESSENSIAL

- Anemia makrositik.
- Apusan darah megaloblastik (makro-ovalosit dan neutrofil hipersegmentasi).
- Penurunan kadar asam folat dalam sel darah merah atau serum.
- Kadar vitamin B12 serum normal.

Gambaran Umum

"Asam folat" adalah istilah yang biasa digunakan untuk asam pteroylmonoglutamic. Asam folat hadir di sebagian

besar buah dan sayuran (terutama buah jeruk dan sayuran berdaun hijau). Persyaratan diet harian adalah 50-100 mcg. Total simpanan asam folat dalam tubuh adalah sekitar 5 mg, cukup untuk memenuhi kebutuhan selama 2-3 bulan.

Penyebab paling umum dari defisiensi asam folat adalah asupan makanan yang tidak memadai (Tabel 13-7). Pasien alkoholik atau anoreksia, orang yang tidak makan buah dan sayuran segar, dan mereka yang memasak makanannya terlalu lama adalah kandidat untuk kekurangan asam folat. Penurunan absorpsi asam folat jarang terlihat, karena absorpsi terjadi dari seluruh saluran cerna. Namun, obat-obatan seperti fenitoin, trimetoprim-sulfametoksazol, atau sulfasalazin dapat mengganggu penyerapannya. Penyerapan asam folat buruk pada beberapa pasien dengan vitamin B12 defisiensi karena atrofi mukosa gastrointestinal. Kebutuhan asam folat meningkat pada kehamilan, anemia hemolitik, dan penyakit kulit eksfoliatif, dan dalam kasus ini peningkatan kebutuhan (5-10 kali normal) mungkin tidak dapat dipenuhi oleh diet normal.



Tabel 13–7. Penyebab kekurangan asam folat.

Kurang asupan
Penyerapan menurun
Penyakit celiac
Obat-obatan: fenitoin, sulfasalazine, trimetoprim-sulfametoksazol
Kekurangan vitamin B12 bersamaan
Peningkatan kebutuhan
Anemia hemolitik kronis
Kehamilan
Penyakit kulit eksfoliatif
Kelebihan kehilangan: hemodialisis
Penghambatan reduksi menjadi bentuk aktif
Metotreksat

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Gambaran klinis mirip dengan defisiensi vitamin B12. Namun, defisiensi asam folat terisolasi tidak mengakibatkan kelainan neurologis.

### B. Temuan Laboratorium

Anemia megaloblastik identik dengan anemia akibat vitamin B12 kekurangan. Tingkat asam folat sel darah merah di bawah 150 ng/mL (340 nmol/L) adalah diagnostik defisiensi asam folat. Apakah akan memesan serum atau tingkat folat sel darah merah tetap tidak pasti karena hanya ada sedikit, jika ada, data untuk mendukung

satu tes di atas yang lain. Biasanya kadar vitamin B12 serum normal, dan seharusnya selalu diukur ketika defisiensi asam folat dicurigai. Dalam beberapa kasus, defisiensi asam folat merupakan konsekuensi dari megaloblastosis mukosa gastrointestinal dari defisiensi vitamin B12.

### Diagnosis Banding

Anemia megaloblastik akibat defisiensi asam folat harus dibedakan dari defisiensi vitamin B12 dengan menemukan kadar vitamin B12 yang normal dan kadar asam folat yang rendah. Penurunan sel darah merah (atau serum) kadar asam folat. Pasien alkoholik, yang sering mengalami defisiensi nutrisi, mungkin juga mengalami anemia penyakit hati. Anemia murni penyakit hati menyebabkan anemia makrositik tetapi tidak menyebabkan perubahan morfologi megaloblastik dalam darah tepi; sebaliknya, sel target hadir. Hipotiroidisme berhubungan dengan makrositosis ringan dan juga dengan anemia pernisiiosa.

### Tatalaksana

Defisiensi asam folat diobati dengan asam folat oral harian (1 mg). Responnya mirip dengan yang terlihat pada pengobatan defisiensi vitamin B12, dengan perbaikan dan rasa sejahtera, retikulositosis dalam 5-7 hari, dan koreksi total kelainan hematologi dalam 2 bulan. Dosis besar asam folat dapat menghasilkan respon hematologi pada kasus defisiensi vitamin B12, tetapi memungkinkan kerusakan neurologis berkembang; karenanya, mendapatkan kadar vitamin B12 serum dalam dugaan defisiensi asam folat adalah yang terpenting.

Kapan Harus Merujuk?

Rujukan ke ahli hematologi biasanya tidak diperlukan.

MM et al. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017 Feb 23;129(8):940–9. [PMID: 28034892]

Green R et al. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):297–317. [PMID: 28189172]

Sobczyńska-Malefora A et al. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol*. 2018 Nov;71(11):949–56. [PMID: 30228213]

## **ANEMIA HEMOLITIK**

Anemia hemolitik adalah sekelompok gangguan di mana kelangsungan hidup sel darah merah berkurang, baik secara episodik maupun terus menerus. Sumsum tulang memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi eritroid hingga delapan kali lipat sebagai respons terhadap berkurangnya kelangsungan hidup sel darah merah, sehingga anemia hanya akan muncul jika kemampuan sumsum tulang untuk mengkompensasinya terlampaui. Ini akan terjadi ketika kelangsungan hidup sel darah merah sangat pendek atau ketika kemampuan sumsum tulang untuk mengkompensasi terganggu.

Gangguan hemolitik umumnya diklasifikasikan menurut apakah defek itu intrinsik pada sel darah merah atau karena beberapa faktor eksternal (Tabel 13-8). Cacat intrinsik telah dijelaskan di semua komponen sel darah merah, termasuk membran, sistem enzim, dan hemoglobin; sebagian besar kelainan ini bersifat herediter. Anemia hemolitik karena faktor eksternal adalah anemia hemolitik imun dan mikroangiopati dan infeksi sel darah merah.

Tabel 13–8. Klasifikasi anemia hemolitik.

**Intrinsik**

Defek membran: sferositosis herediter, eliptositosis herediter, hemoglobinuria nokturnal paroksismal

Defek glikolitik: defisiensi piruvat kinase, hipofosfatemia berat

Kerentanan oksidasi: defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase, methemoglobinemia

Hemoglobinopati: sindrom sel sabit, thalasemia, hemoglobin tidak stabil, methemoglobinemia

**Ekstrinsik**

Kekebalan: autoimun, penyakit limfoproliferatif, obat-induced, idiopatik

Mikroangiopati: purpura trombositopenik trombotik, sindrom hemolitik-uremik, koagulasi intravaskular diseminata, hemolisis katup, adenokarsinoma metastatik, vaskulitis, kelebihan tembaga

Infeksi: Plasmodium, Clostridium, Borrelia

Hypersplenism

Luka bakar

Gambaran laboratorium tertentu umum untuk semua anemia hemolitik. Haptoglobin, protein plasma normal yang mengikat dan membersihkan hemoglobin bebas yang dilepaskan ke dalam plasma, mungkin tertekan pada gangguan hemolitik. Namun, tingkat haptoglobin dipengaruhi oleh banyak faktor dan tidak selalu merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk hemolisis, terutama pada penyakit hati stadium akhir (tempat sintesisnya). Ketika hemolisis intravaskular terjadi, hemoglobinemia sementara terjadi. Hemoglobin

disaring melalui glomerulus ginjal dan biasanya diserap kembali oleh sel tubulus. Hemoglobinuria hanya akan muncul jika kapasitas reabsorpsi hemoglobin oleh sel tubulus ginjal terlampaui. Dengan tidak adanya hemoglobinuria, bukti untuk hemolisis intravaskular sebelumnya adalah adanya hemosiderin dalam sel-sel tubulus ginjal (hemosiderin urin positif). Dengan hemolisis intravaskular yang parah, hemoglobinemia dan methemalbuminemia mungkin ada. Hemolisis meningkatkan bilirubin indirek, dan bilirubin total dapat meningkat hingga 4 mg/dL (68  $\mu$ mol/L) atau lebih. Kadar bilirubin yang lebih tinggi dari ini dapat mengindikasikan beberapa derajat disfungsi hati. Kadar serum LD sangat meningkat pada kasus hemolisis mikroangiopati (purpura trombositopenik trombotik, sindrom hemolitik-uremik) dan dapat meningkat pada anemia hemolitik lainnya.

## **HEMOGLOBINURIA**

## **NOCTURNAL**

## **PAROXYSMAL**

### **ESSENSIAL**

- Hemoglobinuria episodik.

- 
- Trombosis sering terjadi.
  - Tersangka dalam kasus anemia hemolitik yang membingungkan dengan atau tanpa pansitopenia.
  - Flow cytometry menunjukkan defisiensi CD55 dan CD59.
- 

### Gambaran Umum

*Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* (PNH) adalah kelainan sel punca hematopoietik klonal didapat yang langka yang mengakibatkan sensitivitas abnormal membran sel darah merah terhadap lisis oleh komplemen dan karenanya hemolisis. Hemoglobin bebas dilepaskan ke dalam darah yang mengais oksida nitrat dan meningkatkan kejang esofagus, disfungsi ereksi pria, kerusakan ginjal, dan trombosis. Pasien dengan PNH yang signifikan hidup sekitar 10-15 tahun setelah diagnosis; trombosis adalah penyebab utama kematian.

Temuan Klinis A. Gejala dan Tanda Secara klasik, pasien melaporkan hemoglobinuria episodik yang mengakibatkan urin berwarna coklat kemerahan. Hemoglobinuria paling sering terlihat pada urin pagi pertama karena penurunan pH darah saat tidur (hipoventilasi) yang memfasilitasi hemolisis ini. Selain

anemia, pasien ini rentan terhadap trombosis, terutama di dalam vena mesenterika dan hepatic, vena sistem saraf pusat (vena sagital), dan pembuluh kulit (dengan pembentukan nodul yang menyakitkan). Karena ini adalah kelainan sel induk hematopoietik, PNH dapat muncul secara de novo atau timbul dalam keadaan anemia aplastik atau myelodysplasia dengan kemungkinan perkembangan menjadi leukemia myeloid akut (AML). Adalah umum bahwa pasien dengan anemia aplastik idiopatik memiliki klon PNH kecil (kurang dari 2%) pada analisis darah atau sumsum tulang; ini seharusnya tidak dianggap sebagai PNH sejati, terutama tanpa adanya retikulositosis atau trombosis.

## B. Temuan Laboratorium

Anemia memiliki tingkat keparahan dan frekuensi yang bervariasi, sehingga retikulositosis mungkin ada atau tidak pada waktu tertentu. Kelainan pada apusan darah tidak terdiagnosis tetapi dapat mencakup makro-ovalosit dan polikromasia. Karena hemolisis episodik terutama intravaskular, hemosiderin urin adalah tes yang berguna. LD serum secara khas meningkat. Defisiensi besi sering



terjadi, berhubungan dengan kehilangan besi kronis dari hemoglobinuria.

Jumlah sel darah putih dan jumlah trombosit dapat menurun dan selalu menurun pada keadaan anemia aplastik. Tes skrining terbaik adalah flow cytometry eritrosit darah, granulosit, atau monosit untuk menunjukkan defisiensi CD55 dan CD59. Proporsi eritrosit yang kekurangan protein ini mungkin rendah karena penghancuran berkelanjutan dari eritrosit yang terkena. Uji FLAER (proaerolysin berlabel fluorescein) dengan flow cytometry lebih sensitif. Morfologi sumsum tulang bervariasi dan dapat menunjukkan hipoplasia umum atau hiperplasia eritroid atau keduanya. Kariotipe sumsum tulang mungkin normal atau menunjukkan kelainan klonal.

#### Tatalaksana

Banyak pasien dengan PNH memiliki penyakit ringan yang tidak memerlukan intervensi. Dalam kasus yang parah dan pada kasus yang terjadi dalam pengaturan myelodysplasia atau anemia aplastik sebelumnya, transplantasi sel induk hematopoietik alogenik dapat

terbukti menyembuhkan. Pada pasien dengan hemolisis berat (biasanya membutuhkan transfusi sel darah merah) atau trombosis (atau keduanya), pengobatan dengan eculizumab diperlukan. Eculizumab adalah antibodi monoklonal manusiawi terhadap protein komplemen C5 yang diberikan setiap 2 minggu. Pengikatan eculizumab ke C5 mencegah pembelahannya sehingga kompleks serangan membran tidak dapat berkumpul. Eculizumab meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi hemolisis, kebutuhan transfusi, kelelahan, dan risiko trombosis. Eculizumab meningkatkan risiko infeksi *Neisseria meningitidis*; pasien yang menerima antibodi harus menjalani vaksinasi meningokokus (termasuk vaksin untuk serogrup B) dan mengambil penisilin oral (atau setara) profilaksis meningokokus. Ravulizumab adalah versi eculizumab yang bekerja lebih lama dan diberikan setiap 8 minggu. Penggantian besi diindikasikan untuk pengobatan defisiensi besi bila ada, yang dapat memperbaiki anemia sementara juga menyebabkan peningkatan hemolisis sementara. Untuk alasan yang tidak jelas, kortikosteroid efektif dalam menurunkan hemolisis. Kapan Harus Merujuk? Sebagian besar pasien

dengan PNH harus berada di bawah perawatan ahli hematologi.

Devos T et al. Diagnosis and management of PNH: review and recommendations from a Belgian expert panel. Eur J Haematol. 2018 Dec;101(6):737–49. [PMID: 30171728]

Patriquin CJ et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019 Jan;102(1):36–52. [PMID: 30242915]

## DEFISIENSI GLUKOSA-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE

### ESSENSIAL

- Gangguan resesif terkait-X terlihat umum pada pria kulit hitam Amerika.
- Hemolisis episodik sebagai respons terhadap obat oksidan atau infeksi.
- *Bite cells* dan *blister cells* pada apusan darah tepi.
- Penurunan kadar glukosa-6-fosfat dehidrogenase antara episode hemolitik.

### Gambaran Umum

Defisiensi Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) merupakan defek enzim herediter yang menyebabkan

anemia hemolitik episodik karena penurunan kemampuan sel darah merah untuk menghadapi stres oksidatif. Kekurangan G6PD menyebabkan kelebihan glutathione teroksidasi (karenanya, tingkat glutathione tereduksi yang tidak memadai) yang memaksa hemoglobin untuk mengubah sifat dan membentuk endapan yang disebut badan Heinz. Badan Heinz menyebabkan kerusakan membran sel darah merah, yang mengarah ke prematur pembuangan sel darah merah ini oleh sel retikuloendotelial di dalam limpa (yaitu, hemolisis ekstravaskular).

Banyak isoenzim G6PD telah dijelaskan. Isoenzim yang biasa ditemukan pada orang kulit hitam Amerika disebut G6PD-A dan yang ditemukan pada orang kulit putih disebut G6PD-B, keduanya memiliki fungsi dan stabilitas normal dan oleh karena itu tidak ada anemia hemolitik. Sepuluh sampai 15 persen orang kulit hitam Amerika memiliki isoenzim varian G6PD yang ditunjuk A-, di mana ada pengurangan aktivitas enzim normal dan pengurangan stabilitasnya. Aktivitas isoenzim A menurun dengan cepat seiring usia sel darah merah melewati 40 hari, sebuah fakta yang menjelaskan temuan klinis pada

gangguan ini. Lebih dari 150 varian isoenzim G6PD telah dijelaskan, termasuk beberapa varian Mediterania, Yahudi Ashkenazi, dan Asia dengan aktivitas enzim yang sangat rendah, hemolisis episodik, dan eksaserbasi karena zat pengoksidasi termasuk kacang fava. Pasien dengan defisiensi G6PD tampaknya terlindungi dari infeksi parasit malaria, memiliki lebih sedikit penyakit arteri koroner, dan mungkin memiliki lebih sedikit kanker dan lebih panjang umur.

### Temuan Klinis

Defisiensi G6PD adalah kelainan terkait-X yang mempengaruhi 10-15% pria kulit hitam hemizigot Amerika dan homozigot wanita langka. Pembawa wanita jarang terpengaruh—hanya jika persentase sel yang memproduksi enzim normal dalam jumlah yang luar biasa tinggi menjadi tidak aktif X.

#### A. Gejala dan Tanda

Pasien biasanya sehat, tanpa anemia hemolitik kronis atau splenomegali. Hemolisis terjadi secara episodik sebagai akibat dari stres oksidatif pada sel darah merah, yang

dihasilkan baik oleh infeksi atau paparan obat tertentu. Obat-obatan yang memulai hemolisis yang harus dihindari termasuk dapson, metilen biru, fenazopyridine, primakuin, rasburicase, toluidine blue, nitrofurantoin, trimetoprim/sulfametoksazol, sulfadiazin, peglotikase, dan kuinolon. Obat lain, seperti klorokuin, kina, aspirin dosis tinggi, dan isoniazid, telah terlibat tetapi kurang pasti sebagai pelanggar karena sering diberikan selama infeksi. Bahkan dengan penggunaan obat penyebab secara terus menerus, episode hemolitik dapat sembuh sendiri karena sel darah merah yang lebih tua (dengan aktivitas enzim rendah) dikeluarkan dan diganti dengan populasi sel darah merah muda (retikulosit) dengan tingkat fungsional G6PD yang memadai. Defisiensi G6PD yang parah (seperti pada varian Mediterania) dapat menyebabkan anemia hemolitik kronis.

## B. Temuan Laboratorium

Antara episode hemolitik, darah normal. Selama episode hemolisis, hemoglobin jarang turun di bawah 8 g/dL (80 g/L), dan terjadi retikulositosis dan peningkatan bilirubin indirek serum. Apusan sel darah tepi sering

mengungkapkan sejumlah kecil sel "*bite*"—sel yang tampaknya telah digigit dari tepinya, atau sel "*blister*". Hal ini menunjukkan pitting dari agregat membran hemoglobin yang diendapkan (yaitu, badan Heinz) oleh makrofag limpa. Badan Heinz dapat ditunjukkan dengan pewarnaan apusan darah tepi dengan cresyl violet; mereka tidak terlihat pada apusan darah bernoda Wright-Giemsa biasa. Pemeriksaan enzim spesifik untuk G6PD menunjukkan kadar yang rendah tetapi mungkin salah normal jika dilakukan selama atau segera setelah episode hemolitik selama periode retikulositosis. Dalam kasus ini, uji enzim harus diulang beberapa minggu setelah hemolisis teratasi. Dalam kasus defisiensi G6PD yang parah, kadar enzim selalu rendah.

#### Tatalaksana

Tidak ada pengobatan yang diperlukan kecuali untuk menghindari obat oksidan yang diketahui.

Belfield KD et al. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Feb 1;75(3):97–104. [PMID: 29305344]

Georgakouli K et al. Exercise in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: harmful or harmless? A narrative review. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 4;2019:8060193. [PMID: 31089417]

## ANEMIA SEL SABIT & SINDROM TERKAIT

### ESSENSIAL

- Episode nyeri berulang.
- Riwayat keluarga positif dan riwayat anemia hemolitik seumur hidup.
- Sel sabit ireversibel pada apusan darah tepi.
- Hemoglobin S adalah hemoglobin utama yang terlihat pada elektroforesis.

### Gambaran Umum

**Anemia sel sabit** adalah gangguan resesif autosomal di mana hemoglobin abnormal menyebabkan anemia hemolitik kronis dengan berbagai konsekuensi klinis. Perubahan basa DNA tunggal menyebabkan substitusi asam amino valin untuk glutamat di posisi keenam pada rantai beta-globin. Rantai beta abnormal disebut beta dan tetramer alfa-2betas-2 disebut hemoglobin S. Hemoglobin S tidak stabil dan berpolimerisasi dalam pengaturan berbagai stres, termasuk hipoksemia dan asidosis, yang mengarah pada pembentukan sel darah merah sabit. Sel



sabit menghasilkan hemolisis dan pelepasan ATP, yang diubah menjadi adenosin. Adenosin berikatan dengan reseptornya (A2B), menghasilkan produksi 2,3-bifosfoglisarat dan induksi lebih banyak sabit, dan reseptornya (A2A) pada sel pembunuh alami, mengakibatkan peradangan paru. Hemoglobin bebas dari hemolisis mengais oksida nitrat menyebabkan disfungsi endotel, cedera vaskular, dan hipertensi pulmonal.

Laju sabit dipengaruhi oleh konsentrasi hemoglobin S intraseluler dan oleh adanya hemoglobin lain di dalam sel. Hemoglobin F tidak dapat berpartisipasi dalam pembentukan polimer, dan kehadirannya secara nyata menghambat pembentukan sabit. Faktor-faktor yang meningkatkan sickling adalah dehidrasi sel darah merah dan faktor-faktor yang menyebabkan pembentukan deoxyhemoglobin S (misalnya asidosis dan hipoksemia) baik sistemik maupun lokal di jaringan. Krisis hemolitik mungkin berhubungan dengan sekuestrasi sel sabit pada limpa (terutama pada masa kanak-kanak sebelum limpa mengalami infark akibat sabit berulang) atau dengan gangguan yang menyertai seperti defisiensi G6PD.

Gen betaS dibawa dalam 8% orang kulit hitam Amerika, dan 1 dari 400 anak kulit hitam Amerika akan lahir dengan anemia sel sabit; diagnosis prenatal tersedia ketika anemia sel sabit dicurigai. Konseling genetik harus tersedia untuk pasien.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Gangguan ini memiliki onset selama tahun pertama kehidupan, ketika kadar hemoglobin F turun sebagai sinyal yang dikirim untuk beralih dari produksi gamma-globin ke beta-globin. Anemia hemolitik kronis menghasilkan penyakit kuning, pigmen (kalsium bilirubinat) batu empedu, splenomegali (pada awal kehidupan), dan ulkus kulit yang penyembuhannya buruk di atas tibia bagian bawah. Anemia berat yang mengancam jiwa dapat terjadi selama krisis hemolitik atau aplastik, yang terakhir umumnya terkait dengan virus atau infeksi lain yang disebabkan oleh imunoinkompetensi dari hiposplenisme atau oleh

defisiensi asam folat yang menyebabkan penurunan eritropoiesis.

Episode nyeri akut akibat oklusi vaso akut dari kelompok sel darah merah sabit dapat terjadi secara spontan atau dipicu oleh infeksi, dehidrasi, atau hipoksia. Situs umum dari episode nyeri akut termasuk tulang belakang dan tulang apendikularis panjang. Episode ini berlangsung berjam-jam hingga berhari-hari dan dapat menyebabkan demam ringan. Vaso-oklusi akut dapat menyebabkan stroke karena trombosis vena sinus sagital atau iskemia arteri sistem saraf pusat yang hambar atau hemoragik dan juga dapat menyebabkan priapismus. Episode vaso-oklusif tidak berhubungan dengan peningkatan hemolisis.

Episode berulang dari oklusi vaskular terutama mempengaruhi jantung, paru-paru, dan hati. Sindrom dada akut ditandai dengan nyeri dada akut, hipoksemia, dan infiltrat paru pada radiografi dada dan harus dibedakan dari pneumonia menular. Nekrosis iskemik tulang dapat terjadi, membuat tulang rentan terhadap osteomielitis karena salmonella dan (agak jarang) stafilokokus. Infark papila medula ginjal menyebabkan

defek konsentrasi tubulus ginjal dan hematuria, lebih sering dijumpai pada sifat sel sabit daripada pada anemia sel sabit. Retinopati mirip dengan yang dicatat pada diabetes mellitus sering hadir dan dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Hipertensi pulmonal dapat berkembang dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Pasien-pasien ini rentan terhadap pubertas yang tertunda. Peningkatan insiden infeksi berhubungan dengan hiposplenisme serta defek pada jalur komplemen alternatif.

Pada pemeriksaan, pasien sering sakit kronis dan ikterus. Sering terjadi hepatomegali, tetapi limpa tidak teraba pada usia dewasa. Jantung dapat membesar dengan prekordium hiperdinamik dan murmur sistolik dan, dalam beberapa kasus, peningkatan P2 yang nyata. Ulkus kulit yang tidak sembuh-sembuh pada tungkai bawah dan retinopati mungkin ada.

## B. Temuan Laboratorium

Ada anemia hemolitik kronis. Hematokrit biasanya 20-30%. Apusan darah tepi secara khas abnormal, dengan sel sabit terdiri dari 5-50% sel darah merah. Temuan lain

termasuk retikulositosis (10-25%), sel darah merah berinti, dan tanda hiposplenisme seperti badan Howell-Jolly dan sel target. Jumlah sel darah putih secara khas meningkat sampai 12.000–15.000/mcL, dan trombositosis reaktif dapat terjadi. Kadar bilirubin tidak langsung tinggi.

Diagnosis anemia sel sabit dikonfirmasi dengan elektroforesis hemoglobin (Tabel 13-9). Hemoglobin S biasanya terdiri dari 85-98% hemoglobin. Pada penyakit S homozigot, tidak ada hemoglobin A. Kadar hemoglobin F kadang-kadang meningkat, dan kadar hemoglobin F yang tinggi (15-20%) dikaitkan dengan perjalanan klinis yang lebih jinak. Pasien dengan S-beta+-thalassemia dan SS alpha-thalassemia juga memiliki perjalanan klinis yang lebih jinak dibandingkan pasien straight sickle cell anemia (SS).

Tabel 13-9. Distribusi hemoglobin pada sindrom sel sabit.

Genotype	Diagnosis Klinis	Hb A	Hb S	Hb A <sub>2</sub>	Hb F
AA	Normal	97-99%	0%	1-2%	<1%
AS	Sickle trait	60%	40%	1-2%	<1%
AS, alpha-thalassemia	Sickle trait, alpha-thalassemia	70-75%	25-30%	1-2%	<1%
SS	Sickle cell anemia	0%	86-98%	1-3%	5-15%
SS, alpha-thalassemia (3 gen)	SS alpha-thalassemia, silent	0%	90%	3%	7-9%

SS, alpha-thalassemia (2 gen)	SS alpha-thalassemia, trait	0%	80%	3%	11-21%
S, beta <sup>0</sup> -thalassemia	Sickle beta <sup>0</sup> -thalassemia	0%	70-80%	3-5%	10-20%
S, beta <sup>+</sup> -thalassemia	Sickle beta <sup>+</sup> -thalassemia	10-20%	60-75%	3-5%	10-20%

Hb, hemoglobin; beta<sup>0</sup>, tidak ada beta-globin diproduksi; beta<sup>+</sup>, beberapa beta-globin diproduksi.

## Tatalaksana

Ketika transplantasi sel punca hematopoietik alogenik dilakukan sebelum kerusakan organ akhir yang signifikan terjadi, transplantasi ini dapat menyembuhkan lebih dari 80% anak-anak dengan anemia sel sabit yang memiliki donor yang cocok dengan HLA, dengan kualitas hidup yang cukup baik. Transplantasi tetap diselidiki pada orang dewasa. Terapi lain memodulasi keparahan penyakit: hidroksiurea meningkatkan kadar hemoglobin F secara epigenetik. Hidroksiurea (500-750 mg per oral setiap hari) mengurangi frekuensi krisis nyeri pada pasien yang kualitas hidupnya terganggu oleh episode nyeri vaso-oklusif yang sering (tiga atau lebih per tahun). Tindak lanjut jangka panjang dari pasien yang memakai hidroksiurea menunjukkan bahwa itu meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup secara keseluruhan dengan sedikit bukti untuk keganasan sekunder. Penggunaan suplemen asam lemak omega-3 (n-

3) juga dapat mengurangi episode vaso-oklusif dan mengurangi kebutuhan transfusi pada pasien dengan anemia sel sabit. L-glutamin telah terbukti baik memodulasi krisis nyeri sabit dan sindrom dada akut. Akhirnya, antibodi monoklonal (crizanlizumab-tmca) mengurangi episode vaso-oklusif sebesar 50%. Ini memblokir P-selectin pada sel endotel yang diaktifkan dan dengan demikian mengganggu interaksi yang merugikan dari trombosit, sel darah merah, dan leukosit dengan dinding endotel.

Perawatan suportif adalah pengobatan utama untuk anemia sel sabit. Pasien dipertahankan pada suplemen asam folat (1 mg per oral setiap hari) dan diberikan transfusi untuk krisis aplastik atau hemolitik. Ketika episode nyeri akut terjadi, faktor pencetus harus diidentifikasi dan infeksi diobati jika ada. Pasien harus tetap terhidrasi dengan baik, diberikan analgesik yang murah hati, dan suplai oksigen jika hipoksia. Vaksinasi pneumokokus mengurangi kejadian infeksi dengan patogen ini sementara hidroksiurea dan L-glutamin mengurangi rawat inap untuk nyeri akut. Inhibitor enzim

pengubah angiotensin direkomendasikan pada pasien dengan mikroalbuminuria.

Transfusi tukar diindikasikan untuk pengobatan krisis vaso-oklusif akut yang parah atau berat, sindrom dada akut, priapisme, dan stroke. Terapi transfusi jangka panjang telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko stroke berulang pada anak-anak. Sel darah merah yang ditransfusikan secara fenotipik direkomendasikan untuk mengurangi risiko aloimunisasi sel darah merah. Telah direkomendasikan bahwa anak-anak dengan SS yang berusia 2-16 tahun memiliki USG transkranial tahunan dan, jika kecepatan Doppler tidak normal (200 cm/s atau lebih), dokter harus sangat mempertimbangkan mulai transfusi untuk mencegah stroke. Kelasi besi diperlukan bagi mereka yang menjalani terapi transfusi kronis.

### Prognosis

Anemia sel sabit menjadi penyakit multisistem kronis, menyebabkan kegagalan organ yang dapat mengakibatkan kematian. Dengan perawatan suportif yang lebih baik, harapan hidup rata-rata sekarang antara 40 dan 50 tahun.



### Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan anemia sel sabit harus dikoordinasikan perawatannya dengan ahli hematologi dan harus dirujuk ke Pusat Sel Sabit Komprehensif, jika tersedia.

### Kapan Harus Mengaku?

Pasien harus dirawat untuk manajemen sindrom dada akut, untuk krisis aplastik, atau untuk episode menyakitkan yang tidak merespon rawat jalan. intervensi.

Bauer DE et al. Curative approaches for sickle cell disease: a review of allogeneic and autologous strategies. *Blood Cells Mol Dis.* 2017 Sep;67:155–68. [PMID: 28893518]

Blair HA. Crizanlizumab: first approval. *Drugs.* 2020 Jan;80(1):79–84. [PMID: 31933169]

Kutlar A et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: a SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol.* 2019 Jan;94(1):55–61. [PMID: 30295335]

Niihara Y et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):226–35. [PMID: 30021096]

Rees DC et al. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018 Feb;180(4):607–17. [PMID: 29377071]

Thein SL et al. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood*. 2018 Oct 25;132(17):1750–60. [PMID: 30206116]

## **SICKLE CELL TRAIT**

Orang dengan genotipe hemoglobin heterozigot AS memiliki sifat sel sabit. Orang-orang ini secara hematologis normal, tanpa anemia dan sel darah merah normal pada apusan darah tepi. Elektroforesis hemoglobin akan mengungkapkan bahwa sekitar 40% hemoglobin adalah hemoglobin S (Tabel 13-9). Orang dengan sifat sel sabit mengalami lebih banyak rhabdomyolysis selama olahraga berat tetapi tidak mengalami peningkatan kematian dibandingkan dengan populasi umum. Mereka mungkin berada pada peningkatan risiko untuk tromboemboli vena. Sabit kronis sel darah merah di medula ginjal asidosis menghasilkan hematuria mikroskopis dan kotor, hipostenuria (kemampuan pemekatan urin yang buruk), dan kemungkinan penyakit ginjal kronis. Tidak ada pengobatan yang diperlukan tetapi konseling genetik dianjurkan.

- Liem RI. Balancing exercise risk and benefits: lessons learned from sickle cell trait and sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):418–25. [PMID: 30504341]
- Pecker LH et al. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):474–81. [PMID: 30504348]

### **SICKLE THALASEMIA**

Pasien dengan anemia sel sabit homozigot dan alpha-thalassemia memiliki hemolisis yang kurang kuat dan memiliki hemoglobin yang lebih tinggi daripada pasien SS karena penurunan sel darah merah sabit terkait dengan konsentrasi hemoglobin yang lebih rendah dalam sel darah merah dan kadar hemoglobin F yang lebih tinggi (Tabel 13-9) . MCV rendah, dan sel darah merah hipokromik.

Pasien yang heterozigot majemuk untuk beta dan beta-thalassemia secara klinis terpengaruh dengan sindrom sel sabit. Sabit beta<sup>0</sup>-thalasemia adalah klinis sangat mirip dengan penyakit SS homozigot. Krisis vaso-oklusif mungkin tidak terlalu parah, dan limpa tidak selalu mengalami infark. MCV rendah, berbeda dengan MCV normal anemia sel sabit. Elektroforesis hemoglobin tidak

menunjukkan hemoglobin A tetapi akan menunjukkan peningkatan hemoglobin A2 dan F (Tabel 13-9).

Sickle beta<sup>+</sup>-thalassemia adalah kelainan yang lebih ringan daripada penyakit SS homozigot, dengan episode nyeri yang lebih sedikit tetapi sindrom dada yang lebih akut daripada thalassemia beta<sup>0</sup>-sabit. Limpa biasanya teraba. Anemia hemolitik kurang parah, dan hematokrit biasanya 30-38%, dengan retikulosit 5-10%. Elektroforesis hemoglobin menunjukkan adanya beberapa hemoglobin A dan peningkatan hemoglobin A2 dan F (Tabel 13-9). MCV-nya rendah.

## ANEMIA HEMOLITIK AUTOIMUN

### ESSENSIAL

- Anemia hemolitik didapat yang disebabkan oleh autoantibodi IgG.
- Sferosit dan retikulositosis pada apusan darah tepi.
- Tes antiglobulin (Coombs) positif.

### Gambaran Umum

Anemia hemolitik autoimun adalah kelainan didapat di mana autoantibodi IgG terbentuk yang berikatan dengan

protein membran sel darah merah dan paling sering terjadi pada suhu tubuh (yaitu, autoantibodi "hangat"). Antibodi paling sering diarahkan terhadap komponen dasar sistem Rh yang ada pada sebagian besar sel darah merah manusia. Ketika antibodi IgG melapisi sel darah merah, bagian Fc dari antibodi dikenali oleh makrofag yang ada di limpa dan bagian lain dari sistem retikuloendotelial. Interaksi antara makrofag limpa dan sel darah merah yang dilapisi antibodi menghasilkan pelepasan membran sel darah merah dan pembentukan sferosit karena penurunan rasio permukaan terhadap volume sel darah merah yang masih hidup. Sel-sel sferositik ini mengalami penurunan deformabilitas dan tidak mampu masuk melalui fenestrasi 2-mcm sinusoid limpa dan terperangkap dalam pulpa merah limpa. Ketika sejumlah besar IgG hadir pada sel darah merah, komplemen dapat diperbaiki. Lisis komplemen langsung sel jarang terjadi, tetapi keberadaan C3b pada permukaan sel darah merah memungkinkan sel Kupffer di hati untuk berpartisipasi dalam proses hemolitik melalui reseptor C3b. Penghancuran sel darah merah di limpa dan hati menunjukkan ini sebagai hemolisis ekstravaskular.

Sekitar setengah dari semua kasus anemia hemolitik autoimun adalah idiopatik. Gangguan ini juga dapat dilihat dalam hubungan dengan lupus eritematosus sistemik, gangguan rematik lainnya, leukemia limfositik kronis (CLL), atau limfoma. Ini harus dibedakan dari anemia hemolitik yang diinduksi obat. Ketika penisilin (atau obat lain, terutama sefotetan, seftriakson, dan piperasilin) melapisi membran sel darah merah, autoantibodi diarahkan melawan kompleks obat-membran. Fludarabine, antineoplastik, menyebabkan anemia hemolitik autoimun melalui imunosupresi; ada surveilans diri versus non-kekebalan diri yang cacat yang memungkinkan lolosnya klon sel-B, yang menghasilkan autoantibodi yang menyerang.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Anemia hemolitik autoimun biasanya menghasilkan anemia dengan onset cepat yang dapat mengancam jiwa. Pasien mengeluh kelelahan dan dispnea dan mungkin datang dengan angina pectoris atau gagal jantung. Pada

pemeriksaan, biasanya ditemukan ikterus dan splenomegali.

## B. Temuan Laboratorium

Anemia derajatnya bervariasi tetapi mungkin sangat berat, dengan hematokrit kurang dari 10%. Terdapat retikulositosis, dan sferosit terlihat pada apusan darah tepi. Dalam kasus hemolisis parah, sumsum tulang yang tertekan juga dapat melepaskan sel darah merah berinti. Seperti gangguan hemolitik lainnya, bilirubin tidak langsung serum meningkat dan haptoglobin rendah. Sekitar 10% pasien dengan anemia hemolitik autoimun memiliki trombositopenia imun yang bersamaan (sindrom Evans).

Tes antiglobulin (Coombs) membentuk dasar untuk diagnosis. Reagen Coombs adalah antibodi IgM kelinci yang dibangkitkan terhadap IgG manusia atau komplemen manusia. Tes antiglobulin (Coombs) langsung (DAT) dilakukan dengan mencampur sel darah merah pasien dengan reagen Coombs dan mencari aglutinasi, yang menunjukkan adanya antibodi atau komplemen atau keduanya pada permukaan sel darah

merah. Tes antiglobulin tidak langsung (Coombs) dilakukan dengan mencampur serum pasien dengan panel sel darah merah tipe O. Setelah inkubasi serum uji dan sel darah merah panel, reagen Coombs ditambahkan. Aglutinasi pada sistem ini menunjukkan adanya antibodi bebas (autoantibodi atau alloantibodi) dalam serum pasien.

Tes antiglobulin langsung positif (untuk IgG, komplemen, atau keduanya) pada sekitar 90% pasien dengan anemia hemolitik autoimun. Tes antiglobulin tidak langsung mungkin atau mungkin tidak positif. Tes antiglobulin tidak langsung positif menunjukkan adanya sejumlah besar autoantibodi yang memiliki situs pengikatan jenuh pada sel darah merah dan akibatnya muncul dalam serum. Karena serum pasien biasanya mengandung autoantibodi, mungkin sulit untuk mendapatkan pencocokan silang yang “kompatibel” dengan sel darah merah homolog untuk transfusi karena pencocokan silang menunjukkan kemungkinan adanya (benar atau salah) dari sel darah merah “alloantibodi.”

Tatalaksana



Pengobatan awal terdiri dari prednison, 1-2 mg/kg/hari secara oral dalam dosis terbagi. Pasien dengan hemolisis autoimun DAT-negatif dan DAT-positif berespon sama baiknya terhadap kortikosteroid. Sel darah merah yang ditransfusikan akan bertahan hidup sama dengan sel darah merah pasien sendiri. Karena kesulitan dalam melakukan cross-match, kemungkinan darah yang “tidak cocok” mungkin perlu diberikan. Keputusan mengenai transfusi harus dilakukan dengan berkonsultasi dengan ahli hematologi dan spesialis bank darah. Kematian akibat kolaps kardiovaskular dapat terjadi pada keadaan hemolisis yang cepat. Pada pasien dengan hemolisis cepat, terapi plasmapheresis harus dilakukan pada awal manajemen untuk menghilangkan autoantibodi. Jika prednison tidak efektif atau jika penyakit kambuh pada pengurangan dosis, splenektomi harus dipertimbangkan, yang dapat menyembuhkan gangguan tersebut. Pasien dengan anemia hemolitik autoimun yang refrakter terhadap prednison dan splenektomi juga dapat diobati dengan berbagai agen. Pengobatan dengan rituximab, antibodi monoklonal terhadap antigen sel B CD20, efektif dalam beberapa kasus. Dosis yang disarankan adalah 375

mg/m<sup>2</sup> secara intravena setiap minggu selama 4 minggu. Rituximab digunakan bersama dengan kortikosteroid sebagai terapi awal pada beberapa pasien dengan penyakit berat. Danazol, 400-800 mg/hari per oral, kurang efektif dibandingkan pada trombositopenia imun tetapi sangat cocok untuk penggunaan jangka panjang karena profil toksisitasnya yang rendah. Agen immunosupresif, termasuk siklofosamid, vincristine, azathioprine, mycophenolate mofetil, alemtuzumab (antibodi anti-CD52), atau siklosporin, juga dapat digunakan. Immunoglobulin intravena dosis tinggi (1 g/kg setiap hari selama 2 hari) mungkin efektif dalam mengendalikan hemolisis. Manfaatnya tidak lama (1–3 minggu), dan obatnya sangat mahal. Prognosis jangka panjang untuk pasien dengan gangguan ini adalah baik, terutama jika tidak ada gangguan autoimun lain yang mendasari atau gangguan limfoproliferatif. Pengobatan gangguan limfoproliferatif terkait juga akan mengobati anemia hemolitik.

Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan anemia hemolitik autoimun harus dirujuk ke ahli hematologi untuk konfirmasi diagnosis dan perawatan selanjutnya.

Kapan Harus Mengaku?

Pasien harus dirawat di rumah sakit karena gejala anemia atau penurunan kadar hemoglobin dengan cepat.

Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):647–54. [PMID: 31412178]

Hill A et al. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):382–9. [PMID: 30504336]

Hill QA et al. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019 Jun 25;3(12):1897–906. [PMID: 31235526]

## **PENYAKIT AGGLUTININ DINGIN**

### **ESSENSIAL**

- Peningkatan retikulosit pada apusan darah tepi.
- Antiglobulin (Coombs) tes positif hanya untuk komplemen.
- Titer aglutinin dingin positif.

Gambaran Umum

Penyakit aglutinin dingin adalah anemia hemolitik didapat karena autoantibodi IgM (disebut "aglutinin dingin") biasanya diarahkan terhadap antigen I/i pada sel darah merah. Autoantibodi IgM ini secara khas akan bereaksi buruk dengan sel pada suhu 37°C tetapi lebih sering pada suhu yang lebih rendah, biasanya pada 0–4°C (yaitu, autoantibodi "dingin"). Karena suhu darah (bahkan di sebagian besar bagian perifer tubuh) jarang lebih rendah dari 20°C, hanya autoantibodi dingin yang reaktif pada suhu yang relatif lebih tinggi yang akan menghasilkan efek klinis. Hemolisis dihasilkan secara tidak langsung dari perlekatan IgM, yang di bagian sirkulasi yang lebih dingin (jari, hidung, telinga) mengikat dan memfiksasi komplemen. Ketika sel darah merah kembali ke suhu yang lebih hangat, antibodi IgM berdisosiasi, meninggalkan komplemen pada sel. Lisis komplemen sel darah merah jarang terjadi. Sebaliknya, C3b, yang ada pada sel darah merah, dikenali oleh sel Kupffer (yang memiliki reseptor untuk C3b), dan terjadi penyerapan dan penghancuran sel darah merah di hati (hemolisis ekstravaskular). Dalam beberapa kasus,

membran komplemen menyerang bentuk kompleks, melisis sel darah merah (hemolisis intravaskular).

Sebagian besar kasus penyakit aglutinin dingin kronis bersifat idiopatik. Lainnya terjadi dalam hubungan dengan Waldenström makroglobulinemia, limfoma, atau CLL, di mana paraprotein IgM monoklonal diproduksi. Penyakit aglutinin dingin pascainfeksi akut terjadi setelah pneumonia mikoplasma atau infeksi virus (mononukleosis menular, campak, gondok, atau cytomegalovirus [CMV] dengan autoantibodi diarahkan terhadap antigen i daripada I).

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Pada penyakit aglutinin dingin kronis, gejala yang berhubungan dengan aglutinasi sel darah merah terjadi pada paparan dingin, dan pasien mungkin mengeluhkan jari tangan atau kaki berbintik-bintik atau mati rasa, akrosianosis, nyeri punggung bawah episodik, dan urin berwarna gelap. Anemia hemolitik kadang-kadang parah, tetapi hemoglobinuria episodik dapat terjadi pada paparan

dingin. Anemia hemolitik pada sindrom pasca infeksi akut jarang parah.

## B. Temuan Laboratorium

Anemia ringan hadir dengan retikulositosis dan jarang sferosit. Apusan darah yang dibuat pada suhu kamar menunjukkan sel darah merah yang mengalami aglutinasi (tidak ada aglutinasi pada apusan darah yang dibuat pada suhu tubuh). Tes antiglobulin (Coombs) langsung akan positif hanya untuk komplemen. Titer aglutinin dingin serum akan melakukan semikuantitasi terhadap autoantibodi. IgM monoklonal sering ditemukan pada elektroforesis protein serum dan dikonfirmasi dengan imuno elektroforesis serum. Ada hiperbilirubinemia tidak langsung dan haptoglobin rendah selama periode hemolisis. Pengobatan sebagian besar simptomatik, berdasarkan menghindari paparan dingin. Splenektomi dan prednison biasanya tidak efektif (kecuali bila dikaitkan dengan gangguan limfoproliferatif) karena hemolisis terjadi di hati dan aliran darah. Rituximab adalah pengobatan pilihan. Dosisnya adalah 375 mg/m<sup>2</sup> secara intravena setiap minggu selama 4 minggu. Kambuh

dapat diobati kembali secara efektif. Imunoglobulin intravena dosis tinggi (2 g/kg) mungkin efektif sementara, tetapi jarang digunakan karena biayanya yang tinggi dan durasi manfaatnya yang singkat. Pasien dengan penyakit parah dapat diobati dengan agen sitotoksik, seperti bendamustine (plus rituximab), siklofosfamid, fludarabine, atau bortezomib, atau dengan agen immunosupresif, seperti siklosporin. Seperti pada hemolisis autoimun yang dimediasi IgG hangat, mungkin sulit untuk menemukan darah yang cocok untuk transfusi. Sel darah merah harus ditransfusikan melalui penghangat darah in-line.

Berentsen S et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):537–41. [PMID: 28533306]

Berentsen S et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019 Sep 9;10:2040620719873321. [PMID: 31523413]

Go RS et al. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):2971–9. [PMID: 28360039]

## **ANEMIA APLASTIK**

## ESSENSIAL

- Pansitopenia.
- Tidak ada sel hematopoietik abnormal yang terlihat dalam darah atau sumsum tulang.
- Sumsum tulang hiposelular.

### Gambaran Umum

Anemia aplastik adalah suatu kondisi kegagalan sumsum tulang yang timbul dari penekanan, atau cedera, sel induk hematopoietik. Sumsum tulang menjadi hipoplastik, gagal menghasilkan sel darah matang, dan berkembang menjadi pansitopenia.

Ada sejumlah penyebab anemia aplastik (Tabel 13-10). Cedera sel punca hematopoietik langsung dapat disebabkan oleh radiasi, kemoterapi, toksin, atau agen farmakologis. Lupus eritematosus sistemik jarang menyebabkan penekanan sel punca hematopoietik oleh autoantibodi IgG yang ditujukan untuk melawannya. Namun, patogenesis anemia aplastik yang paling umum tampaknya adalah penekanan autoimun hematopoiesis oleh mekanisme seluler yang dimediasi sel-T, yang disebut anemia aplastik idiopatik. Dalam beberapa kasus anemia aplastik idiopatik, cacat dalam pemeliharaan



panjang telomer sel induk hematopoietik (misalnya, dyskeratosis congenita) atau dalam jalur perbaikan DNA (misalnya, anemia Fanconi) telah diidentifikasi dan kemungkinan terkait dengan inisiasi kegagalan sumsum tulang. dan kecenderungan untuk berkembang menjadi mielodisplasia, PNH, atau AML. Respon imun kompleks yang merugikan terhadap virus juga dapat menyebabkan anemia aplastik.

Tabel 13-10. Penyebab Anemia Aplastik

Autoimun: idiopatik, <i>systemic lupus erithematosus</i> Bawaan: cacat pada pemeliharaan panjang telomer atau perbaikan DNA (diskeratosis congenita, anemia Fanconi, dll) Kemoterapi, radioterapi Racun: benzena, toluena, insektisida Obat-obatan: kloramfenikol, garam emas, sulfonamida, fenitoin, karbamazepin, quinacrine, tolbutamid Hepatitis pasca virus (A, B, C, E, G, non-A hingga -G) Virus non-hepatitis (EBV, parvovirus, CMV, echovirus 3, lainnya) Kehamilan Hemoglobinuria nokturnal paroksismal Keganasan: leukemia limfositik granular besar (T-LGL)
--

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Pasien datang ke perawatan medis karena konsekuensi dari kegagalan sumsum tulang. Anemia menyebabkan

gejala kelemahan dan kelelahan, neutropenia menyebabkan kerentanan terhadap infeksi bakteri atau jamur, dan trombositopenia menyebabkan perdarahan mukosa dan kulit. Pemeriksaan fisik dapat mengungkapkan tanda-tanda pucat, purpura, dan petechiae. Abnormalitas lain seperti hepatosplenomegali, limfadenopati, atau nyeri tekan tulang seharusnya tidak ada, dan kehadirannya harus menimbulkan pertanyaan diagnosis.

## B. Temuan Laboratorium

Ciri khas anemia aplastik adalah pansitopenia. Namun, pada awal evolusi anemia aplastik, hanya satu atau dua garis sel yang dapat berkurang.

Anemia mungkin berat dan selalu berhubungan dengan retikulositopenia. Morfologi sel darah merah biasa-biasa saja, tetapi mungkin ada makrositosis ringan (peningkatan MCV). Neutrofil dan trombosit berkurang jumlahnya, dan tidak ada bentuk imatur atau abnormal yang terlihat pada apusan darah. Aspirasi sumsum tulang dan biopsi sumsum tulang tampak hiposelular, dengan hanya sedikit jumlah progenitor hematopoietik yang

normal secara morfologis. Dikemukakan sebelumnya bahwa kariotipe sumsum tulang harus normal (atau germline jika varian normal) telah berkembang dan beberapa kelainan klonal atau penyimpangan genetik lainnya mungkin ada bahkan dalam keadaan anemia aplastik idiopatik.

### Diagnosis Banding

Anemia aplastik harus dibedakan dari penyebab pansitopenia lainnya (Tabel 13-11). Bentuk hiposelular myelodysplasia atau leukemia akut kadang-kadang membingungkan dengan anemia aplastik. Ini dibedakan dengan adanya kelainan morfologi seluler, peningkatan persentase ledakan, atau kariotipe abnormal pada sel sumsum tulang khas MDS atau leukemia akut. Leukemia sel berbulu telah salah didiagnosis sebagai anemia aplastik dan harus dikenali dengan adanya splenomegali dan oleh sel limfoid "*hairy*" yang abnormal pada biopsi sumsum tulang hiposelular. Pansitopenia dengan sumsum tulang normoselular mungkin karena lupus eritematosus sistemik, infeksi diseminata, hipersplenisme, defisiensi nutrisi (misalnya, vitamin B12 atau folat), atau mielodisplasia. Trombositopenia terisolasi dapat terjadi

lebih awal sebagai anemia aplastik berkembang dan mungkin bingung dengan trombositopenia imun.

Tabel 13-11. Penyebab Pansitopenia

Gangguan sumsum tulang primer
Anemia aplastik
Mielodisplasia
Leukemia akut
Mielofibrosis idiopatik kronis
Penyakit infiltratif: limfoma, myeloma, karsinoma, leukemia sel <i>hairy</i> , dll
Gangguan sumsum tulang non-primer
Hipersplenisme (dengan atau tanpa hipertensi portal)
Lupus eritematosus sistemik
Infeksi: TBC, HIV, leishmaniasis, brucellosis, CMV, parvovirus B19
Defisiensi nutrisi (anemia megaloblastik)
Obat-obatan
Kemoterapi sitotoksik
Radiasi pengion

CMV, cytomegalovirus.

### Tatalaksana

Kasus ringan anemia aplastik dapat diobati dengan perawatan suportif, termasuk faktor pertumbuhan eritropoietik (epoetin atau darbepoetin) atau myeloid (filgrastim atau sargramostim), atau keduanya. Transfusi sel darah merah dan transfusi trombosit diberikan

seperlunya, dan antibiotik digunakan untuk mengobati infeksi.

Anemia aplastik berat didefinisikan oleh jumlah neutrofil kurang dari 500/mcL, trombosit kurang dari 20.000/mcL, retikulosit kurang dari 1%, dan selularitas sumsum tulang kurang dari 20%. Perawatan pilihan untuk dewasa muda (di bawah usia 40 tahun) yang memiliki saudara kandung yang cocok dengan HLA adalah transplantasi sumsum tulang alogenik. Anak-anak atau dewasa muda juga dapat mengambil manfaat dari transplantasi sumsum tulang alogenik menggunakan donor yang tidak terkait. Karena peningkatan risiko yang terkait dengan transplantasi sumsum tulang alogenik donor yang tidak terkait dibandingkan dengan donor saudara kandung, pengobatan ini biasanya disediakan untuk pasien yang tidak menanggapi terapi immunosupresif.

Untuk orang dewasa di atas usia 40 tahun atau mereka yang tidak memiliki donor sel punca hematopoietik yang cocok dengan HLA, pengobatan pilihan untuk anemia aplastik berat adalah immunosupresi dengan globulin antitimosit kuda (ATG) plus siklosporin. Equine ATG

diberikan di rumah sakit bersamaan dengan transfusi dan dukungan antibiotik. Regimen yang terbukti adalah ATG kuda 40 mg/kg/hari secara intravena selama 4 hari dalam kombinasi dengan siklosporin, 6 mg/kg secara oral dua kali sehari. Equine ATG lebih unggul dari ATG kelinci, menghasilkan tingkat respons yang lebih tinggi dan kelangsungan hidup yang lebih baik. Eltrombopag, suatu mimetik trombopoietin, sekarang ditambahkan ke ATG plus siklosporin dengan respons hematologi tri-garis keturunan setinggi 90%. ATG harus digunakan dalam kombinasi dengan kortikosteroid (prednison atau metilprednisolon 1-2 mg/kg/hari secara oral selama 1 minggu, diikuti dengan penurunan dosis selama 2 minggu) untuk menghindari reaksi infus ATG dan serum sickness. Respon biasanya terjadi dalam 1-3 bulan dan biasanya hanya sebagian, tetapi jumlah darah meningkat cukup tinggi untuk memberikan pasien kehidupan yang aman dan bebas transfusi. Manfaat penuh dari immunosupresi umumnya dinilai pada 4 bulan pasca ATG kuda. Siklosporin dan eltrombopag dipertahankan pada dosis penuh selama 6 bulan dan kemudian dihentikan pada pasien yang merespon. Androgen (seperti

fluoxymerone 10-20 mg/hari secara oral dalam dosis terbagi) telah digunakan secara luas di masa lalu, dengan tingkat respons yang rendah, dan dapat dipertimbangkan pada kasus-kasus ringan.

### Perjalanan dan Prognosis

Pasien dengan anemia aplastik berat memiliki penyakit yang cepat fatal jika tidak diobati. Transplantasi sumsum tulang alogenetik dari donor saudara kandung yang cocok dengan HLA menghasilkan tingkat kelangsungan hidup lebih dari 80% pada penerima di bawah 20 tahun dan sekitar 65-70% pada mereka yang berusia 20 hingga 50 tahun. Tingkat kelangsungan hidup masing-masing turun 10-15% ketika donor cocok dengan HLA tetapi tidak terkait. Pengobatan immunosupresif ATG-siklosporin kuda menyebabkan respons pada sekitar 70% pasien (termasuk mereka yang menderita anemia aplastik terkait virus hepatitis) dan pada hingga 90% pasien dengan penambahan trombositopenia. Hingga sepertiga pasien akan kambuh dengan anemia aplastik setelah terapi berbasis ATG. Gangguan hematologi klonal, seperti PNH, AML, atau myelodysplasia, dapat berkembang pada seperempat

pasien yang diobati dengan terapi immunosupresif setelah 10 tahun masa tindak lanjut. Faktor-faktor yang memprediksi respon terhadap terapi ATG-siklosporin adalah usia pasien, jumlah retikulosit, jumlah limfosit, dan panjang telomer yang disesuaikan dengan usia leukosit pada saat diagnosis.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Penerimaan diperlukan untuk pengobatan infeksi neutropenia, pemberian ATG, atau transplantasi sumsum tulang alogenetik.

Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1428–36. [PMID: 28096088]

Clucas DB et al; Australian Aplastic Anaemia Registry Steering Committee. Revisiting acquired aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management. *Intern Med J*. 2019 Feb;49(2):152–9. [PMID: 30324755]



- Kumar R et al. Hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 2017 Nov;24(6):509–14. [PMID: 28877042]
- Marsh JCW et al. The case for upfront HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as a curative option for adult acquired severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Sep;25(9):e277–84. [PMID: 31129354]
- Shallis RM et al. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol.* 2018 Dec;101(6):711–20. [PMID: 30055055]
- Townsley DM et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540–50. [PMID: 28423296]

## NETROPENIA

### ESSENSIAL

- Neutrofil kurang dari 1800/mcL ( $1,8 \times 10^9/L$ ).
- Neutropenia berat jika neutrofil di bawah 500/mcL ( $0,5 \times 10^9/L$ ).

### Gambaran Umum

Neutropenia terjadi ketika jumlah neutrofil absolut kurang dari 1800/mcL ( $1,8 \times 10^9/L$ ), meskipun orang kulit hitam, Asia, dan kelompok etnis tertentu lainnya mungkin

memiliki jumlah neutrofil normal serendah 1200/mcL ( $1,2 \times 10^9/L$ ) atau bahkan kurang. Pasien neutropenia semakin rentan terhadap infeksi oleh bakteri gram positif dan gram negatif dan oleh jamur. Risiko infeksi terkait dengan tingkat keparahan neutropenia. Risiko infeksi serius meningkat tajam dengan jumlah neutrofil di bawah 500/mcL ( $0,5 \times 10^9/L$ ), dan risiko tinggi infeksi dalam beberapa hari terjadi dengan jumlah neutrofil di bawah 100/mcL ( $0,1 \times 10^9/L$ ) (“neutropenia yang dalam”). Klasifikasi sindrom neutropenia tidak memuaskan karena patofisiologi dan riwayat alami dari sindrom yang berbeda tumpang tindih. Pasien dengan “neutropenia jinak kronis” bebas dari infeksi meskipun jumlah neutrofil stabil sangat rendah; mereka tampaknya secara fisiologis merespon secara memadai terhadap infeksi dan rangsangan inflamasi dengan pelepasan neutrofil yang sesuai dari sumsum tulang. Sebaliknya, jumlah neutrofil pasien dengan neutropenia siklik secara berkala beresilasi (biasanya dalam siklus 21 hari) antara normal dan rendah, dengan infeksi terjadi selama titik nadir. Neutropenia kongenital adalah neutropenia seumur hidup yang diselingi dengan infeksi.

Berbagai kelainan sumsum tulang dan kondisi non-sumsum dapat menyebabkan neutropenia (Tabel 13-12). Semua penyebab anemia aplastik (Tabel 13-10) dan pansitopenia (Tabel 13-11) dapat menyebabkan neutropenia. Onset baru dari neutropenia terisolasi paling sering disebabkan oleh reaksi idiosinkratik terhadap obat, dan agranulositosis (tidak adanya neutrofil dalam darah perifer) hampir selalu disebabkan oleh reaksi obat. Dalam kasus ini, pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan hampir tidak adanya prekursor granulosit dengan garis sel lain tidak terganggu. Neutropenia dengan adanya sumsum tulang normal mungkin disebabkan oleh kerusakan perifer imunologis (neutropenia autoimun), sepsis, atau hipersplenisme. Kehadiran antibodi antineutrofil dalam serum mendukung diagnosis neutropenia autoimun tetapi tidak membuktikan hal ini sebagai alasan patofisiologis neutropenia. **Sindrom Felty** adalah neutropenia imun yang berhubungan dengan artritis reumatoid nodular seropositif dan splenomegali. Neutropenia berat dapat dikaitkan dengan kelainan klonal limfosit T, seringkali dengan morfologi limfosit granular besar, yang disebut sebagai kelainan limfoproliferatif granular besar sel T

CD3-positif. Neutropenia terisolasi adalah presentasi yang jarang dari leukemia sel berbulu atau MDS. Secara alami, kemoterapi sitotoksik mielosupresif menyebabkan neutropenia dengan cara yang dapat diprediksi.

Tabel 13–12. Penyebab neutropenia.

<p><b>Gangguan sumsum tulang</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Kongenital<ul style="list-style-type: none"><li>Diskeratosis kongenital</li><li>Anemia Fanconi</li></ul></li><li>Neutropenia siklik</li><li>Neutropenia kongenital</li><li>Leukemia sel <i>hairy</i></li><li>Gangguan limfoproliferatif granular besar</li><li>Myelodysplasia</li></ul> <p><b>Gangguan non-sumsum tulang</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Obat-obatan: obat antiretroviral, sefalosporin, klorpromazin, klorpropamid, simetidin, methimazole, kemoterapi sitotoksik mielosupresif, penisilin, fenitoin, prokainamid, rituximab, sulfonamid</li><li>Anemia aplastik</li><li>Neutropenia kronis jinak</li><li>Aplasia sel putih murni</li><li>Hipersplenisme</li><li>Sepsis</li><li>Imun lainnya<ul style="list-style-type: none"><li>Autoimun (idiopatik)</li><li>Sindrom Felty</li><li><i>Systemic lupus erythematosus</i></li><li>Infeksi HIV</li></ul></li></ul>
--

Temuan Klinis

Neutropenia menyebabkan stomatitis dan infeksi karena bakteri aerob gram positif atau gram negatif atau jamur seperti Candida atau Aspergillus. Sindrom infeksi yang paling umum adalah septikemia, selulitis, pneumonia, dan demam neutropenia yang tidak diketahui asalnya. Demam pada pasien neutropenia pada awalnya harus selalu dianggap sebagai penyebab infeksi sampai terbukti sebaliknya (Bab 30).

#### Tatalaksana

Pengobatan neutropenia tergantung pada penyebabnya. Obat penyebab potensial harus dihentikan. Faktor pertumbuhan myeloid (filgrastim atau sargramostim atau faktor pertumbuhan myeloid biosimilar) membantu memfasilitasi pemulihan neutrofil setelah obat penyebab dihentikan. Pemberian faktor pertumbuhan myeloid kronis (setiap hari atau setiap hari) efektif untuk meredakan neutropenia yang terlihat pada neutropenia siklik atau kongenital. Ketika sindrom Felty menyebabkan infeksi bakteri berulang, splenektomi telah menjadi pengobatan pilihan, tetapi penggunaan faktor pertumbuhan myeloid yang berkelanjutan efektif dan memberikan alternatif

non-bedah. Pasien dengan neutropenia autoimun sering merespon secara singkat terhadap imunosupresi dengan kortikosteroid dan paling baik dikelola dengan dosis intermiten faktor pertumbuhan myeloid. Neutropenia yang terkait dengan gangguan limfoproliferatif granular besar dapat merespon terapi dengan metotreksat oral, siklofosamid, atau siklosporin.

Demam selama neutropenia harus dianggap menular sampai terbukti sebaliknya. Neutropenia demam adalah keadaan yang mengancam jiwa. Bakteri gram negatif enterik menjadi perhatian utama dan sering diobati secara empiris dengan fluorokuinolon atau sefalosporin generasi ketiga atau keempat (lihat Infeksi pada Pasien Immunocompromised, Bab 30). Untuk neutropenia yang berkepanjangan, infeksi jamur bermasalah dan cakupan empiris dengan azoles (flukonazol untuk ragi dan vorikonazol, itrakonazol, posaconazole, atau isavuconazole untuk jamur) atau echinocandins dianjurkan. Neutropenia setelah kemoterapi myelosupresif dapat diprediksi dan sebagian diperbaiki dengan penggunaan faktor pertumbuhan myeloid. Untuk pasien dengan leukemia akut yang menjalani kemoterapi

intensif atau pasien dengan kanker padat yang menjalani kemoterapi dosis tinggi, penggunaan profilaksis agen antimikroba dan faktor pertumbuhan myeloid dianjurkan.

Kapan Harus Merujuk?

Rujuk ke ahli hematologi jika neutrofil terus-menerus dan tidak dapat dijelaskan kurang dari 1000/mcL ( $1,0 \times 10^9/L$ ).

Kapan Harus Mengaku?

Neutropenia dengan sendirinya bukan merupakan indikasi untuk rawat inap. Namun, banyak pasien dengan neutropenia berat memiliki penyakit mendasar yang serius yang mungkin memerlukan perawatan rawat inap. Kebanyakan pasien dengan demam neutropenia memerlukan rawat inap untuk mengobati infeksi.

Abdel-Azim H et al. Strategies to generate functionally normal neutrophils to reduce infection and infection-related mortality in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther.* 2019 Dec;204:107403. [PMID: 31470030]

Barcellini W et al. Autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia and aplastic anemia in the

elderly. Eur J Intern Med. 2018 Dec;58:77–83. [PMID: 30527923]

Dale DC et al. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Curr Opin Hematol. 2017 Jan;24(1):46–53. [PMID: 27841775]

## **LEUKEMIA DAN NEOPLASMA MYELOPROLIFERATIF LAINNYA**

Gangguan mieloproliferatif disebabkan oleh kelainan klon yang didapat dari sel induk hematopoietik. Karena sel punca memunculkan sel myeloid, eritroid, dan trombosit, perubahan kualitatif dan kuantitatif terlihat di semua lini sel ini. Secara klasik, gangguan mieloproliferatif menghasilkan sindrom karakteristik dengan gambaran klinis dan laboratorium yang jelas (Tabel 13-13 dan 13-14). Namun, gangguan ini dikelompokkan bersama karena mereka dapat berkembang dari satu ke yang lain dan karena gangguan hibrida sering terlihat. Semua gangguan mieloproliferatif dapat berkembang menjadi AML.

Tabel 13–13. Klasifikasi gangguan mieloproliferatif *World Health Organization* (dimodifikasi).

Mieloproliferatif neoplasma
-----------------------------



<p><i>Chronic myeloid leukemia</i>, BCR-ABL1-positif</p> <p>Leukemia neutrofilik kronis</p> <p>Polisitemia vera</p> <p>Myelofibrosis primer (PMF)</p> <p>Trombositemia esensial</p> <p>Leukemia eosinofilik kronis, tidak dispesifikasi (NOS)</p> <p>Mieloproliferatif neoplasma, tidak dapat diklasifikasi</p> <p>Mastositosis</p> <p>Mielodisplastik/mieloproliferatif neoplasma (MDS/MPN)</p> <p>Sindrom mielodisplastik</p> <p><i>Acute myeloid leukemia</i> dan neoplasma terkait</p> <p><i>Acute myeloid leukemia</i> dengan kelainan genetik berulang</p> <p><i>Acute myeloid leukemia</i> dengan perubahan terkait myelodysplasia</p> <p>Neoplasma myeloid terkait terapi</p> <p><i>Acute myeloid leukemia</i>, NOS</p> <p>Mieloid sarkoma</p> <p>Proliferasi myeloid terkait dengan sindrom Down</p> <p>Leukemia akut dari garis keturunan ambigu</p> <p>Leukemia/limfoma limfoblastik B</p> <p>Leukemia/limfoma limfoblastik T</p>
--

Tabel 13-14. Gambaran laboratorium dari mieloproliferatif neoplasma.

	White Count	Hematokrit	Trombosit	Morfologi Sel Darah Merah
Polisitemia vera	N atau ↑	↑↑	N atau ↑	N
Trombositosis esensial	N atau ↑	N	↑↑	N
Myelofibrosis primer	N atau ↓ atau ↑	↓	↓ atau N atau ↑	Abn
Chronic myeloid leukemia	↑↑	N atau ↓	N atau ↑ atau ↓	N

Abn, abnormal; N, normal.

Kromosom Philadelphia terlihat pada leukemia myeloid kronis (CML) adalah kelainan sitogenetik berulang pertama yang dijelaskan dalam keganasan

manusia. Sejak saat itu, ada kemajuan luar biasa dalam menjelaskan sifat genetik dari kelainan ini, dengan identifikasi mutasi pada JAK2, MPL, CALR, CSF3R, dan gen lainnya.

Masarova L et al. The rationale for immunotherapy in myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Aug;14(4):310–27. [PMID: 31228096]

Rumi E et al. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017 Feb 9;129(6):680–92. [PMID: 28028026]

Rumi E et al. Myeloproliferative and lymphoproliferative disorders: state of the art. *Hematol Oncol.* 2020 Apr;38(2):121–8. [Epub ahead of print] [PMID: 31833567]

## **POLISITEMIA VERA**

### **ESSENSIAL**

- Mutasi JAK2 (V617F).
- Splenomegali.
- Saturasi oksigen arteri normal.
- Biasanya peningkatan jumlah darah putih dan jumlah trombosit.

Gambaran Umum

Polisitemia vera adalah kelainan mieloproliferatif didapat yang menyebabkan kelebihan produksi ketiga garis sel hematopoietik, terutama sel darah merah. Produksi eritroid tidak bergantung pada eritropoietin, dan kadar eritropoietin serum rendah. Eritrositosis sejati, dengan peningkatan massa sel darah merah, harus dibedakan dari eritrositosis palsu yang disebabkan oleh volume plasma yang menyempit.

Mutasi pada ekson 14 JAK2 (V617F), sebuah molekul pemberi sinyal, telah ditunjukkan pada 95% kasus. Mutasi JAK2 tambahan telah diidentifikasi (ekson 12) dan menunjukkan bahwa JAK2 terlibat dalam patogenesis penyakit ini dan merupakan target terapi yang potensial.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Sakit kepala, pusing, tinitus, penglihatan kabur, dan kelelahan adalah keluhan umum yang berhubungan dengan peningkatan volume darah dan peningkatan kekentalan darah. Pruritus umum, terutama setelah mandi air hangat atau mandi, berhubungan dengan pelepasan

histamin dari basofilia. Epistaksis mungkin berhubungan dengan pembengkakan pembuluh darah mukosa dalam kombinasi dengan hemostasis abnormal. Enam puluh persen pasien adalah laki-laki, dan usia rata-rata saat datang adalah 60 tahun. Polisitemia jarang terjadi pada orang di bawah usia 40 tahun.

Pemeriksaan fisik mengungkapkan kebanyakan dan vena retina membesar. Limpa teraba pada 75% kasus tetapi hampir selalu membesar saat dicitrakan. Trombosis merupakan komplikasi yang paling umum dari polisitemia vera dan penyebab utama morbiditas dan kematian pada gangguan ini. Trombosis tampaknya berhubungan baik dengan peningkatan viskositas darah dan fungsi trombosit yang abnormal. Polisitemia yang tidak terkontrol menyebabkan insiden komplikasi trombotik yang sangat tinggi dari pembedahan, dan pembedahan elektif harus ditunda sampai kondisi tersebut diobati. Paradoksnya, selain trombosis, peningkatan perdarahan dapat terjadi. Ada juga insiden tinggi penyakit ulkus peptikum.

## B. Temuan Laboratorium

Menurut kriteria WHO 2016, ciri khas polisitemia vera adalah hematokrit (di permukaan laut) yang melebihi 49% pada pria atau 48% pada wanita. Morfologi sel darah merah normal (Tabel 13-14). Hitung darah putih biasanya meningkat menjadi 10.000-20.000/mcL dan jumlah trombosit meningkat secara bervariasi, kadang-kadang sampai melebihi 1.000.000/mcL. Morfologi trombosit biasanya normal. Sel darah putih biasanya normal, tetapi basofilia dan eosinofilia sering terjadi. Eritropoietin ditekan dan kadar serum, biasanya rendah. Diagnosis harus dikonfirmasi dengan skrining mutasi JAK2. Tidak adanya mutasi pada ekson 14 (paling umum) atau 12 harus membuat klinisi mempertanyakan diagnosis.

Sumsum tulang hiperselular, dengan panhyperplasia dari semua elemen hematopoietik, tetapi pemeriksaan sumsum tulang tidak diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Simpanan besi biasanya tidak ada di sumsum tulang, karena telah dipindahkan ke massa sel darah merah yang bersirkulasi. Kekurangan zat besi juga dapat terjadi akibat kehilangan darah gastrointestinal kronis. Pendarahan dapat menurunkan hematokrit ke kisaran normal (atau lebih rendah), menciptakan kebingungan

diagnostik, dan dapat menyebabkan situasi dengan mikrositosis yang signifikan namun hematokrit normal.

Kadar vitamin B12 sangat meningkat karena peningkatan kadar vitamin B12 transcobalamin III (disekresi oleh sel darah putih). Kelebihan produksi asam urat dapat menyebabkan hiperurisemia.

Meskipun morfologi sel darah merah biasanya normal pada presentasi, mikrositosis, hipokromia, dan poikilositosis dapat terjadi akibat defisiensi besi setelah pengobatan dengan proses mengeluarkan darah. Hipersplenisme progresif juga dapat menyebabkan eliptositosis.

### Diagnosis Banding

Polisitemia palsu, di mana hematokrit meningkat karena volume plasma berkontraksi daripada peningkatan massa sel darah merah, mungkin terkait dengan penggunaan diuretik atau mungkin terjadi tanpa penyebab yang jelas.

Penyebab sekunder polisitemia harus dicurigai jika splenomegali tidak ada dan hematokrit yang tinggi tidak disertai dengan peningkatan garis sel lainnya. Penyebab sekunder polisitemia termasuk hipoksia dan merokok;

kadar karboksihemoglobin dapat meningkat pada perokok (Tabel 13-15). CT scan ginjal atau sonogram dapat dipertimbangkan untuk mencari kista atau tumor yang mensekresi eritropoietin. Riwayat keluarga yang positif harus mengarah pada pemeriksaan hemoglobin afinitas oksigen tinggi kongenital. Tidak adanya mutasi pada JAK2 menunjukkan diagnosis yang berbeda. Namun, mutasi JAK2 juga sering ditemukan pada kelainan mieloproliferatif lain, trombositosis esensial, dan mielofibrosis.

Tabel 13–15. Penyebab polisitemia.

Polisitemia palsu
Polisitemia sekunder
Hipoksia: penyakit jantung, penyakit paru, ketinggian
Karboksihemoglobin: merokok
Tumor yang mensekresi eritropoietin, misalnya lesi ginjal (jarang)
Hemoglobin abnormal (jarang)
Polisitemia vera

Polisitemia vera harus dibedakan dari kelainan mieloproliferatif lainnya (Tabel 13-14). Peningkatan jumlah darah putih yang nyata (di atas 30.000/mcL) menunjukkan CML. Morfologi sel darah merah yang abnormal dan sel darah merah berinti dalam darah tepi

terlihat pada mielofibrosis. Trombositosis esensial disarankan ketika jumlah trombosit sangat meningkat.

### Tatalaksana

Pengobatan pilihan adalah flebotomi. Satu unit darah (kira-kira 500 mL) dikeluarkan setiap minggu sampai hematokrit kurang dari 45%; hematokrit dipertahankan kurang dari 45% dengan flebotomi berulang jika diperlukan. Pasien yang bermasalah dengan proses mengeluarkan darah (karena akses vena yang buruk atau alasan logistik) dapat dikelola terutama dengan hidroksiurea. Karena proses mengeluarkan darah berulang dengan sengaja menghasilkan defisiensi besi, kebutuhan untuk mengeluarkan darah harus dikurangi secara bertahap. Penting untuk menghindari suplementasi zat besi obat, karena hal ini dapat menggagalkan tujuan dari program phlebotomy. Diet rendah zat besi tidak diperlukan tetapi akan meningkatkan interval antara flebotomi. Mempertahankan hematokrit pada tingkat normal telah terbukti menurunkan insiden komplikasi trombotik.



Kadang-kadang, terapi mielosupresif diindikasikan. Indikasi termasuk kebutuhan mengeluarkan darah tinggi, trombositosis, dan pruritus keras. Terdapat bukti bahwa penurunan jumlah trombosit menjadi kurang dari 600.000/mcL akan mengurangi risiko komplikasi trombotik. Hidroksiurea banyak digunakan ketika terapi mielosupresif diindikasikan. Dosis biasa adalah 500-1500 mg/hari per oral, disesuaikan untuk menjaga trombosit kurang dari 500.000/mcL tanpa mengurangi jumlah neutrofil menjadi kurang dari 2000/mcL. Penghambat JAK2 ruxolitinib disetujui FDA untuk pasien yang resisten atau tidak toleran terhadap hidroksiurea. Dalam studi acak yang membandingkan terapi terbaik yang tersedia untuk ruxolitinib, pengobatan dengan ruxolitinib dikaitkan dengan manfaat yang lebih besar untuk kontrol hematokrit tanpa proses mengeluarkan darah (60%) dan pengurangan volume limpa (38%). Beban gejala membaik lebih dari 50% pada 49% pasien.

Studi interferon alfa-2 pegilasi telah menunjukkan kemanjuran yang cukup besar, dengan respons hematologi lebih dari 80%, dan respons molekuler pada 20% (yang diukur dengan mutasi JAK2). Pasien yang

respon molekulernya tidak tercapai memiliki frekuensi mutasi yang lebih tinggi di luar jalur JAK2 dan lebih mungkin untuk mendapatkan mutasi baru selama terapi. Efek samping umumnya dapat diterima dan kurang signifikan dibandingkan dengan bentuk interferon nonpegilasi. Uji coba fase 3 acak yang membandingkan interferon PEG-alpha-2 dengan hidroksiurea menunjukkan tingkat remisi lengkap yang serupa dan modifikasi fitur penyakit (ukuran limpa, kariotipe, dan kelainan histopatologis) tetapi dengan interferon PEG-alpha-2 menyebabkan lebih banyak efek samping grade 3/4 . Agen alkilasi telah terbukti meningkatkan risiko konversi penyakit ini menjadi leukemia akut dan harus dihindari. Terakhir, strategi terapi baru dan menjanjikan adalah induksi apoptosis melalui jalur p53 melalui penghambatan farmakologis menin ganda manusia 2 (mdm2).

Aspirin dosis rendah (75-81 mg/hari per oral) telah terbukti mengurangi risiko trombosis tanpa perdarahan yang berlebihan, dan harus menjadi bagian terapi untuk semua pasien tanpa kontraindikasi aspirin. Allopurinol 300 mg per oral setiap hari dapat diindikasikan untuk

hiperurisemia. Terapi antihistamin dengan difenhidramin atau penyekat H1 lainnya dan, jarang, ambilan kembali serotonin selektif inhibitor digunakan untuk mengelola pruritus.

### Prognosis

Polisitemia adalah penyakit malas dengan kelangsungan hidup rata-rata lebih dari 15 tahun. Penyebab utama morbiditas dan mortalitas adalah trombosis arteri. Seiring waktu, polisitemia vera dapat berubah menjadi mielofibrosis atau CML. Pada sekitar 5% kasus, gangguan berkembang menjadi AML, yang biasanya refrakter terhadap terapi.

### Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan polisitemia vera harus dirujuk ke ahli hematologi.

### Kapan Harus Mengaku?

Perawatan rawat inap jarang diperlukan.

- Barbui T et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. *Blood Rev.* 2016 Nov;30(6):453–9. [PMID: 27341755]
- Gerds AT. Beyond JAK-STAT: novel therapeutic targets in Ph-negative MPN. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):407–14. [PMID: 31808852]
- Tefferi A et al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94:133–43. [PMID: 30281843]

## TROMBOSITOSIS ESENSIAL

### ESSENSIAL

- Peningkatan jumlah trombosit tanpa adanya penyebab lain.
- Massa sel darah merah normal.
- Tidak adanya gen bcr/abl (kromosom Philadelphia).

### Gambaran Umum

Trombositosis esensial adalah kelainan mieloproliferatif yang tidak diketahui penyebabnya yang ditandai dengan proliferasi megakariosit di sumsum tulang yang menyebabkan peningkatan jumlah trombosit. Seperti polisitemia vera, temuan frekuensi tinggi mutasi JAK2

dan lainnya pada pasien ini telah meningkatkan pemahaman gangguan ini.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Usia rata-rata saat presentasi adalah 50-60 tahun, dan ada sedikit peningkatan insiden pada wanita. Gangguan ini sering dicurigai ketika ditemukan peningkatan jumlah trombosit. Lebih jarang, tanda pertama adalah trombotik, yang merupakan masalah klinis yang paling umum. Risiko trombotik meningkat seiring bertambahnya usia. Trombotik vena dapat terjadi di tempat yang tidak biasa seperti mesenterika, hati, atau portal pembuluh darah. Beberapa pasien mengalami eritromelalgia, rasa terbakar yang menyakitkan pada tangan disertai dengan eritema; gejala ini dapat diredakan dengan aspirin. Pendarahan, biasanya pada mukosa, lebih jarang terjadi dan berhubungan dengan defek trombosit kualitatif yang menyertainya. Splenomegali hadir pada setidaknya 25% pasien.

### B. Temuan Laboratorium

Jumlah trombosit yang meningkat adalah ciri khas gangguan ini, dan mungkin lebih dari 2.000.000/mcL ( $2000 \times 10^9/L$ ) (Tabel 13-14). Jumlah sel darah putih sering sedikit meningkat, biasanya tidak di atas 30.000/mcL ( $30 \times 10^9/L$ ), tetapi dengan beberapa bentuk mieloid imatur. Hematokritnya normal. Apusan darah tepi menunjukkan trombosit besar, tetapi bentuk degranulasi raksasa yang terlihat pada mielofibrosis tidak diamati. Morfologi sel darah merah normal.

Sumsum tulang menunjukkan peningkatan jumlah megakariosit tetapi tidak ada kelainan morfologis lainnya. Darah tepi harus diuji untuk gen fusi bcr/abl (kromosom Philadelphia) karena dapat membedakan CML, jika ada, dari trombositosis esensial, jika tidak ada.

### Diagnosis Banding

Trombositosis esensial harus dibedakan dari penyebab sekunder peningkatan jumlah trombosit. Pada trombositosis reaktif, jumlah trombosit jarang melebihi 1.000.000/mcL ( $1000 \times 10^9/L$ ). Gangguan inflamasi seperti rheumatoid arthritis dan kolitis ulserativa menyebabkan peningkatan jumlah trombosit yang

signifikan, seperti halnya infeksi kronis. Trombositosis defisiensi besi diamati hanya ketika anemia signifikan. Jumlah trombosit sementara meningkat setelah splenektomi. Mutasi JAK2 ditemukan di lebih dari 50% kasus. Mutasi MPL dan CALR sering terjadi pada pasien dengan trombositosis esensial JAK2-negatif. Mengenai gangguan mieloproliferatif lainnya, kurangnya eritrositosis membedakannya dari polisitemia vera.

Tidak seperti mielofibrosis, morfologi sel darah merah normal, sel darah merah berinti tidak ada, dan trombosit degranulasi raksasa tidak terlihat. Pada CML, kromosom Philadelphia (atau bcr/abl dengan pengujian molekuler) menegaskan diagnosis.

#### Tatalaksana

Pasien dianggap berisiko tinggi untuk trombotik jika mereka lebih tua dari 60 tahun, memiliki jumlah leukosit  $11.000/\text{mcL}$  ( $11 \times 10^9/\text{L}$ ) atau lebih tinggi, atau memiliki riwayat trombotik sebelumnya. Mereka juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami pendarahan. Risiko trombotik dapat dikurangi dengan mengontrol jumlah trombosit, yang harus dijaga di bawah  $500.000/\text{mcL}$  (500

$\times 10^9/L$ ). Pengobatan pilihan adalah hidroksiurea oral dengan dosis 500-1000 mg/hari. Dalam kasus yang jarang terjadi di mana hidroksiurea tidak dapat ditoleransi dengan baik karena anemia, dapat ditambahkan anagrelide dosis rendah, 1-2 mg/hari per oral. Dosis anagrelide yang lebih tinggi dapat dipersulit oleh sakit kepala, edema perifer, dan gagal jantung. Interferon alfa-2 pegilasi dapat menginduksi respons hematologis yang signifikan dan berpotensi menargetkan klon ganas dalam kasus mutan CALR. Kontrol ketat faktor risiko kardiovaskular yang hidup berdampingan adalah wajib untuk semua pasien.

Gejala vasomotor seperti eritromelalgia dan parestesia merespons aspirin dengan cepat, dan penggunaan dosis rendah jangka panjang (81 mg/hari per oral) dapat mengurangi risiko komplikasi trombotik pada pasien berisiko rendah. Jika terjadi perdarahan hebat yang tidak biasa, jumlah trombosit dapat diturunkan secara cepat dengan trombositpheresis. Dalam kasus trombositosis yang nyata (lebih besar atau sama dengan  $1.000.000/mcL$  [ $1000 \times 10^9/L$ ]) atau bukti perdarahan,



sindrom von Willebrand yang didapat harus disingkirkan sebelum memulai aspirin dosis rendah.

### Perjalanan dan Prognosis

Trombositosis esensial adalah gangguan malas yang memungkinkan kelangsungan hidup jangka panjang. Kelangsungan hidup rata-rata lebih lama dari 15 tahun sejak diagnosis, dan kelangsungan hidup pasien yang lebih muda dari usia 50 tahun tidak tampak berbeda dari kontrol yang cocok. Sumber utama morbiditas—trombosis—dapat dikurangi dengan kontrol trombosit yang tepat. Pada akhir perjalanan penyakit, sumsum tulang dapat menjadi fibrotik, dan splenomegali masif dapat terjadi, kadang-kadang dengan infark limpa. Ada risiko 10-15% berkembang menjadi myelofibrosis setelah 15 tahun, dan 1-5% risiko transformasi menjadi leukemia akut selama 20 tahun.

### Kapan Harus Merujuk?

Pasien dengan trombositosis esensial harus dirujuk ke ahli hematologi.

Bose P et al. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol.* 2019 Aug 30;10:2040620719870052. [PMID: 31516686]

Sankar K et al. Thrombosis in the Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Treat Res.* 2019;179:159–78. [PMID:31317487]

## MYLOFIBROSIS PRIMER

### ESSENSIAL

- Splenomegali yang mencolok.
- *Tear drops* poikilositosis pada apusan perifer.
- Gambaran darah leukoeritroblastik; trombosit abnormal raksasa.
- Awalnya hiperseluler, kemudian sumsum tulang hiposeluler dengan retikulin atau fibrosis kolagen.

### Gambaran Umum

Myelofibrosis primer adalah kelainan mieloproliferatif yang ditandai dengan hematopoiesis klonal yang sering tetapi tidak selalu disertai dengan mutasi *JAK2*, *CALR*, atau *MPL*; fibrosis sumsum tulang; anemia; splenomegali; dan gambaran darah tepi leukoeritroblastik dengan poikilositosis tetesan air mata. Myelofibrosis juga dapat

terjadi sebagai proses sekunder setelah gangguan mieloproliferatif lainnya (misalnya polisitemia vera, trombositosis esensial). Dipercaya bahwa fibrosis terjadi sebagai respons terhadap peningkatan sekresi faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF) dan kemungkinan sitokin lainnya. Sebagai respons terhadap fibrosis sumsum tulang, hematopoiesis ekstrameduler terjadi di hati, limpa, dan kelenjar getah bening. Di tempat-tempat ini, sel-sel mesenkim yang bertanggung jawab untuk hematopoiesis janin dapat diaktifkan kembali. Menurut klasifikasi WHO 2016, myelofibrosis primer “prefibrotik” dibedakan dari myelofibrosis primer “ternyata fibrotik”; yang pertama mungkin mirip dengan trombositosis esensial dalam presentasinya dan secara prognostik relevan untuk membedakan keduanya.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Myelofibrosis primer berkembang pada orang dewasa di atas usia 50 tahun dan biasanya berbahaya dalam onset. Pasien paling sering datang dengan kelelahan karena anemia atau perut penuh yang berhubungan dengan

splenomegali. Presentasi yang jarang termasuk perdarahan dan nyeri tulang. Pada pemeriksaan, splenomegali hampir selalu ada dan umumnya masif. Hati membesar pada lebih dari 50% kasus.

Kemudian dalam perjalanan penyakit, kegagalan sumsum tulang progresif terjadi karena menjadi semakin fibrotik. Trombositopenia progresif menyebabkan perdarahan. Limpa terus membesar, yang menyebabkan rasa cepat kenyang. Episode infark limpa yang menyakitkan dapat terjadi. Pasien menjadi cachectic dan mungkin mengalami nyeri tulang yang parah, terutama di kaki bagian atas. Hematopoiesis di hati menyebabkan hipertensi portal dengan asites, varises esofagus, dan kadang-kadang myelitis transversa yang disebabkan oleh myelopoiesis di ruang epidural.

## B. Temuan Laboratorium

Pasien hampir selalu anemia pada presentasi. Hitung darah putih bervariasi—baik rendah, normal, atau meningkat—dan dapat ditingkatkan hingga 50.000/mcL ( $50 \times 10^9/L$ ). Jumlah trombosit bervariasi. Apusan darah

tepi sangat dramatis, dengan poikilositosis yang signifikan dan banyak bentuk tetesan air mata di garis sel darah merah. Sel darah merah berinti hadir dan seri myeloid bergeser, dengan bentuk yang belum matang termasuk persentase kecil dari promyelocytes atau myeloblasts. Morfologi trombosit mungkin aneh, dan bentuk trombosit degranulasi raksasa (fragmen megakariosit) dapat terlihat. Tiga serangkai poikilositosis titik air mata, darah leukoeritroblastik, dan trombosit abnormal raksasa sangat mengarah pada mielofibrosis.

Sumsum tulang biasanya tidak dapat diaspirasi (keran kering), meskipun pada awal perjalanan penyakit ini hiperseluler, dengan peningkatan megakariosit yang nyata. Fibrosis pada tahap ini dideteksi dengan pewarnaan perak yang menunjukkan peningkatan serat retikulin. Kemudian, biopsi menunjukkan fibrosis yang lebih parah, dengan penggantian prekursor hematopoietik oleh kolagen. Tidak ada kelainan kromosom yang khas. JAK2 bermutasi pada 65% kasus, dan MPL dan CALR bermutasi pada sebagian besar kasus yang tersisa; 10% kasus adalah "triple-negatif."

## Diagnosis Banding

Gambaran darah leukoeritroblastik dari penyebab lain dapat terlihat sebagai respons terhadap infeksi berat, peradangan, atau proses infiltratif sumsum tulang. Namun, poikilositosis titik air mata dan bentuk trombosit abnormal raksasa tidak akan ada. Fibrosis sumsum tulang dapat terlihat pada karsinoma metastatik, limfoma Hodgkin, dan leukemia sel berbulu. Gangguan ini didiagnosis dengan morfologi karakteristik jaringan yang terlibat.

Dari gangguan mieloproliferatif lainnya, CML didiagnosis ketika ada leukositosis yang nyata, morfologi sel darah merah normal, dan adanya gen fusi *bcr/abl*. Polisitemia vera ditandai dengan peningkatan hematokrit. Trombositosis esensial menunjukkan peningkatan jumlah trombosit yang dominan.

## Tatalaksana

Observasi dengan perawatan suportif adalah strategi pengobatan yang masuk akal untuk pasien tanpa gejala dengan penyakit risiko rendah atau sedang-1 Dynamic International Prognostic Scoring (DIPSS)-plus, terutama

tanpa adanya mutasi berisiko tinggi. Pasien anemia didukung dengan transfusi. Anemia juga dapat dikontrol dengan androgen, prednison, thalidomide, atau lenalidomide. Terapi lini pertama untuk splenomegali terkait mielofibrosis adalah hidroksiurea 500-1000 mg/hari per oral, yang efektif dalam mengurangi ukuran limpa hingga setengahnya pada sekitar 40% pasien. Baik thalidomide dan lenalidomide dapat memperbaiki splenomegali dan trombositopenia pada beberapa pasien. Splenektomi tidak rutin dilakukan tetapi diindikasikan untuk pembesaran limpa refrakter obat yang menyebabkan episode nyeri berulang, trombositopenia berat, atau kebutuhan transfusi yang tidak dapat diterima. Komplikasi perioperatif dapat terjadi pada 28% pasien dan termasuk infeksi, trombosis vena abdomen, dan perdarahan. Terapi radiasi memiliki peran untuk situs yang menyakitkan hematopoiesis ekstramedulla, hipertensi pulmonal, atau nyeri tulang yang parah. Transjugular intrahepatik portosystemic shunt juga dapat dipertimbangkan untuk meringankan gejala hipertensi portal.

Pasien dengan penyakit risiko DIPSS-plus tinggi atau menengah-2, atau pasien yang memiliki mutasi berisiko tinggi seperti *ASXL1* atau *SRSF2*, harus dipertimbangkan untuk transplantasi sel induk alogenik, yang saat ini merupakan satu-satunya modalitas pengobatan yang berpotensi kuratif pada penyakit ini. Kandidat nontransplantasi dapat diobati dengan inhibitor JAK2 atau agen imunomodulator untuk mengontrol gejala. Ruxolitinib, inhibitor JAK2 pertama yang disetujui FDA, menghasilkan pengurangan ukuran limpa dan perbaikan gejala konstitusional tetapi tidak menginduksi remisi klinis atau sitogenetik lengkap atau secara signifikan mempengaruhi beban alel mutan JAK2/CALR/MPL. Selain itu, ruxolitinib dapat memperburuk sitopenia. Fedratinib inhibitor JAK2 selektif yang lebih baru telah disetujui pada tahun 2019. Ini dapat menyebabkan pengurangan ukuran dan peningkatan limpa yang berkelanjutan t pada gejala yang berhubungan dengan penyakit untuk pasien dengan mielofibrosis stadium lanjut. Namun, itu membawa risiko yang signifikan dari ensefalopati serius dan fatal, termasuk ensefalopati Wernicke, dan penyedia layanan harus secara teratur



menilai kadar tiamin pada semua pasien. Obat imunomodulator lenalidomide dan pomalidomide menghasilkan pengendalian anemia pada 25% dan trombositopenia pada 58% kasus, tanpa pengurangan ukuran limpa yang signifikan.

### Perjalanan dan Prognosis

Kelangsungan hidup rata-rata dari saat diagnosis adalah sekitar 5 tahun. Terapi dengan agen biologis dan penerapan transplantasi sel induk alogenetik dengan intensitas rendah tampaknya menawarkan kemungkinan untuk meningkatkan hasil bagi banyak pasien. Myelofibrosis stadium akhir ditandai dengan astenia menyeluruh, gagal hati, dan perdarahan dari trombositopenia, dengan beberapa kasus berakhir pada AML. DIPSS-plus menggabungkan variabel risiko klinis dan genetik dan dikaitkan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Baru-baru ini, relevansi prognostik merugikan DIPSS-plus-independen telah ditunjukkan untuk mutasi tertentu termasuk ASXL1 dan SRSF2, sedangkan pasien dengan mutasi CALR tipe 1/seperti, dibandingkan dengan rekan mereka dengan mutasi driver

lainnya, menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih baik secara signifikan.

Kapan Harus Merujuk?

Pasien yang dicurigai myelofibrosis harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Penerimaan biasanya tidak diperlukan.

Finazzi G et al. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 7;8(11):104. [PMID: 30405096]

Zimran E et al. Novel treatments to tackle myelofibrosis. *Expert Rev Hematol.* 2018 Nov;11(11):889–902. [PMID: 30324817]

## LEUKOMIA MIELOID KRONIK

### ESSENSIAL

- Peningkatan jumlah sel darah putih.
- Seri myeloid yang sangat bergeser ke kiri tetapi dengan persentase promyelocytes dan blast yang rendah.
- Adanya gen bcr/abl (kromosom Philadelphia).

Gambaran Umum

CML adalah kelainan mieloproliferatif yang ditandai dengan produksi sel myeloid yang berlebihan. Sel-sel myeloid ini terus berdiferensiasi dan bersirkulasi dalam jumlah yang meningkat di darah tepi.

CML ditandai dengan kelainan kromosom tertentu dan kelainan molekuler tertentu. **Kromosom Philadelphia** adalah translokasi resiprokal antara lengan panjang kromosom 9 dan 22. Bagian 9q yang ditranslokasi mengandung abl, suatu protoonkogen yang diterima di tempat spesifik pada 22q, gugus titik putus (bcr). Gen fusi bcr/abl menghasilkan protein baru yang memiliki aktivitas tirosin kinase. Gangguan ini adalah contoh pertama yang dikenali dari "kecanduan" tirosin kinase oleh sel kanker.

CML awal ("fase kronis") tidak berperilaku seperti penyakit ganas. Fungsi sumsum tulang yang normal dipertahankan, sel darah putih berdiferensiasi dan, meskipun ada beberapa kelainan kualitatif, neutrofil melawan infeksi secara normal. Namun, CML yang tidak diobati secara inheren tidak stabil, dan tanpa pengobatan penyakit berkembang menjadi fase ledakan yang

dipercepat dan kemudian akut, yang secara morfologis tidak dapat dibedakan dari leukemia akut.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

CML adalah gangguan usia paruh baya (usia rata-rata saat presentasi adalah 55 tahun). Pasien biasanya mengeluh kelelahan, keringat malam, dan demam ringan yang berhubungan dengan keadaan hipermetabolik yang disebabkan oleh kelebihan produksi sel darah putih. Pasien mungkin juga mengeluh perut penuh yang berhubungan dengan splenomegali. Di beberapa kasus, peningkatan jumlah darah putih ditemukan secara kebetulan. Jarang, pasien akan datang dengan sindrom klinis yang berhubungan dengan leukostasis dengan penglihatan kabur, gangguan pernapasan, atau priapismus. Hitung darah putih dalam kasus ini biasanya lebih besar dari 100.000/mcL ( $100 \times 10^9/L$ ) tetapi kurang dari 500.000/mcL ( $500 \times 10^9/L$ ). Pada pemeriksaan, limpa membesar (seringkali sangat mencolok), dan nyeri tekan sternum dapat muncul sebagai tanda ekspansi sumsum yang berlebihan. Dalam kasus yang ditemukan

selama pemantauan laboratorium rutin, temuan ini sering tidak ada. Percepatan penyakit sering dikaitkan dengan demam (tanpa adanya infeksi), nyeri tulang, dan splenomegali.

## B. Temuan Laboratorium

CML ditandai dengan peningkatan jumlah sel darah putih; jumlah darah putih rata-rata saat diagnosis adalah 150.000/mcL ( $150 \times 10^9/L$ ), meskipun dalam beberapa kasus

jumlah sel darah putih hanya sedikit meningkat (Tabel 13-14). Darah tepi adalah karakteristik. Seri myeloid dibiarkan bergeser, dengan bentuk dewasa mendominasi dan dengan sel-sel biasanya hadir secara proporsional dengan tingkat pematangan mereka. Ledakan biasanya kurang dari 5%. Basofilia dan eosinofilia mungkin ada. Pada presentasi, pasien biasanya tidak anemia. Morfologi sel darah merah normal, dan sel darah merah berinti jarang terlihat. Jumlah trombosit mungkin normal atau meningkat (terkadang sampai tingkat yang sangat tinggi). Biopsi sumsum tulang sangat penting untuk memastikan bahan yang cukup untuk kariotipe lengkap dan untuk

evaluasi morfologi untuk mengkonfirmasi fase penyakit. Sumsum tulang hiperseluler, dengan myelopoiesis bergeser ke kiri. Mieloblas menyusun kurang dari 5% sel sumsum. Ciri penyakit ini adalah gen bcr/abl yang dideteksi dengan tes polymerase chain reaction (PCR) di darah tepi dan sumsum tulang.

Dengan perkembangan ke fase akselerasi dan blast, terjadi anemia progresif dan trombositopenia, dan persentase blast dalam darah dan sumsum tulang meningkat. CML fase ledakan didiagnosis ketika ledakan terdiri dari lebih dari 20% sel sumsum tulang.

### Diagnosis Banding

CML ini harus dibedakan dari leukositosis reaktif yang berhubungan dengan infeksi. Dalam kasus seperti itu, jumlah darah putih biasanya kurang dari 50.000/mcL ( $50 \times 10^9/L$ ), tidak ada splenomegali, dan gen bcr/abl tidak ada.

CML harus dibedakan dari penyakit mieloproliferatif lainnya (Tabel 13-14). Hematokrit tidak boleh meningkat, morfologi sel darah merah adalah normal, dan sel darah

merah berinti jarang atau tidak ada. Diagnosis pasti dibuat dengan menemukan gen *bcr/abl*.

### Tatalaksana

Pengobatan biasanya tidak muncul bahkan dengan jumlah darah putih lebih dari 200.000/mcL ( $200 \times 10^9/L$ ), karena sebagian besar sel yang bersirkulasi sudah matang sel myeloid yang lebih kecil dan lebih deformable dari blast leukemia primitif. Dalam kasus yang jarang terjadi di mana gejala akibat hiperleukositosis ekstrim (priapisme, gangguan pernapasan, penglihatan kabur, perubahan status mental), leukapheresis emergensi dilakukan bersamaan dengan terapi myelosupresif.

Pada CML fase kronis, tujuan terapi adalah normalisasi kelainan hematologi dan supresi klon pengekspres *bcr/abl* ganas. Pengobatan pilihan terdiri dari inhibitor tirosin kinase (misalnya, imatinib, nilotinib, dasatinib) menargetkan abl kinase aktif menyimpang. Diharapkan remisi lengkap hematologi, dengan normalisasi jumlah darah dan splenomegali akan terjadi dalam waktu 3 bulan setelah inisiasi pengobatan. Kedua, respon sitogenetik utama harus dicapai, idealnya dalam

waktu 3 bulan tetapi pasti dalam waktu 6 bulan. Respon sitogenetik utama diidentifikasi ketika kurang dari 35% metafase mengandung kromosom Philadelphia. Terakhir, respons molekuler utama diinginkan dalam 12 bulan dan didefinisikan sebagai reduksi 3-log dari transkrip bcr/abl yang diukur dengan PCR kuantitatif. Ini kira-kira sesuai dengan rasio bcr/abl (dibandingkan dengan abl) kurang dari 0,01. Pasien yang mencapai tingkat respons molekuler ini memiliki prognosis yang sangat baik, dengan 100% dari mereka tetap bebas perkembangan pada 8 tahun. Di sisi lain, pasien memiliki prognosis yang lebih buruk jika target ini tidak tercapai, respon sitogenetik atau molekuler kemudian hilang, atau mutasi baru atau kelainan sitogenetik berkembang.

Imatinib mesylate adalah inhibitor tirosin kinase pertama yang disetujui dan menghasilkan kontrol hematologi hampir universal (98%) penyakit fase kronis dengan dosis 400 mg/hari. Tingkat respons molekuler utama dengan imatinib pada penyakit fase kronis adalah 30% pada 1 tahun. Inhibitor tirosin kinase generasi kedua, nilotinib dan dasatinib, juga digunakan sebagai terapi lini depan dan dapat secara signifikan meningkatkan tingkat



respons molekuler utama dibandingkan dengan imatinib (71% untuk nilotinib pada 300-400 mg dua kali sehari selama 2 tahun, 64% untuk dasatinib pada 100 mg/hari selama 2 tahun) dan menghasilkan tingkat perkembangan penyakit stadium lanjut yang lebih rendah. Namun, ini agen juga dapat menyelamatkan 90% pasien yang tidak menanggapi pengobatan dengan imatinib dan karena itu dapat dicadangkan untuk digunakan dalam pengaturan itu. Inhibitor tirosin kinase bcr/abl ganda, bosutinib, digunakan untuk pasien yang resisten atau tidak toleran terhadap inhibitor tirosin kinase lainnya. Tingkat respons sitogenetik lengkap terhadap bosutinib adalah 25%, tetapi tidak aktif melawan mutasi T315I.

Pasien yang memakai inhibitor tirosin kinase harus dipantau dengan uji PCR kuantitatif. Mereka yang memiliki peningkatan konsisten dalam transkrip bcr/abl atau mereka yang memiliki respons molekuler suboptimal seperti yang didefinisikan di atas harus menjalani pengujian mutasi abl dan kemudian dialihkan ke inhibitor tirosin kinase alternatif. Mutasi T315I pada abl secara spesifik resisten terhadap terapi dengan imatinib, dasatinib, nilotinib, dan bosutinib tetapi tampaknya

sensitif terhadap agen generasi ketiga ponatinib. Namun, ponatinib dikaitkan dengan tingkat komplikasi trombotik vaskular yang tinggi. Untuk pasien dengan mutasi T315I serta pasien yang tidak menanggapi beberapa inhibitor tirosin kinase, termasuk ponatinib, inhibitor alosterik baru asciminib dapat dicoba. Ini telah menunjukkan tingkat respons hematologi lengkap 54% dan 48% respons molekuler utama yang berkelanjutan pada pasien yang diobati dengan berat. Efek toksik yang membatasi dosis termasuk peningkatan asimtomatik pada tingkat lipase dan pankreatitis klinis. Terakhir, omacetaxine—terapi inhibitor non-tirosin kinase yang disetujui untuk pasien dengan CML yang resisten terhadap setidaknya dua inhibitor tirosin kinase—dapat menghasilkan respons sitogenetik utama pada 18% pasien. Pasien di mana respon molekuler yang baik untuk salah satu agen ini tidak dapat dicapai atau di mana penyakit berkembang meskipun terapi harus dipertimbangkan untuk transplantasi sel induk alogenik.

Pasien dengan penyakit stadium lanjut (fase akselerasi atau krisis myeloid/lymphoid blast) harus diobati dengan inhibitor tirosin kinase saja atau dalam

kombinasi dengan kemoterapi myelosupresif. Dosis inhibitor tirosin kinase pada kondisi tersebut biasanya lebih tinggi daripada dosis yang sesuai untuk penyakit fase kronis. Karena durasi respons terhadap inhibitor tirosin kinase dalam pengaturan ini terbatas, pasien yang memiliki penyakit fase akselerasi atau fase ledakan pada akhirnya harus dipertimbangkan untuk transplantasi sel induk alogenik.

#### Perjalanan dan Prognosis

Sejak diperkenalkannya terapi imatinib pada tahun 2001, dan dengan pengembangan agen yang ditargetkan secara molekuler, lebih dari 80% pasien tetap hidup dan tanpa perkembangan penyakit pada 9 tahun. Pasien dengan respon molekuler yang baik terhadap terapi inhibitor tirosin kinase memiliki prognosis yang sangat baik, dengan dasarnya kelangsungan hidup 100% pada 9 tahun, dan kemungkinan sebagian kecil dari pasien ini akan sembuh. Studi saat ini menunjukkan bahwa terapi inhibitor tirosin kinase dapat dihentikan dengan aman setelah 2 tahun pada pasien yang mencapai respons molekuler mayor yang berkelanjutan, dengan 50-60%

pasien yang tersisa dalam remisi molekuler setidaknya 1 tahun.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan CML harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Rawat inap jarang diperlukan dan harus disediakan untuk gejala leukostasis saat diagnosis atau untuk transformasi menjadi leukemia akut.

Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):177–84. [PMID: 30504307]

Molica M et al. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. Ther Adv Hematol. 2019 Mar 1;10:2040620719826444. [PMID: 30854182]

Westerweel PE et al. New approaches and treatment combinations for the management of chronic myeloid leukemia. Front Oncol. 2019 Aug 6;9:665. [PMID: 31448223]

## **SINDROM MIELODISPLASTIK**

**ESSENSIAL**

- 
- Sitopenia dengan sumsum tulang hiperseluler.
  - Kelainan morfologi pada satu atau lebih garis sel hematopoietik.
- 

### Gambaran Umum

Sindrom myelodysplastic adalah sekelompok kelainan klonal didapat dari sel induk hematopoietik. Mereka dicirikan oleh konstelasi sitopenia, sumsum biasanya hiperseluler, displasia morfologis, dan kelainan genetik. Gangguan biasanya idiopatik tetapi dapat disebabkan oleh paparan sebelumnya terhadap kemoterapi sitotoksik, radiasi atau keduanya. Selain sitogenetika, sekuensing dapat mendeteksi mutasi genetik pada 80-90% pasien MDS. Yang penting, mutasi klon yang didapat identik dengan yang terlihat pada MDS dapat terjadi pada sel hematopoietik 10% dari orang tua yang tampaknya sehat, yang mendefinisikan gangguan *clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)*.

Myelodysplasia mencakup beberapa sindrom heterogen. Perbedaan utama adalah apakah ada peningkatan ledakan sumsum tulang (lebih dari 5% elemen sumsum). Kategori MDS dengan ledakan berlebihan mewakili bentuk penyakit yang lebih agresif, sering

menyebabkan AML. Mereka yang tidak memiliki blas berlebih dicirikan oleh derajat displasia, misalnya MDS dengan displasia garis tunggal dan MDS dengan displasia multigaris. Temuan morfologis *ringed sideroblasts* digunakan untuk menentukan subkategori sindrom MDS risiko rendah. Pasien dengan **isolated 5q loss**, yang ditandai dengan temuan sitogenetik dari hilangnya sebagian lengan panjang kromosom 5, terdiri dari subkelompok penting pasien dengan riwayat alami yang berbeda. Terakhir, suatu sindrom proliferasif termasuk monositosis darah tepi yang berkelanjutan lebih dari 1000/mcL ( $1,0 \times 10^9/L$ ) disebut *chronic myelomonocytic leukemia* (CMML), suatu kelainan yang memiliki ciri-ciri yang sama dengan kelainan myelodysplastic dan myeloproliferative. Sistem Skoring Prognostik Internasional (IPSS) mengklasifikasikan pasien berdasarkan status risiko berdasarkan persentase ledakan sumsum tulang, sitogenetik, dan tingkat keparahan sitopenia. IPSS dikaitkan dengan tingkat perkembangan menjadi AML dan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan, yang dapat berkisar dari rata-rata 6 tahun

untuk kelompok berisiko rendah hingga 5 bulan untuk pasien berisiko tinggi.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Pasien biasanya berusia di atas 60 tahun. Banyak pasien tidak menunjukkan gejala ketika diagnosis dibuat karena ditemukannya jumlah darah yang abnormal. Kelelahan, infeksi, atau perdarahan yang berhubungan dengan kegagalan sumsum tulang biasanya merupakan gejala dan tanda yang muncul. Perjalanannya mungkin lamban, dan penyakitnya dapat muncul sebagai penyakit yang melemahkan dengan demam, penurunan berat badan, dan kelemahan umum. Pada pemeriksaan, splenomegali dapat muncul dalam kombinasi dengan pucat, perdarahan, dan berbagai tanda infeksi. Sindrom myelodysplastic juga dapat disertai dengan berbagai sindrom paraneoplastik sebelum atau setelah diagnosis ini.

### B. Temuan Laboratorium

Anemia dapat ditandai dengan MCV normal atau meningkat, dan dukungan transfusi mungkin diperlukan.

Pada apusan darah tepi, makro-ovalosit dapat terlihat. Jumlah sel darah putih biasanya normal atau berkurang, dan neutropenia sering terjadi. Neutrofil dapat menunjukkan kelainan morfologis, termasuk jumlah granula yang kurang atau segmentasi nukleus yang kurang, terutama nukleus bilobed (kelainan Pelger-Huet). Seri myeloid dapat digeser ke kiri, dan sejumlah kecil promyelocytes atau blast dapat terlihat. Jumlah trombosit normal atau berkurang, dan trombosit hipogranular mungkin ada.

Sumsum tulang secara khas hiperselular tetapi kadang-kadang hiposelular. Hiperplasia eritroid sering terjadi, dan tanda-tanda eritropoiesis abnormal meliputi gambaran megaloblastik, tunas nukleus, atau prekursor eritroid berinti banyak. Pewarnaan biru Prusia dapat menunjukkan sideroblas bercincin. Di sumsum juga, seri myeloid sering bergeser ke kiri, dengan peningkatan variabel dalam ledakan. Butiran yang kurang atau abnormal dapat terlihat. Kelainan yang khas adalah adanya megakariosit kerdil dengan nukleus unilobed. Kelainan genetik menentukan MDS; sering terdapat kelainan sitogenetik yang melibatkan lengan panjang



kromosom 5 serta delesi kromosom 5 dan 7. Beberapa pasien dengan bentuk indolen dari penyakit ini memiliki delesi parsial kromosom 5 yang terisolasi (MDS dengan del[5q] yang terisolasi). Selain kelainan sitogenetik, gen yang paling sering bermutasi adalah *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53*, dan *EZH2*.

### Diagnosis Banding

Sindrom mielodisplastik harus dibedakan dari anemia megaloblastik, anemia aplastik, mielofibrosis, sitopenia terkait HIV, dan efek obat akut atau kronis. Dalam kasus yang tidak kentara, evaluasi sitogenetik dari sumsum tulang dapat membantu membedakan kelainan klonal ini dari penyebab sitopenia lainnya. Ketika jumlah blas meningkat di sumsum tulang, myelodysplasia secara sewenang-wenang dipisahkan dari AML dengan adanya kurang dari 20% blast.

### Tatalaksana

Myelodysplasia adalah penyakit heterogen, dan pengobatan yang tepat tergantung pada sejumlah faktor.

Untuk pasien dengan anemia yang memiliki kadar eritropoietin serum yang rendah (500 miliunit/mL atau kurang), obat perangsang eritropoiesis dapat meningkatkan hematokrit dan mengurangi kebutuhan transfusi sel darah merah sebesar 40%. Penambahan terapi faktor perangsang koloni granulosit intermiten (G-CSF) dapat meningkatkan respons eritroid terhadap epoetin. Sayangnya, pasien dengan kebutuhan transfusi tertinggi adalah yang paling kecil kemungkinannya untuk merespon. Pasien yang tetap bergantung pada transfusi sel darah merah dan yang tidak segera memiliki penyakit yang mengancam jiwa harus menerima kelas besi untuk mencegah kelebihan zat besi yang serius; dosis deferasirox agen oral adalah 20 mg/kg/hari dalam dosis terbagi. Pasien yang terkena terutama dengan neutropenia berat dapat mengambil manfaat dari penggunaan faktor pertumbuhan myeloid seperti filgrastim. Analog trombopoietin oral, seperti romiplostim dan eltrombopag, telah menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan jumlah trombosit pada myelodysplasia. Akhirnya, pasien sesekali bisa mendapatkan keuntungan dari terapi immunosupresif termasuk ATG. Prediktor respon terhadap

ATG termasuk usia lebih muda dari 60 tahun, tidak adanya 5q-, dan adanya HLA DR15.

Untuk pasien yang tidak menanggapi intervensi ini, ada beberapa pilihan terapi yang tersedia. Lenalidomide disetujui untuk pengobatan anemia yang bergantung pada transfusi karena myelodysplasia. Ini adalah pengobatan pilihan pada pasien dengan MDS dengan del (5q) terisolasi dengan respon yang signifikan pada 70% pasien, dan respon biasanya berlangsung lebih lama dari 2 tahun. Selain itu, hampir setengah dari pasien ini memasuki remisi sitogenetik dengan pembersihan klon 5q- yang abnormal. Dosis awal yang dianjurkan adalah 10 mg/hari per oral. Efek samping yang paling umum adalah neutropenia dan trombositopenia, tetapi terjadi trombosis vena dan memerlukan profilaksis dengan aspirin, 325 mg/hari per oral. Untuk pasien dengan myelodysplasia risiko tinggi, azacitidine adalah pengobatan pilihan. Ini dapat meningkatkan gejala dan jumlah darah dan memperpanjang kelangsungan hidup secara keseluruhan dan waktu untuk konversi ke leukemia akut. Ini digunakan dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> setiap hari selama 5-7 hari setiap 28 hari dan hingga enam siklus terapi mungkin

diperlukan untuk mencapai respons. Decitabine, agen hipometilasi terkait, diberikan pada 20 mg/m<sup>2</sup> setiap hari selama 5 hari setiap 28 hari dapat menghasilkan respons hematologi yang serupa tetapi belum menunjukkan manfaat dalam kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan perawatan suportif saja. Sayangnya, kemajuan yang telah dicapai selama dekade terakhir dalam memahami mekanisme molekuler kompleks yang mendasari MDS belum diterjemahkan ke dalam pilihan terapi baru.

Transplantasi *allogeneic stem cell* adalah satu-satunya terapi kuratif untuk myelodysplasia, tetapi perannya dibatasi oleh usia lanjut dari banyak pasien dan perjalanan penyakit yang bervariasi. Penggunaan dan waktu yang optimal dari transplantasi alogenik kontroversial, tetapi penggunaan rejimen preparatif intensitas rendah dan sumber donor alternatif (darah tali pusat, haplotype-matched) telah memperluas peran terapi ini.

Perjalanan dan Prognosis

Myelodysplasia adalah penyakit yang akhirnya fatal, dan transplantasi alogenik adalah satu-satunya terapi kuratif, dengan tingkat kesembuhan 30-60% tergantung terutama pada status risiko penyakit. Pasien paling sering meninggal karena infeksi atau pendarahan. Pasien dengan MDS dengan del (5q) terisolasi memiliki prognosis yang baik, dengan kelangsungan hidup 5 tahun lebih dari 90%. Pasien lain dengan penyakit berisiko rendah (dengan tidak adanya ledakan berlebih dan sitogenetik yang merugikan) juga dapat melakukannya dengan baik, dengan kelangsungan hidup yang serupa. Mereka dengan ledakan berlebih atau CMML memiliki risiko lebih tinggi (30–50%) untuk mengembangkan leukemia akut, dan kelangsungan hidup yang pendek (kurang dari 2 tahun) tanpa transplantasi alogenik.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan myelodysplasia harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Rawat inap diperlukan hanya untuk komplikasi tertentu, seperti infeksi berat infection.

Gil-Perez A et al. Management of myelodysplastic syndromes after failure of response to hypomethylating agents. *Ther Adv Hematol*. 2019 May 9;10:2040620719847059. [PMID: 31156799]

Ogawa S. Genetics of MDS. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1049–59. [PMID: 30670442]

Park S et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):134–60. [PMID: 30549002]

## LEUKEMIA AKUT

### ESSENSIAL

- Durasi gejala yang singkat, termasuk kelelahan, demam, dan pendarahan.
- Sitopenia atau pansitopenia.
- Blast dalam darah tepi pada 90% pasien.
- Lebih dari 20% blast di sumsum tulang.

### Gambaran Umum

Leukemia akut adalah keganasan sel progenitor hematopoietik. Sel-sel ganas yang belum matang berkembang biak dengan cara yang tidak terkendali dan

menggantikan elemen sumsum tulang yang normal. Sebagian besar kasus muncul tanpa penyebab yang jelas. Namun, radiasi dan beberapa racun (benzena) bersifat leukemogenik. Selain itu, sejumlah agen kemoterapi (terutama siklofosamid, melphalan, agen alkilasi lainnya, dan etoposida) dapat menyebabkan leukemia. Leukemia yang terlihat setelah paparan toksin atau kemoterapi sering berkembang dari prodrom myelodysplastic dan sering dikaitkan dengan kelainan pada kromosom 5 dan 7. Yang terkait dengan etoposida atau antrasiklin mungkin memiliki kelainan pada kromosom 11q23 (lokus MLL).

Sebagian besar temuan klinis pada leukemia akut disebabkan oleh penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel-sel ganas. Manifestasi yang kurang umum terjadi akibat infiltrasi organ (kulit, saluran cerna, meningen). Leukemia akut berpotensi dapat disembuhkan dengan kemoterapi kombinasi.

Subtipe myeloblastik, AML, terutama merupakan penyakit dewasa dengan usia rata-rata pada presentasi 60 tahun dan insiden meningkat dengan usia lanjut. Leukemia promyelocytic akut (APL) ditandai dengan translokasi kromosom t (15;17), yang menghasilkan gen

fusi PML-RAR-alpha, yang mengarah ke blok dalam diferensiasi yang dapat diatasi dengan dosis farmakologis asam retinoat. Subtipe limfoblastik leukemia akut, ALL, terdiri dari 80% leukemia akut pada masa kanak-kanak. Insiden puncak adalah antara 3 dan 7 tahun. Hal ini juga terlihat pada orang dewasa, menyebabkan sekitar 20% leukemia akut dewasa.

## Klasifikasi Leukimia

### *A. Acute Myeloid Leukemia (AML)*

AML terutama dikategorikan berdasarkan kromosom struktural dan kelainan molekuler berulang. Kelainan sitogenetik dapat diidentifikasi pada kariotipe tradisional atau metafase fluoresensi in situ hibridisasi (FISH) dan kelainan molekuler diidentifikasi oleh pengurutan DNA tumor yang ditargetkan atau di seluruh genom. Sitogenetika yang menguntungkan seperti t(8;21) memproduksi protein RUNX1/RUNX1T1 chimeric dan inv(16)(p13;q22) terlihat pada 15% kasus dan disebut leukemia “faktor pengikat inti”. Pasien-pasien ini memiliki peluang lebih tinggi untuk mencapai pengendalian penyakit jangka pendek dan jangka



panjang. Sitogenetika yang tidak menguntungkan memberikan prognosis yang sangat buruk. Ini terdiri dari translokasi kromosom [t(6;9), t(3;3) atau inv (3), t(v;11q23)], monosomi 5 atau 7 yang terisolasi, adanya dua atau lebih monosomi lain, atau tiga atau lebih kelainan sitogenetik yang terpisah dan merupakan 25% kasus. Mayoritas kasus AML adalah risiko menengah oleh sitogenetika tradisional dan memiliki kariotipe normal atau kelainan kromosom yang tidak memberikan signifikansi prognostik yang kuat. Namun, ada beberapa mutasi gen berulang dengan signifikansi prognostik dalam subkelompok ini. Di satu sisi, duplikasi tandem internal pada gen FLT3 terjadi pada 30% AML dan secara kondisional dikaitkan dengan prognosis yang sangat buruk dalam pengaturan NPM1 tipe liar. Mutasi lain yang memberikan prognosis buruk terjadi pada RUNX1, ASXL1, dan TP53. Di sisi lain, kelompok pasien yang relatif menguntungkan telah diidentifikasi yang tidak memiliki mutasi FLT3-ITD dan termasuk mutasi nukleofosmin 1 (NPM1) atau membawa mutasi biallelik CEBPA.

### B. *Acute Promyelocytic Leukemia (APL)*

Dalam mempertimbangkan berbagai jenis AML, APL dibahas secara terpisah karena fitur biologisnya yang unik dan responsnya terhadap perawatan non-kemoterapi. APL dicirikan oleh temuan sitogenetik t(15;17) dan gen fusi PML-RAR-alpha. Ini adalah bentuk leukemia yang sangat dapat disembuhkan (lebih dari 90%) dengan integrasi all-trans-retinoic acid (ATRA) dan arsenic trioxide (ATO) dalam rejimen induksi, konsolidasi, dan pemeliharaan.

### C. *Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*

ALL paling berguna diklasifikasikan berdasarkan fenotipe imunologis sebagai berikut: umum, garis keturunan B awal, dan sel T. Hiperdiploidi (dengan lebih dari 50 kromosom), terutama kromosom 4, 10, dan 17, dan translokasi t(12;21) (TEL-AML1), berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. Sitogenetika yang tidak menguntungkan adalah hipodiploidi (kurang dari 44 kromosom), kromosom Philadelphia t(9;22), translokasi t(4;11) (yang memiliki gen fusi yang melibatkan gen MLL pada 11q23), dan kariotipe kompleks dengan lebih dari lima kelainan kromosom.

#### D. Leukemia Akut Fenotipe Campuran

Leukemia ini terdiri dari blas yang tidak memiliki diferensiasi sepanjang garis keturunan limfoid atau myeloid atau blas yang mengekspresikan antigen spesifik garis keturunan myeloid dan limfoid. Kelompok ini dianggap berisiko sangat tinggi dan memiliki prognosis yang buruk. Data terbatas yang tersedia menunjukkan bahwa rezim "seperti leukemia limfoblastik akut" id diikuti oleh transplantasi sel induk alogenik mungkin disarankan; penambahan inhibitor tirosin kinase pada pasien dengan translokasi t(9;22) direkomendasikan.

#### Temuan Klinis

##### A. Gejala dan Tanda

Kebanyakan pasien hanya sakit selama sehari-hari atau berminggu-minggu. Perdarahan (biasanya karena trombositopenia) terjadi pada kulit dan permukaan mukosa, dengan perdarahan gingiva, epistaksis, atau menoragia. Lebih jarang, perdarahan luas terlihat pada pasien dengan koagulasi intravaskular diseminata (DIC) (pada APL dan leukemia monositik). Infeksi disebabkan oleh neutropenia, dengan risiko infeksi meningkat karena

jumlah neutrofil turun di bawah 500/mcL ( $0,5 \times 10^9/L$ ). Presentasi umum termasuk selulitis, pneumonia, dan infeksi perirektal; kematian dalam beberapa jam dapat terjadi jika pengobatan dengan antibiotik yang tepat tertunda. Infeksi jamur juga sering terlihat.

Pasien juga dapat mencari pertolongan medis karena hipertrofi gusi dan nyeri tulang dan sendi. Presentasi yang paling dramatis adalah hiperleukositosis, di mana jumlah ledakan sirkulasi yang sangat tinggi (jumlah darah putih total lebih besar dari 100.000/mcL) menyebabkan gangguan sirkulasi, muncul sebagai sakit kepala, kebingungan, dan dispnea. Pasien tersebut memerlukan kemoterapi darurat dengan leukapheresis tambahan karena kematian mendekati 40% dalam 48 jam pertama.

Pada pemeriksaan, pasien tampak pucat dan memiliki purpura dan petekie; tanda-tanda infeksi mungkin tidak ada. Stomatitis dan hipertrofi gusi dapat terlihat pada pasien dengan leukemia monositik, seperti pada fisura rektal. Ada pembesaran variabel hati, limpa, dan kelenjar getah bening. Kelembutan tulang mungkin ada, terutama di tulang dada, tibia, dan tulang paha.

## B. Temuan Laboratorium

Ciri khas leukemia akut adalah kombinasi pansitopenia dengan ledakan yang bersirkulasi. Namun, ledakan mungkin tidak ada pada apusan perifer pada sebanyak 10% kasus (“leukemia leukemia”). Sumsum tulang biasanya hiperseluler dan didominasi oleh blas (lebih dari 20%).

Hiperurisemia dapat terlihat. Jika ada DIC, kadar fibrinogen akan berkurang, waktu protrombin memanjang, dan produk degradasi fibrin atau dimer D fibrin muncul. Pasien dengan ALL (terutama sel T) mungkin memiliki massa mediastinum yang terlihat pada radiografi dada. Leukemia meningeal akan memiliki ledakan di cairan tulang belakang, terlihat pada sekitar 5% kasus saat diagnosis; ini lebih sering terjadi pada jenis AML monositik dan dapat dilihat pada ALL.

**Auer rod**, inklusi seperti jarum eosinofilik dalam sitoplasma, adalah patognomonik dari AML dan, jika terlihat, memastikan diagnosis. Fenotipe sel leukemia biasanya ditunjukkan dengan flow cytometry atau imunohistokimia. Sel AML biasanya mengekspresikan

antigen myeloid seperti CD13 atau CD33 dan myeloperoxidase. SEMUA sel dari garis keturunan B akan mengekspresikan CD19, dan sebagian besar kasus akan mengekspresikan CD10, yang sebelumnya dikenal sebagai "antigen ALL umum." SEMUA sel dari garis keturunan T biasanya tidak akan mengekspresikan penanda sel T yang matang, seperti CD3, CD4, atau CD8, tetapi akan mengekspresikan beberapa kombinasi CD2, CD5, dan CD7 dan tidak akan mengekspresikan imunoglobulin permukaan. Hampir semua sel SEMUA mengekspresikan terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT).

### Diagnosis Banding

AML harus dibedakan dari gangguan mieloproliferatif lainnya, CML, dan sindrom mielodisplastik. Leukemia akut juga dapat menyerupai sumsum tulang yang bergeser ke kiri yang pulih dari serangan toksik sebelumnya. Jika diagnosis diragukan, pemeriksaan sumsum tulang harus diulang dalam beberapa hari untuk melihat apakah pematangan telah terjadi. SEMUA harus dipisahkan dari penyakit limfoproliferatif lain seperti CLL, limfoma, dan

leukemia sel berbulu. Ini juga dapat dikacaukan dengan limfositosis atipikal mononukleosis dan pertusis.

### Tatalaksana

Kebanyakan pasien sampai usia 60 dengan leukemia akut diobati dengan tujuan penyembuhan. Langkah pertama dalam pengobatan adalah untuk mendapatkan remisi lengkap, didefinisikan sebagai darah perifer normal dengan resolusi sitopenia, sumsum tulang normal dengan tidak ada ledakan berlebih, dan status klinis normal. Jenis kemoterapi awal tergantung pada sub tipe leukemia.

**1. AML**—Sebagian besar pasien dengan AML diobati dengan kombinasi antrasiklin (daunorubisin atau idarubisin) ditambah sitarabin, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan agen lain. Terapi ini akan menghasilkan remisi lengkap pada 80-90% pasien di bawah usia 60 tahun dan pada 50-60% pasien yang lebih tua (lihat Tabel 39-2). Pasien yang lebih tua dengan AML yang bukan kandidat untuk kemoterapi intensif dapat diberikan 5-azacitidine atau decitabine, dalam kombinasi dengan venetoclax inhibitor bcl2, menghasilkan tingkat

respons yang hampir setara dengan toksisitas yang lebih rendah.

Setelah pasien memasuki remisi, terapi pasca remisi harus diberikan dengan tujuan kuratif bila memungkinkan. Pilihan termasuk melanjutkan kemoterapi dan transplantasi sel induk alogenik. Strategi pengobatan yang optimal tergantung pada usia pasien, status klinis, dan profil risiko genetik leukemia. Pasien dengan profil genetik yang menguntungkan dapat diobati dengan kemoterapi sendiri atau dengan transplantasi autologus dengan tingkat kesembuhan 60-80%. Pasien yang tidak mengalami remisi (kegagalan induksi primer) atau mereka yang memiliki genetik berisiko tinggi memiliki angka kesembuhan kurang dari 10% dengan kemoterapi saja dan dirujuk untuk transplantasi sel induk alogenik. Untuk pasien risiko menengah dengan AML, angka kesembuhan adalah 35-40% dengan kemoterapi dan 40-60% dengan transplantasi alogenik. Penambahan midostaurin inhibitor FLT3 kinase ke terapi induksi, konsolidasi, dan pemeliharaan pasien AML dengan mutasi FLT3 telah terbukti memperpanjang kelangsungan hidup bebas kejadian dan keseluruhan.



Pasien di atas usia 60 memiliki prognosis yang buruk, bahkan pada remisi pertama, ketika diobati dengan pendekatan kemoterapi standar, dan hanya 10-20% yang bertahan dalam jangka panjang. Penggunaan transplantasi alogenetik intensitas rendah telah meningkatkan hasil untuk pasien tersebut, dengan penelitian menunjukkan bahwa hingga 40% dari pasien tertentu dapat disembuhkan.

Setelah leukemia kambuh setelah kemoterapi awal, prognosnya buruk. Untuk pasien dalam remisi kedua, transplantasi menawarkan peluang kesembuhan 20-30%. Terapi bertarget yang diarahkan pada mutasi genetik berulang (FLT3, IDH1/IDH2) tersedia untuk pasien ini.

**2. ALL**—Orang dewasa dengan ALL diobati dengan kemoterapi kombinasi, termasuk daunorubisin, vincristine, prednison, dan asparaginase. Perawatan ini menghasilkan remisi lengkap pada 90% pasien. Pasien dengan ALL positif kromosom Philadelphia (atau ALL bcr-abl-positif) harus memiliki inhibitor tirosin kinase, seperti dasatinib atau ponatinib, ditambahkan ke awal mereka kemoterapi. Terapi induksi remisi untuk ALL kurang mielosupresif daripada pengobatan untuk AML

dan tidak selalu menghasilkan aplasia sumsum yang berkepanjangan. Pasien juga harus menerima profilaksis sistem saraf pusat sehingga sekuestrasi meningeal sel leukemia tidak berkembang.

Setelah mencapai remisi lengkap, pasien dapat diobati dengan siklus kemoterapi tambahan atau kemoterapi dosis tinggi dan transplantasi sel induk. Keputusan pengobatan dibuat berdasarkan usia pasien dan faktor risiko penyakit. Orang dewasa yang lebih muda dari 39 tahun memiliki hasil yang lebih baik secara seragam ketika dirawat di bawah protokol pediatrik. Untuk pasien yang lebih tua, pengujian penyakit residual minimal sejak dini dapat mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang tidak dapat disembuhkan dengan kemoterapi saja dan yang akan lebih baik dengan transplantasi alogenik. Untuk pasien dengan penyakit kambuhan, antibodi bispesifik blinatumomab yang menargetkan CD19 dan antibodi-obat konjugat inotuzumab ozogamicin yang menargetkan CD22 telah menunjukkan aktivitas yang luar biasa dan dianggap lebih unggul daripada pilihan kemoterapi tradisional. Tisagenlecleucel adalah terapi yang menggunakan sel T autologus yang

direkayasa untuk mengekspresikan reseptor antigen anti-CD-19 (CART-19) dan disetujui FDA untuk pengobatan anak-anak dan dewasa muda dengan B-ALL yang kambuh/refraktori.

### Prognosis

Sekitar 70-80% orang dewasa dengan AML di bawah usia 60 tahun mencapai remisi lengkap dan 50% disembuhkan menggunakan terapi pasca-remisi yang disesuaikan dengan risiko. Orang dewasa yang lebih tua dengan AML mencapai remisi lengkap hingga 50% kasus. Tingkat kesembuhan untuk pasien yang lebih tua dengan AML sangat rendah (sekitar 10-20%) bahkan jika mereka mencapai remisi dan dapat menerima kemoterapi pasca remisi. Transplantasi alogenik intensitas rendah semakin banyak digunakan untuk meningkatkan hasil ini.

Pasien yang lebih muda dari 39 tahun dengan ALL memiliki hasil yang sangat baik setelah menjalani kemoterapi diikuti dengan intensifikasi dan transplantasi yang disesuaikan dengan risiko (tingkat kesembuhan 60-80%). Pasien dengan sitogenetik yang merugikan, respons yang buruk terhadap kemoterapi, atau usia yang lebih tua

memiliki peluang kesembuhan yang jauh lebih rendah (tingkat kesembuhan 20-40%).

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Kebanyakan pasien dengan leukemia akut akan dirawat untuk pengobatan.

Marks DI et al. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1134–42. Erratum in: *Blood*. 2017 Apr 13;129(15):2204. [PMID: 28115371]

Osman AEG et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. *J Oncol Pract*. 2018 Nov;14(11):649–57. [PMID: 30423270]

Pollyea DA. New drugs for acute myeloid leukemia inspired by genomics and when to use them. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):45–50. [PMID: 30504290]

Rytting ME et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer*. 2017 Jul 1;123(13):2398–403. [PMID: 28328172]

Smith CC. The growing landscape of FLT3 inhibition in AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):539–47. [PMID: 31808872]

## LEUKOMIA LIMFOSITIK KRONIK

### ESSENSIAL

- Limfositosis sel B dengan ekspresi CD19 lebih besar dari 5000/mcL.
- Koekspresi CD19, CD5 pada limfosit.

### Gambaran Umum

CLL adalah keganasan klonal limfosit B. Penyakit ini biasanya lamban, dengan akumulasi progresif lambat dari limfosit kecil berumur panjang. Sel-sel ini immuninkompeten dan merespon buruk terhadap stimulasi antigenik.

CLL dimanifestasikan secara klinis oleh immunosupresi, kegagalan sumsum tulang, dan infiltrasi organ dengan limfosit. Defisiensi imun juga berhubungan dengan produksi antibodi yang tidak adekuat oleh sel B abnormal. Dengan penyakit lanjut, CLL dapat menyebabkan kerusakan oleh infiltrasi jaringan langsung.

CLL biasanya mengejar jalur malas, tetapi beberapa subtype berperilaku lebih agresif; varian, leukemia prolymphocytic, lebih agresif. Morfologi yang terakhir berbeda, ditandai dengan sel yang lebih besar dan lebih dewasa. Pada 5-10% kasus, CLL dapat dipersulit oleh

anemia hemolitik autoimun atau trombositopenia autoimun. Pada sekitar 5% kasus, sementara penyakit sistemik tetap stabil, kelenjar getah bening yang terisolasi berubah menjadi limfoma sel besar yang agresif (**sindrom Richter**).

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

CLL adalah penyakit pasien yang lebih tua, dengan 90% kasus terjadi setelah usia 50 tahun dan usia rata-rata pada presentasi 70 tahun. Banyak pasien yang kebetulan ditemukan memiliki limfositosis. Lainnya hadir dengan kelelahan atau limfadenopati. Pada pemeriksaan, 80% pasien akan mengalami limfadenopati difus dan 50% akan mengalami pembesaran hati atau limpa.

Sistem klasifikasi Rai yang sudah lama ada tetap berguna secara prognostik: stadium 0, hanya limfositosis; stadium I, limfositosis plus limfadenopati; stadium II, organomegali (limpa, hati); stadium III, anemia; stadium IV, trombositopenia. Tahapan ini dapat dikelompokkan menjadi risiko rendah (tahap 0-I), risiko menengah (tahap II), dan risiko tinggi (tahap III-IV).

## B. Temuan Laboratorium

Ciri khas CLL adalah limfositosis terisolasi. Jumlah sel darah putih biasanya lebih besar dari 20.000/mcL ( $20 \times 10^9/L$ ) dan dapat secara nyata meningkat menjadi beberapa ratus ribu. Biasanya 75-98% dari sel yang bersirkulasi adalah limfosit. Limfosit tampak kecil dan matang, dengan kromatin inti yang terkondensasi, dan secara morfologis tidak dapat dibedakan dari limfosit kecil normal, tetapi jumlah limfosit yang lebih besar dan teraktivasi dapat terlihat. Jumlah hematokrit dan trombosit biasanya normal pada presentasi. Sumsum tulang disusupi secara bervariasi dengan limfosit kecil. Imunofenotipe CLL menunjukkan koekspresi penanda garis keturunan limfosit B CD19 dengan penanda limfosit T CD5; temuan ini umumnya hanya diamati pada CLL dan limfoma sel mantel. CLL dibedakan dari limfoma sel mantel dengan ekspresi CD23, ekspresi rendah imunoglobulin permukaan dan CD20, dan tidak adanya translokasi atau ekspresi berlebih dari cyclin D1. Pasien yang sel CLL-nya memiliki bentuk gen imunoglobulin yang bermutasi (mutasi somatik IgVH) memiliki bentuk

penyakit yang lebih lambat; sel-sel ini biasanya mengekspresikan CD38 antigen permukaan tingkat rendah dan tidak mengekspresikan protein terkait zeta (ZAP-70). Sebaliknya, pasien yang selnya memiliki gen IgVH yang tidak bermutasi dan ekspresi ZAP-70 tingkat tinggi kurang baik dan memerlukan pengobatan lebih cepat. Penilaian perubahan genom oleh IKAN memberikan informasi prognostik yang penting. Temuan delesi kromosom 17p (TP53) memberikan prognosis terburuk, sementara delesi 11q (ATM) memberikan prognosis yang lebih rendah dibandingkan genotipe rata-rata, dan penghapusan 13q yang terisolasi memiliki hasil yang lebih baik.

Hipogammaglobulinemia terjadi pada 50% pasien dan menjadi lebih umum pada penyakit lanjut. Dalam beberapa, sejumlah kecil paraprotein IgM hadir dalam serum.

### Diagnosis Banding

Beberapa sindrom dapat dikacaukan dengan CLL. Infeksi virus yang menyebabkan limfositosis harus jelas dari adanya demam dan temuan klinis lainnya; namun, demam



dapat terjadi pada CLL akibat infeksi bakteri yang menyertainya. Pertusis dapat menyebabkan jumlah limfosit total yang sangat tinggi. Penyakit limfoproliferatif lain seperti makroglobulinemia Waldenström, leukemia sel berbulu, atau limfoma (terutama sel mantel) pada fase leukemia dibedakan berdasarkan morfologi dan imunofenotipe limfosit yang bersirkulasi dan sumsum tulang. Limfositosis sel B monoklonal adalah kelainan yang ditandai dengan sel B kurang dari 5000/mcL dan dianggap sebagai prekursor B-CLL.

#### Tatalaksana

Pengobatan CLL berkembang sebagai beberapa agen aktif yang ditargetkan telah muncul. Sebagian besar kasus CLL indolen dini tidak memerlukan terapi khusus, dan standar perawatan untuk penyakit stadium awal telah diamati. Indikasi untuk pengobatan termasuk kelelahan progresif, limfadenopati simtomatik, anemia, atau trombositopenia. Pasien-pasien ini memiliki penyakit Rai stadium II yang simtomatik dan progresif atau penyakit stadium III/IV. Perawatan awal untuk r pasien dengan CLL terdiri dari

terapi biologis yang ditargetkan dalam banyak kasus. Pilihan termasuk ibrutinib (penghambat tirosin kinase Bruton yang menargetkan pensinyalan reseptor sel B) atau venetoclax (penghambat bcl2 yang mengakibatkan apoptosis) dalam kombinasi dengan terapi antibodi anti-CD20. Pilihan antara agen ini didasarkan pada toksisitas serta preferensi. Ibrutinib adalah agen oral yang dapat ditoleransi dengan baik, diberikan dengan dosis 420 mg setiap hari; dapat dikaitkan dengan hipertensi, aritmia jantung, ruam, dan peningkatan infeksi. Perhatian harus dilakukan ketika agen ini digunakan bersama dengan inhibitor atau penginduksi CYP3A. Selain itu, ada potensi perdarahan serius bila digunakan pada pasien yang memakai warfarin. Venetoclax (dititrasi perlahan hingga 400 mg setiap hari) biasanya diberikan untuk terapi jangka pendek dan dikaitkan dengan sindrom lisis tumor dan neutropenia; beberapa pasien mungkin memerlukan rawat inap untuk terapi awal. Venetoclax harus dikombinasikan dengan antibodi CD20 monoklonal, biasanya obinutuzumab, yang dapat menyebabkan reaksi infus. Kemoterapi kombinasi tradisional hanya digunakan pada kasus tertentu (lihat Tabel 39-3). Untuk pasien yang

lebih tua, klorambusil, 0,6-1 mg/kg per oral setiap 4 minggu, dalam kombinasi dengan obinutuzumab adalah pilihan terapi lain.

Untuk pasien dengan penyakit yang kambuh atau refrakter, baik venetoclax dan ibrutinib atau inhibitor BTK lainnya, acalabrutinib, menunjukkan aktivitas yang signifikan, bahkan untuk pasien dengan genetika berisiko tinggi. Pilihan lain termasuk idelalisib dan duvelisib (inhibitor PI3 kinase delta), yang berhubungan dengan toksisitas yang lebih tinggi. Dosis untuk idelalisib adalah 150 mg secara oral dua kali sehari, dan dosis untuk duvelisib adalah 25 mg secara oral dua kali sehari. Ada risiko kolitis, cedera hati, dan komplikasi infeksi fatal pada pasien yang diobati dengan inhibitor PI3k. Pasien harus diberikan profilaksis antimikroba dan dipantau secara ketat saat menggunakan agen ini.

Sebagai catatan, penghambat BTK dan PI3k pada awalnya dapat dikaitkan dengan limfositosis yang ditandai karena pelepasan sel tumor dari kelenjar getah bening ke dalam darah perifer. Hal ini menghasilkan pengurangan awal yang signifikan pada limfadenopati

tetapi berpotensi menyesatkan, pembersihan limfosit yang lebih tertunda dari darah perifer dan sumsum tulang.

Anemia hemolitik autoimun terkait atau trombositopenia imun mungkin memerlukan pengobatan dengan rituximab, prednison, atau splenektomi. Fludarabine harus dihindari pada pasien dengan anemia hemolitik autoimun karena dapat memperburuknya. Rituximab harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan infeksi virus hepatitis B (HBV) sebelumnya sejak reaktivasi HBV, hepatitis fulminan, dan, jarang, kematian dapat terjadi tanpa profilaksis agen anti-HBV. Pasien dengan infeksi bakteri berulang dan hipogamaglobulinemia mendapat manfaat dari infus profilaksis gamma globulin (0,4 g/kg/bulan), tetapi pengobatan ini rumit dan mahal, hanya dibenarkan jika infeksi ini parah. Pasien yang menjalani terapi dengan analog nukleosida (fludarabine, pentostatin) harus menerima profilaksis antiinfeksi untuk pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, virus herpes, dan infeksi jamur invasif sampai ada bukti pemulihan sel T.

Transplantasi alogenik menawarkan pengobatan yang berpotensi kuratif untuk pasien dengan CLL, tetapi

harus digunakan hanya pada pasien yang penyakitnya tidak dapat dikendalikan oleh terapi yang tersedia. Transplantasi alogenik nonmyeloablative dapat menghasilkan lebih dari 40% pengendalian penyakit jangka panjang pada CLL tetapi dengan risiko toksisitas sedang.

### Prognosis

Terapi telah mengubah prognosis CLL. Pasien dengan penyakit stadium 0 atau stadium I memiliki kelangsungan hidup rata-rata 10-15 tahun, dan pasien ini dapat diyakinkan bahwa mereka dapat hidup normal. Pasien dengan penyakit stadium III atau stadium IV memiliki kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 2 tahun di masa lalu, tetapi dengan terapi saat ini, kelangsungan hidup 2 tahun lebih dari 90% dan pandangan jangka panjang tampaknya berubah secara substansial. Untuk pasien dengan bentuk CLL yang berisiko tinggi dan resisten, ada bukti bahwa transplantasi alogenik dapat mengatasi faktor risiko dan mengarah pada pengendalian penyakit jangka panjang.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan CLL harus dirujuk ke ahli hematologi.

Kapan Harus Mengaku?

Rawat inap jarang diperlukan.

Aitken MJL et al. Emerging treatment options for patients with p53-pathway- deficient CLL. *Ther Adv Hematol.* 2019 Dec 5;10:2040620719891356. [PMID: 31839919]

Burger JA et al. Evolution of CLL treatment—from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Aug;15(8):510–27. [PMID: 29777163]

Eichhorst B et al. Relapsed disease and aspects of undetectable MRD and treatment discontinuation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):482–9. [PMID: 31808867]

von Keudell G et al. The role of PI3K inhibition in lymphoid malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Oct;14(5):405–13. [PMID: 31359259]

## HAIRY CELL LEUKEMIA

### ESSENSIAL

- Pansitopenia.
- Splenomegali, seringkali masif.

- 
- Sel-sel berbulu hadir pada apusan darah dan terutama pada biopsi sumsum tulang.
- 

## Gambaran Umum

*Hairy cell leukemia* adalah keganasan langka dari sel punca hematopoietik yang dibedakan sebagai limfosit B dewasa dengan proyeksi sitoplasma berbulu. Mutasi V600E pada gen *BRAF* diakui sebagai kejadian genetik kausal leukemia sel berbulu, karena terdeteksi di hampir semua kasus saat diagnosis dan muncul saat kambuh.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Penyakit ini secara khas muncul pada pria paruh baya. Usia rata-rata saat presentasi adalah 55 tahun, dan ada dominasi pria 5:1 yang mencolok. Kebanyakan pasien datang dengan onset kelelahan yang bertahap, yang lain mengeluhkan gejala yang berhubungan dengan pembesaran limpa yang nyata, dan beberapa menjadi perhatian karena infeksi.

Splenomegali hampir selalu ada dan mungkin masif. Hati membesar pada 50% kasus; limfadenopati jarang terjadi.

*Hairy cell leukemia* biasanya merupakan kelainan indolen yang perjalanannya didominasi oleh pansitopenia dan infeksi berulang, termasuk infeksi mikobakteri.

## B. Temuan Laboratorium

Ciri khas leukemia sel berbulu adalah pansitopenia. Anemia hampir universal, dan 75% pasien mengalami trombositopenia dan neutropenia. "Sel berbulu" biasanya hadir dalam jumlah kecil pada apusan darah tepi dan memiliki penampilan yang khas dengan banyak proyeksi sitoplasma. Sumsum tulang biasanya tidak dapat dihirup (keran kering), dan diagnosis dibuat berdasarkan morfologi khas pada biopsi sumsum tulang. Sel-sel berbulu memiliki pola pewarnaan histokimia yang khas dengan asam fosfatase tahan tartrat (TRAP). Pada immunophenotyping, sel-sel coexpress antigen CD11c, CD20, CD22, CD25, CD103, dan CD123. Pemeriksaan patologis limpa menunjukkan infiltrasi yang nyata pada



pulpa merah dengan sel-sel berbulu. Hal ini berbeda dengan predileksi limfoma yang biasanya melibatkan pulpa putih limpa.

### Diagnosis Banding

*Hairy cell leukemia* harus dibedakan dari penyakit limfoproliferatif lain seperti makroglobulinemia Waldenström dan limfoma non-Hodgkin. Ini juga dapat dikacaukan dengan penyebab pansitopenia lainnya, termasuk hipersplenisme karena penyebab apa pun, anemia aplastik, dan hemoglobinuria nokturnal paroksismal.

### Tatalaksana

Pengobatan diindikasikan untuk penyakit simptomatik, yaitu ketidaknyamanan limpa, infeksi berulang, atau sitopenia yang signifikan. Pengobatan pilihan adalah analog nukleosida, khususnya pentostatin atau cladribine untuk kursus tunggal, menghasilkan remisi lengkap pada 70-95% pasien. Pengobatan dikaitkan dengan komplikasi infeksi, dan pasien harus dipantau secara ketat. Durasi rata-rata respons adalah lebih dari 8 tahun dan pasien yang

kambuh satu tahun atau lebih setelah terapi awal dapat diobati lagi dengan salah satu agen ini. Rituximab dapat digunakan dalam pengaturan kambuh baik sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi dengan analog nukleosida. Inhibitor BRAF vemurafenib menunjukkan tingkat respons keseluruhan rate 100% pada pasien dengan leukemia sel berbulu refrakter/kambuh, dengan remisi total 35-40%. Median kelangsungan hidup bebas relaps adalah 19 bulan pada pasien yang mencapai remisi lengkap dan 6 bulan pada mereka yang memperoleh respons parsial. Moxetumomab pasudotox adalah imunotoksin penargetan CD22 rekombinan yang baru-baru ini disetujui untuk pasien dengan penyakit refrakter. Ini telah menunjukkan tingkat respons lengkap yang tahan lama sebesar 31% dalam uji coba penting. Namun, hal itu dapat dikaitkan dengan kebocoran kapiler dan sindrom hemolitik-uremik yang disebabkan oleh bagian toksin difteri.

#### Perjalanan dan Prognosis

Lebih dari 95% pasien dengan leukemia sel berbulu hidup lebih dari 10 tahun.

- Dhillon S. Moxetumomab pasudotox: first global approval. *Drugs*. 2018 Nov;78(16):1763–7. Erratum in: *Drugs*. 2019 Jan;79(1):105. [PMID: 30357593]
- Falini B et al. New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors. *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37(Suppl 1):30–7. [PMID: 31187521]
- Grever MR et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):553–60. [PMID: 27903528]

## LIMFOMA

### LIMFOMA NON-HODGKIN

#### ESSENSIAL

- Sering hadir dengan limfadenopati tanpa rasa sakit.
- Diagnosis dibuat dengan biopsi jaringan.

#### Gambaran Umum

Limfoma non-Hodgkin adalah kelompok heterogen dari kanker limfosit yang biasanya muncul sebagai pembesaran kelenjar getah bening. Gangguan bervariasi dalam presentasi klinis dan perjalanan dari lambat sampai progresif cepat.

Biologi molekuler telah memberikan petunjuk untuk patogenesis gangguan ini, sering kali merupakan masalah translokasi kromosom seimbang dimana onkogen menjadi disandingkan dengan gen imunoglobulin (limfoma sel-B) atau gen reseptor sel-T atau gen terkait (sel-T). limfoma). Hasil akhirnya adalah overekspresi onkogen dan perkembangan limfoma. Contoh yang paling baik dipelajari adalah limfoma Burkitt, di mana kelainan sitogenetik khas dari translokasi antara lengan panjang kromosom 8 dan 14 telah ditemukan diidentifikasi. Protoonkogen c-myc ditranslokasi dari posisi normalnya pada kromosom 8 ke lokus rantai berat imunoglobulin pada kromosom 14. Ekspresi berlebih dari c-myc berhubungan dengan transformasi maligna melalui proliferasi sel B yang berlebihan. Pada limfoma folikular, translokasi t (14;18) adalah karakteristik dan bcl-2 diekspresikan secara berlebihan, menghasilkan perlindungan terhadap apoptosis, mekanisme kematian sel B yang biasa.

Klasifikasi limfoma adalah area dinamis yang masih mengalami evolusi. Pengelompokan 2017 (Tabel 13-16) memisahkan penyakit berdasarkan fitur klinis dan

patologis. Delapan puluh lima persen limfoma non-Hodgkin adalah sel B dan 15% berasal dari sel T atau sel NK. Meskipun limfoma non-Hodgkin mewakili kelompok penyakit yang beragam, mereka secara historis dibagi dalam dua kategori berdasarkan perilaku klinis dan patologi: indolen (tingkat rendah) dan agresif (tingkat menengah atau tinggi).

Tabel 13–16. Klasifikasi limfoma menurut *World Health Organization*

Limfoma limfoblastik sel B prekursor
Limfoma sel B matang
Leukemia limfositik kronis/limfoma limfositik kecil
Limfositosis sel B monoklonal
Leukemia sel berbulu
Mieloma sel plasma
Limfoma sel B besar difus
Limfoma sel B besar difus primer SSP
Limfoma sel B tingkat tinggi, dengan MYC dan BCL2 dan/atau BCL6 penataan ulang
Limfoma sel B besar mediastinum
Limfoma folikular
Limfoma limfositik kecil
Limfoma limfoplasmacytic (Waldenström macroglobulinemia)
Limfoma sel mantel
Limfoma Burkitt
Limfoma zona marginal
Tipe MALT
Tipe nodal
Tipe limpa
Limfoma T matang (dan sel NK)

Limfoma sel besar anaplastik
Limfoma sel T angioimunoblastik
Limfoma sel T perifer, NOS
Limfoma sel T kulit (mikosis fungoides, sindrom Sézary)
Limfoma sel NK/T ekstranodal, tipe hidung
Leukemia/limfoma sel T dewasa
Leukemia limfositik granular besar sel T
Limfoma Hodgkin
Limfoma Hodgkin dominan limfosit nodular
Limfoma Hodgkin klasik
Gangguan limfoproliferatif pasca transplantasi
Neoplasma sel histiositik dan dendritik

CNS, central nervous system; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NOS, not otherwise specified.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan limfoma non-Hodgkin biasanya datang dengan limfadenopati. Kelenjar getah bening yang terlibat mungkin ada di perifer atau sentral (di retroperitoneum, mesenterium, dan panggul). Limfoma indolen biasanya menyebar pada saat diagnosis, dan keterlibatan sumsum tulang sering terjadi. Banyak pasien dengan limfoma memiliki gejala konstitusional seperti demam, keringat malam yang basah kuyup, dan penurunan berat badan lebih dari 10% dari berat badan sebelumnya (disebut sebagai "gejala B").

Pada pemeriksaan, limfadenopati dapat terisolasi atau menyebar, dan situs ektranodal penyakit (seperti kulit, saluran pencernaan, hati, dan sumsum tulang) dapat ditemukan. Pasien dengan limfoma Burkitt tercatat mengalami nyeri perut atau perut penuh karena predileksi penyakit ini pada perut.

Setelah diagnosis patologis ditegakkan, staging dilakukan dengan menggunakan positron emission tomography (PET)/CT scan seluruh tubuh, biopsi sumsum tulang, dan, pada pasien dengan limfoma derajat tinggi atau limfoma derajat menengah dengan gambaran risiko tinggi, pungsi lumbal.

## B. Temuan Laboratorium

Darah tepi biasanya normal bahkan dengan keterlibatan sumsum tulang yang luas oleh limfoma. Sel-sel limfoma yang bersirkulasi dalam darah tidak umum terlihat.

Keterlibatan sumsum tulang dimanifestasikan sebagai agregat limfoid monoklonal paratrabeular. Pada beberapa limfoma derajat tinggi, meningen terlibat dan sel-sel ganas ditemukan dengan sitologi cairan serebrospinal. LD serum, penanda prognostik yang

berguna, dimasukkan dalam stratifikasi risiko pengobatan.

Diagnosis limfoma dibuat dengan biopsi jaringan. Aspirasi jarum dapat menghasilkan bukti untuk limfoma non-Hodgkin, tetapi biopsi kelenjar getah bening (atau biopsi jaringan ektranodal yang terlibat) diperlukan untuk diagnosis dan klasifikasi yang akurat.

## Tatalaksana

### A. Limfoma Indolent

Limfoma yang paling umum dalam kelompok ini adalah limfoma folikular, limfoma zona marginal, dan limfoma limfositik kecil (SLL). Pengobatan **limfoma indolen** tergantung pada stadium penyakit dan status klinis pasien. Sejumlah kecil pasien memiliki penyakit terbatas dengan hanya satu atau dua kelompok kelenjar getah bening abnormal yang berdekatan dan dapat diobati dengan iradiasi lokal dengan tujuan kuratif. Namun, sebagian besar pasien (85%) dengan limfoma indolen memiliki penyakit diseminata pada saat diagnosis dan tidak dianggap dapat disembuhkan. Secara historis, pengobatan pasien ini tidak mempengaruhi kelangsungan hidup



secara keseluruhan; oleh karena itu, pengobatan ditawarkan hanya ketika gejala berkembang atau untuk massa tumor yang tinggi. Setelah setiap respon pengobatan, pasien akan mengalami kekambuhan pada interval tradisional yang lebih pendek. Beberapa pasien akan mengalami remisi spontan sementara (8%). Ada semakin banyak pilihan pengobatan yang masuk akal untuk limfoma indolen, tetapi tidak ada konsensus tentang strategi terbaik. Pengobatan dengan rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> intravena setiap minggu selama 4 minggu) umumnya digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan kemoterapi dan mungkin satu-satunya agen yang mempengaruhi kelangsungan hidup secara keseluruhan pada gangguan ini. Pasien harus diskruining untuk hepatitis B karena kasus hepatitis fulminan yang fatal telah dijelaskan dengan penggunaan terapi monoklonal anti-CD20 tanpa profilaksis agen anti-HBV. Rituximab ditambahkan ke rejimen kemoterapi termasuk bendamustine; siklofosfamid, vinkristin, dan prednison (R-CVP); dan siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, dan prednison (R-CHOP) (lihat Tabel 39-3). Agen imunomodulator lenalidomide dalam kombinasi dengan

terapi anti-CD20 adalah pilihan alternatif dengan hasil yang serupa dengan kemoterapi. Beberapa pasien dengan limfoma derajat rendah yang agresif secara klinis mungkin merupakan kandidat yang tepat untuk transplantasi sel induk alogenetik dengan tujuan kuratif. Peran transplantasi sel punca hematopoietik autologus masih belum pasti, tetapi beberapa pasien dengan penyakit rekuren tampaknya mengalami remisi yang berkepanjangan tanpa harapan untuk sembuh.

Pasien dengan tumor jaringan limfoid terkait mukosa lambung dapat diobati dengan tepat dengan antibiotik kombinasi yang ditujukan terhadap *H pylori* dan dengan blokade asam tetapi memerlukan pemantauan endoskopi yang sering. Sebagai alternatif, tumor jaringan limfoid terkait mukosa yang terbatas pada lambung juga dapat disembuhkan dengan radioterapi seluruh lambung.

## B. Limfoma Agresif

Pasien dengan **limfoma sel B besar difus** diobati dengan tujuan kuratif. Kebanyakan pasien diobati dengan enam siklus imunokemoterapi seperti R-CHOP (lihat Tabel 39-3). Radioterapi nodal terlibat (INRT) dapat ditambahkan

untuk pasien dengan penyakit besar atau ekstranodal. Sekitar 25% pasien dengan limfoma sel B besar difus telah diidentifikasi sebagai "ekspresor protein ganda" dengan ekspresi berlebih protein MYC dan BCL2 oleh imunohistokimia. Sementara hasil dengan R-CHOP lebih rendah, tidak ada rekomendasi pengobatan alternatif definitif yang dapat dibuat saat ini. **Limfoma tingkat tinggi** dengan translokasi kromosom yang mempengaruhi MYC, seperti: t(8;14), dan translokasi yang mempengaruhi BCL2, seperti t(14;18), juga disebut "limfoma double-hit," memiliki perjalanan yang sangat agresif. Pasien dengan penyakit ini mungkin lebih baik dengan R-EPOCH yang disesuaikan dengan dosis sebagai terapi lini depan.

Pasien dengan limfoma sel B besar difus atau limfoma derajat tinggi yang kambuh setelah kemoterapi awal masih dapat disembuhkan dengan transplantasi sel induk hematopoietik autologus jika penyakit mereka tetap responsif terhadap kemoterapi. Untuk pasien yang tidak menanggapi kemoterapi lini kedua, pengobatan pilihan adalah terapi sel T reseptor antigen chimeric yang menargetkan CD19 dengan axicabtagene ciloleucel atau

tisagenlecleucel, yang menghasilkan tingkat respons lengkap yang tahan lama 40%.

*Mantle cell lymphoma* tidak efektif diobati dengan rejimen imunokemoterapi standar. Imunokemoterapi awal intensif termasuk transplantasi sel induk hematopoietik autologus telah terbukti meningkatkan hasil. Penawaran transplantasi sel induk alogenik dengan intensitas rendah potensi kuratif untuk pasien tertentu. Inhibitor BTK ibrutinib dan acalabrutinib aktif pada pasien yang kambuh atau refrakter dengan limfoma sel mantel. Untuk **limfoma sistem saraf pusat primer**, siklus berulang metotreksat intravena dosis tinggi dengan rituximab di awal pengobatan menghasilkan hasil yang lebih baik daripada radioterapi seluruh otak dan dengan gangguan kognitif yang lebih sedikit.

Pasien dengan **limfoma yang sangat agresif** (Burkitt atau limfoblastik) memerlukan kemoterapi siklik yang mendesak, intens, di rumah sakit serupa dengan yang diberikan untuk ALL, dan mereka juga memerlukan kemoterapi intratekal sebagai profilaksis sistem saraf pusat.

Pasien dengan **limfoma sel T perifer** biasanya memiliki penyakit nodal dan ekstranodal stadium lanjut dan biasanya memiliki tingkat respons yang lebih rendah terhadap terapi dibandingkan dengan pasien dengan penyakit sel B agresif. Transplantasi sel induk autologous sering dimasukkan dalam terapi lini pertama. Antibodi-obat konjugat brentuximab vedotin memiliki aktivitas yang signifikan pada pasien dengan limfosit CD30 perifer sel T positif, seperti limfoma sel besar anaplastik.

### Prognosis

Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan limfoma indolen adalah 10-15 tahun. Penyakit-penyakit ini akhirnya menjadi refrakter terhadap kemoterapi. Ini sering terjadi pada saat perkembangan histologis penyakit menjadi bentuk limfoma yang lebih agresif.

Indeks Prognostik Internasional secara luas digunakan untuk mengkategorikan pasien dengan limfoma agresif ke dalam kelompok risiko. Faktor-faktor yang memberikan prognosis buruk adalah usia di atas 60 tahun, peningkatan LD serum, penyakit stadium III atau stadium IV, lebih dari satu tempat penyakit ekstranodal,

dan status kinerja yang buruk. Tingkat kesembuhan berkisar dari lebih dari 80% untuk pasien berisiko rendah (faktor risiko nol) hingga kurang dari 50% untuk pasien berisiko tinggi (empat atau lebih faktor risiko).

Untuk pasien yang kambuh setelah kemoterapi awal, transplantasi sel induk hematopoietik autologus dan terapi sel T reseptor antigen chimeric menawarkan peluang 40-50% untuk kelangsungan hidup bebas limfoma jangka panjang.

Tatalaksana pasien yang lebih tua dengan limfoma menjadi sulit karena toleransi yang lebih buruk terhadap kemoterapi agresif. Penggunaan faktor pertumbuhan myeloid dan antibiotik profilaksis untuk mengurangi komplikasi neutropenia dapat meningkatkan hasil.

Teknik profil molekuler menggunakan teknologi susunan gen dan imunofenotip telah mendefinisikan subset limfoma dengan perbedaan fitur biologis dan prognosis. Subset tersebut sedang dipelajari dalam uji klinis untuk menentukan pilihan terapi.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan limfoma harus dirujuk ke ahli hematologi atau ahli onkologi.

Kapan Harus Mengaku?

Penerimaan diperlukan hanya untuk komplikasi spesifik limfoma atau pengobatannya dan untuk pengobatan semua limfoma tingkat tinggi.

Chiappella A et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: standard treatment and new perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr;10(4):289–97. [PMID: 28290728]

Ferreri AJM et al. Evolving treatments for primary central nervous system lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:454–66. [PMID: 31099614]

Mehta-Shah N. Emerging strategies in peripheral T-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):41–6. [PMID: 31808829]

Munshi PN et al. The acceleration of CAR-T therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019 Aug;37(3):233–9. [PMID: 30427551]

Ruan J. Molecular profiling and management of mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):30–40. [PMID: 31808882]

## **LIMPHOMA HODGKIN**

## ESSENSIAL

- Seringkali limfadenopati tanpa rasa sakit.
- Gejala konstitusional mungkin ada atau tidak ada.
- Diagnosis patologis dengan biopsi kelenjar getah bening.

### Gambaran Umum

Limfoma Hodgkin ditandai dengan biopsi kelenjar getah bening yang menunjukkan sel Reed-Sternberg dalam latar belakang seluler reaktif yang sesuai. Sel ganas berasal dari limfosit B asal germinal center.

### Temuan Klinis

Ada distribusi usia bimodal, dengan satu puncak di usia 20-an dan yang kedua di atas usia 50 tahun. Kebanyakan pasien mencari perhatian medis karena massa yang tidak nyeri, biasanya di leher. Orang lain mungkin mencari perhatian medis karena gejala konstitusional seperti demam, penurunan berat badan, atau keringat malam yang basah kuyup, atau karena pruritus umum. Gejala yang tidak biasa dari limfoma Hodgkin adalah nyeri pada



kelenjar getah bening yang terlibat setelah konsumsi alkohol.

Gambaran penting dari limfoma Hodgkin adalah kecenderungannya untuk timbul dalam satu area kelenjar getah bening dan menyebar secara teratur ke daerah kelenjar getah bening yang berdekatan. Pada akhir perjalanan penyakit, invasi vaskular menyebabkan penyebaran hematogen yang luas. Limfoma Hodgkin dibagi menjadi dua subtype: Hodgkin klasik (sklerosis nodular, seluler campuran, kaya limfosit, dan deplesi limfosit) dan Hodgkin non-klasik (dominan limfosit nodular).

Limfoma Hodgkin harus dibedakan secara patologis dari limfoma ganas lainnya dan kadang-kadang dapat dikacaukan dengan kelenjar getah bening reaktif yang terlihat pada mononukleosis menular, penyakit garukan kucing, atau reaksi obat (misalnya, fenitoin).

Pasien menjalani evaluasi stadium untuk menentukan tingkat penyakit, termasuk kimia serum, PET/CT scan seluruh tubuh, dan biopsi sumsum tulang.

## Tatalaksana

Kemoterapi adalah pengobatan utama untuk limfoma Hodgkin dan ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) tetap menjadi rejimen lini pertama standar. Meskipun rejimen lain seperti peningkatan BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednison) dapat meningkatkan tingkat respons dan mengurangi kebutuhan untuk radioterapi konsolidasi, mereka biasanya dikaitkan dengan peningkatan toksisitas dan tidak memiliki keuntungan kelangsungan hidup keseluruhan yang pasti. Pasien berisiko rendah adalah mereka dengan penyakit stadium I atau II tanpa limfadenopati yang besar atau bukti peradangan sistemik. Mereka secara tradisional menerima kombinasi kemoterapi jangka pendek dengan INRT, tetapi INRT dapat dihilangkan untuk mereka dengan PET/CT scan negatif awal tanpa perubahan hasil yang signifikan (lihat Tabel 39-3). Pasien berisiko tinggi adalah mereka dengan penyakit stadium III atau IV atau dengan penyakit stadium II dan mediastinum besar atau massa besar lainnya atau peradangan sistemik. Pasien-pasien ini

dirawat dengan ABVD penuh selama enam siklus. Toksisitas paru sayangnya dapat terjadi setelah kemoterapi (bleomycin) atau radiasi dan harus ditangani secara agresif pada pasien ini, karena dapat menyebabkan fibrosis permanen dan kematian. Pemindaian PET/CT interim negatif setelah dua siklus kemoterapi dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan kelangsungan hidup bebas perkembangan yang sangat baik yang dapat menghilangkan bleomisin dari pengobatan mereka. Sebaliknya, PET/CT scan interim yang abnormal dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan harus mendorong intensifikasi awal pengobatan untuk mencapai respon lengkap (complete response/CR).

Limfoma Hodgkin klasik yang kambuh setelah pengobatan awal dapat diobati dengan kemoterapi dosis tinggi dan transplantasi sel induk hematopoietik autologus. Ini menawarkan peluang kesembuhan 35-50% ketika penyakit masih responsif terhadap kemoterapi. Antibodi-obat konjugat brentuximab vedotin telah menunjukkan aktivitas yang mengesankan pada pasien yang kambuh setelah transplantasi sel induk autologus

(tingkat respons keseluruhan [ORR] 75%; CR 34%) dan disetujui FDA untuk indikasi ini. Terakhir, penghambatan pos pemeriksaan imun oleh blokade PD1 dengan nivolumab atau pembrolizumab telah menunjukkan aktivitas yang luar biasa (ORR 65%) dan merupakan pilihan lain untuk pasien dengan penyakit yang kambuh atau refrakter.

### Prognosis

Semua pasien harus dirawat dengan tujuan kuratif. Prognosis pada limfoma Hodgkin stadium lanjut dipengaruhi oleh tujuh ciri: stadium, usia, jenis kelamin, hemoglobin, albumin, jumlah sel darah putih, dan jumlah limfosit. Tingkat kesembuhan adalah 75% jika ada nol hingga dua fitur risiko dan 55% jika ada tiga atau lebih fitur risiko. Prognosis pasien dengan penyakit stadium IA atau IIA sangat baik, dengan tingkat kelangsungan hidup 10 tahun lebih dari 90%. Pasien dengan penyakit lanjut (stadium III atau IV) memiliki tingkat kelangsungan hidup 10 tahun 50-60%. Hasil yang lebih rendah terlihat pada pasien yang lebih tua, mereka yang memiliki penyakit besar, dan mereka dengan deplesi limfosit atau

selularitas campuran pada pemeriksaan histologis. Non-klasik limfoma Hodgkin (dominan limfosit nodular) sangat dapat disembuhkan dengan radioterapi saja untuk penyakit stadium awal; namun, untuk penyakit stadium tinggi, penyakit ini ditandai dengan kelangsungan hidup yang lama dengan kekambuhan berulang setelah kemoterapi atau terapi antibodi anti-CD20 monoklonal.

Kapan Harus Merujuk?

- Semua pasien harus dikirim ke ahli onkologi atau hematologi.
- Rujukan sekunder ke ahli onkologi radiasi mungkin tepat.

Kapan Harus Mengaku?

Pasien harus dirawat karena komplikasi penyakit atau pengobatannya.

Hu B et al. Checkpoint inhibitors Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Dec;13(6):543–54. [PMID: 30338457]

LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: relapsed and refractory disease. *Hematol*

Oncol. 2019 Jun;37(Suppl 1):87–91. [PMID: 31187532]

Spinner MA et al. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):200–6. [PMID: 30504311]

Straus DJ. Limited-stage Hodgkin lymphoma: minimizing toxicity. Cancer J. 2018 Sep/Oct;24(5):223–9. Erratum in Cancer J. 2019 Mar/Apr;25(2):164. [PMID: 30247257]

## MIELOMA SEL PLASMA

### ESSENSIAL

- Nyeri tulang, sering di tulang belakang, tulang rusuk, atau tulang panjang proksimal.
- Immunoglobulin monoklonal (yaitu, paraprotein) dalam serum atau urin.
- Sel plasma klonal di sumsum tulang atau dalam biopsi jaringan, atau keduanya.
- Kerusakan organ karena sel plasma (misalnya tulang, ginjal, hiperkalsemia, anemia) atau kriteria lain yang ditentukan.

### Gambaran Umum

Myeloma sel plasma (sebelumnya disebut multiple myeloma) adalah keganasan sel punca hematopoietik yang berdiferensiasi akhir sebagai sel plasma. Hal ini ditandai dengan infiltrasi sumsum tulang, destruksi tulang, dan pembentukan paraprotein. Diagnosis

ditegakkan ketika sel plasma monoklonal (baik rantai ringan kappa atau lambda terbatas) di sumsum tulang (berapa persen) atau sebagai tumor (plasmacytoma), atau keduanya, dikaitkan dengan kerusakan organ akhir (seperti penyakit tulang [litik. lesi terlihat pada radiografi tulang, magnetic resonance imaging {MRI}, atau PET/CT scan], anemia [hemoglobin kurang dari 10 g/dL {100 g/L}], hiperkalsemia [kalsium lebih besar dari 11,5 mg/dL {2.9 mmol/ L}], atau cedera ginjal [kreatinin lebih besar dari 2 mg/dL {176,8 mcmol/L}]) dengan atau tanpa elaborasi paraprotein. Enam puluh persen atau lebih sel plasma klonal di sumsum tulang, atau rasio kappa bebas serum terhadap lambda lebih besar dari 100 atau kurang dari 0,01 (keduanya kriteria terlepas dari kerusakan organ akhir), juga diagnostik myeloma sel plasma. Smoldering myeloma didefinisikan sebagai 10-59% sel plasma klonal di sumsum tulang, tingkat paraprotein serum 3 g/dL (30 g/L) atau lebih tinggi, atau keduanya, tanpa kerusakan organ akhir terkait sel plasma.

Sel plasma ganas dapat membentuk tumor (plasmacytomas) yang dapat menyebabkan kompresi sumsum tulang belakang atau masalah terkait jaringan

lunak lainnya. Penyakit tulang sering terjadi dan karena aktivasi osteoklas berlebihan yang dimediasi sebagian besar oleh interaksi aktivator reseptor NF-kappa-B (RANK) dengan ligan-nya (RANKL). Dalam myeloma sel plasma, osteoprotegerin (reseptor umpan untuk RANKL) kurang diproduksi, sehingga mempromosikan pengikatan RANK dengan RANKL dengan konsekuensi resorpsi tulang yang berlebihan.

Paraprotein (immunoglobulin monoklonal) yang disekresikan oleh sel plasma ganas dapat menyebabkan masalah tersendiri. Kadar paraprotein yang sangat tinggi (baik IgG atau IgA) dapat menyebabkan hiperviskositas, meskipun hal ini lebih sering terjadi pada paraprotein IgM pada makroglobulinemia Waldenström. Komponen rantai ringan dari imunoglobulin, bila diproduksi secara berlebihan, sering menyebabkan cedera ginjal (sering diperburuk oleh hiperkalsemia atau hiperurisemia, atau keduanya). Komponen rantai ringan dapat disimpan dalam jaringan sebagai amiloid, mengakibatkan gagal ginjal dengan albuminuria dan berbagai gejala sistemik.

Pasien myeloma rentan terhadap infeksi berulang karena sejumlah alasan, termasuk neutropenia, kurangnya



produksi imunoglobulin normal (disebut imunoparesis) dan efek immunosupresif dari kemoterapi. Pasien myeloma sangat rentan terhadap infeksi organisme berkapsul seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Myeloma adalah penyakit orang dewasa yang lebih tua (usia rata-rata 65 tahun). Keluhan yang paling sering muncul adalah yang berhubungan dengan anemia, nyeri tulang, penyakit ginjal, dan infeksi. Nyeri tulang paling sering terjadi di punggung, pinggul, atau tulang rusuk atau dapat muncul sebagai fraktur patologis, terutama pada leher femur atau vertebra. Pasien juga dapat datang ke perawatan medis karena kompresi sumsum tulang belakang dari plasmositoma atau sindrom hiperviskositas (perdarahan mukosa, vertigo, mual, gangguan penglihatan, perubahan status mental, hipoksia). Banyak pasien didiagnosis karena temuan laboratorium dari peningkatan protein total, hiperkalsemia, proteinuria, peningkatan laju sedimentasi, atau kelainan pada

elektroforesis protein serum yang diperoleh untuk gejala atau dalam studi skrining rutin. Beberapa pasien datang ke perawatan medis karena disfungsi organ akibat amiloidosis.

Pemeriksaan dapat tampak pucat, nyeri tulang, atau massa jaringan lunak. Pasien mungkin memiliki tanda-tanda neurologis yang berhubungan dengan neuropati atau kompresi sumsum tulang belakang. Demam terjadi terutama dengan infeksi. Cedera ginjal oliguri atau nonoliguri akut dapat terjadi karena hiperkalsemia, hiperurisemia, cedera cor rantai ringan, atau amiloidosis primer.

## B. Temuan Laboratorium

Anemia hampir universal. Morfologi sel darah merah normal, tetapi pembentukan rouleaux sering terjadi dan dapat ditandai. Tidak adanya pembentukan rouleaux, bagaimanapun, tidak termasuk myeloma sel plasma maupun adanya paraprotein serum. Jumlah neutrofil dan trombosit biasanya normal pada presentasi. Jarang sekali sel plasma akan terlihat pada apusan darah tepi (leukemia sel plasma).

Ciri khas mieloma adalah ditemukannya *paraprotein on serum or urine protein electrophoresis* (PEP) atau *immunofixation electrophoresis* (IFE). Mayoritas pasien akan memiliki lonjakan monoklonal yang terlihat di wilayah gamma atau beta-globulin dari PEP. semi-kuantitatif ikasi paraprotein pada PEP disebut sebagai protein-M, dan IFE akan mengungkapkan ini sebagai imunoglobulin monoklonal. Sekitar 15% pasien tidak akan memiliki paraprotein yang dapat dibuktikan dalam serum pada PEP karena sel myeloma mereka hanya menghasilkan rantai ringan dan bukan imunoglobulin utuh (tetapi sering terlihat pada serum IFE), dan rantai ringan melewati glomerulus dengan cepat ke dalam urin. PEP urin dan IFE biasanya menunjukkan paraprotein rantai ringan dalam pengaturan ini. Uji rantai ringan bebas kadang-kadang akan menunjukkan rantai ringan monoklonal berlebih dalam serum dan urin, dan pada sebagian kecil pasien, akan menjadi satu-satunya cara untuk mengidentifikasi dan mengukur paraprotein yang diproduksi. Secara keseluruhan, paraproteinnnya adalah IgG (60%), IgA (20%), atau rantai ringan saja (15%) pada myeloma sel plasma, dengan sisanya merupakan kasus

IgD, IgM, atau gammopati biklonal yang jarang. Dalam kasus sporadis, tidak ada paraprotein ("myeloma nonsekretori"); pasien ini memiliki penyakit yang sangat agresif.

Sumsum tulang akan diinfiltrasi oleh sejumlah sel plasma monoklonal yang bervariasi. Sel plasma mungkin secara morfologis abnormal sering menunjukkan multinukleasi dan vakuolisasi. Sel plasma akan menampilkan kemiringan yang ditandai dari rasio rantai ringan kappa-to-lambda normal, yang akan menunjukkan klonalitasnya. Banyak proses inflamasi jinak dapat menyebabkan plasmatisosis sumsum tulang, tetapi tanpa adanya klonalitas dan atipia morfologis.

### C. Pencitraan

Radiografi tulang penting dalam menegakkan diagnosis myeloma. Lesi litik paling sering terlihat pada kerangka aksial: tengkorak, tulang belakang, tulang panjang proksimal, dan tulang rusuk. Di lain waktu, hanya osteoporosis umum yang terlihat. Pemindaian tulang radionuklida tidak berguna dalam mendeteksi lesi tulang pada mieloma, karena hanya ada sedikit komponen

osteoblas. Dalam evaluasi pasien dengan myeloma sel plasma yang diketahui atau dicurigai, MRI dan PET/CT scan lebih sensitif untuk mendeteksi penyakit tulang daripada radiografi polos dan lebih disukai.

### Diagnosis Banding

Ketika seorang pasien ditemukan memiliki paraprotein, perbedaan antara myeloma sel plasma atau keganasan limfoproliferatif lainnya dengan paraprotein (CLL/SLL, Waldenström macroglobulinemia, limfoma non-Hodgkin, amiloid primer, krioglobulinemia) atau *monoklonal gammopathy of undetermined significant* (MGUS) harus dibuat. Myeloma sel plasma, myeloma sel plasma membara, dan MGUS harus dibedakan dari hipergammaglobulinemia poliklonal reaktif (jinak) (yang sering terlihat pada sirosis atau peradangan kronis).

### Tatalaksana

Pasien dengan *low-risk smoldering myeloma* diamati. Mereka dengan penyakit membara berisiko tinggi dapat diobati dengan lenalidomide (agen imunomodulator) dan deksametason karena terapi ini memperpanjang waktu

untuk myeloma simtomatik dan dapat memperpanjang kelangsungan hidup dibandingkan dengan tanpa pengobatan meskipun dengan mengorbankan efek samping terkait pengobatan.

Kebanyakan pasien dengan myeloma sel plasma memerlukan pengobatan saat diagnosis karena nyeri tulang atau gejala lain dan komplikasi yang berhubungan dengan penyakit. Perawatan awal umumnya melibatkan terapi tiga kali lipat: agen imunomodulator, seperti lenalidomide; penghambat proteasome, seperti bortezomib atau carfilzomib; dan deksametason dosis sedang atau tinggi. Agen imunomodulator kadang-kadang diganti dengan agen alkilasi, siklofosamid, dalam pengaturan cedera ginjal. Efek samping utama dari lenalidomide adalah neutropenia dan trombositopenia, ruam kulit, tromboemboli vena, neuropati perifer, dan kemungkinan cacat lahir. Bortezomib dan carfilzomib memiliki keuntungan dalam menghasilkan respons yang cepat dan efektif pada myeloma dengan prognosis buruk. Efek samping utama bortezomib adalah neuropati (baik perifer maupun otonom), yang sebagian besar membaik bila diberikan secara subkutan daripada intravena.

Carfilzomib jarang menyebabkan neuropati tetapi kadang-kadang menyebabkan hipertensi pulmonal akut atau disfungsi sistolik jantung yang biasanya reversibel. Kombinasi dosis tetap daratumumab (antibodi monoklonal anti-CD38) ditambah hyaluronidase-fihj kini telah menerima persetujuan FDA untuk pengobatan pasien dengan myeloma sel plasma, termasuk pasien yang baru didiagnosis, pasien tidak memenuhi syarat transplantasi serta pasien yang kambuh atau refrakter.

Inhibitor proteasome oral, ixazomib, tersedia untuk penyakit yang kambuh. Pomalidomide, agen imunomodulator, efektif sebagai terapi penyelamatan setelah kambuh. Agen penyelamat lainnya termasuk daratumumab, elotuzumab (antibodi monoklonal anti-SLAMF7), panobinostat (inhibitor histone deacetylase), dan selinexor (menyebabkan penghentian siklus sel dan apoptosis).

Setelah terapi awal, banyak pasien di bawah usia 80 tahun dikonsolidasikan dengan transplantasi sel induk hematopoietik autologus setelah melphalan dosis tinggi (agen kemoterapi alkilasi). Transplantasi sel induk autologus memperpanjang durasi remisi dan

kelangsungan hidup secara keseluruhan. Lenalidomide atau thalidomide memperpanjang remisi dan bertahan hidup val ketika diberikan sebagai terapi pemeliharaan pasca transplantasi tetapi dengan mengorbankan tingkat keganasan kedua yang meningkat. Inhibitor proteasome memperpanjang remisi pada pasien berisiko tinggi setelah transplantasi sel induk autologus.

Radioterapi lokal mungkin berguna untuk paliatif nyeri tulang atau untuk mengeradikasi tumor pada lokasi fraktur patologis. Kolaps vertebra dengan rasa sakit yang menyertainya dan gangguan mekanis dapat diobati dengan vertebroplasti atau kifoplasti. Hiperkalsemia dan hiperurisemia harus ditangani secara agresif dan imobilisasi dan dehidrasi dihindari. Bifosfonat (pamidronat 90 mg atau asam zoledronat 4 mg intravena setiap bulan) mengurangi fraktur patologis pada pasien dengan penyakit tulang dan merupakan tambahan penting dalam subset pasien ini. Bifosfonat juga digunakan untuk mengobati hiperkalsemia terkait myeloma. Namun, bifosfonat jangka panjang telah dikaitkan dengan risiko osteonekrosis rahang dan area tulang lainnya, sehingga penggunaan bifosfonat dibatasi hingga 1-2 tahun setelah



terapi awal definitif pada kebanyakan pasien. Pasien myeloma dengan penyakit ginjal oliguria atau anurik pada saat diagnosis harus ditangani secara agresif dengan kemoterapi dan dipertimbangkan untuk terapi pertukaran plasma (untuk mengurangi beban paraprotein) karena pengembalian fungsi ginjal biasanya dapat terjadi.

### Prognosis

Prospek pasien dengan myeloma terus meningkat selama dekade terakhir. Kelangsungan hidup rata-rata pasien lebih dari 7 tahun. Pasien dengan penyakit stadium rendah yang tidak memiliki perubahan genomik berisiko tinggi merespon dengan sangat baik terhadap pengobatan dan memperoleh manfaat yang signifikan dari transplantasi sel induk hematopoietik autologus dan memiliki kelangsungan hidup mendekati satu dekade. Sistem Pementasan Internasional untuk myeloma bergantung pada dua faktor: beta-2-mikroglobulin dan albumin. Tahap 1 pasien memiliki beta-2-mikroglobulin kurang dari 3,5 mg/L dan albumin lebih besar dari 3,5 g/dL (bertahan hidup lebih dari 5 tahun). Tahap 3 ditetapkan ketika beta-2-mikroglobulin lebih besar dari 5,5 mg/L

(bertahan hidup kurang dari 2 tahun). Tahap 2 ditetapkan dengan nilai di antara tahap 1 dan 3. Temuan prognostik merugikan lainnya adalah peningkatan LD serum atau kelainan genetik sumsum tulang yang ditemukan oleh FISH yang melibatkan lokus rantai berat imunoglobulin pada kromosom 14q32, salinan multipel lokus 1q21-23, atau Kelainan kromosom 17p (menyebabkan hilangnya atau mutasi TP53).

**Kapan Harus Merujuk?**

Semua pasien dengan myeloma sel plasma harus dirujuk ke ahli hematologi atau ahli onkologi.

**Kapan Harus Mengaku?**

Rawat inap diindikasikan untuk pengobatan cedera ginjal akut, hiperkalsemia, atau kecurigaan kompresi sumsum tulang belakang, untuk rejimen kemoterapi tertentu, atau untuk transplantasi sel induk hematopoietik.

Chehab S et al. Daratumumab and its use in the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2018 Dec;14(30):3111–21. [PMID: 30136602]

- Dingli D et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):578–98. [PMID: 28291589]
- Goldschmidt H et al. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? *Ann Hematol.* 2019 Jan;98(1):1–18. [PMID: 30470875]
- Laubach JP et al. Daratumumab, elotuzumab, and the development of therapeutic monoclonal antibodies in multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jan;101(1):81–8. [PMID: 27806428]
- Richter J et al. Society of Hematologic Oncology state of the art update and next questions: multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Nov;18(11):693–702. [PMID: 30287199]

## **GAMMOPATI MONOKLONAL DARI SIGNIFIKANSI YANG TAK TERTENTU**

### **ESSENSIAL**

- Immunoglobulin monoklonal (yaitu, paraprotein) dalam serum (kurang dari 3 g/dL [kurang dari 30 g/L]) atau urin.
- Sel plasma klonal di sumsum tulang kurang dari 10% (jika dilakukan).
- Tidak ada gejala dan tidak ada kerusakan organ dari paraprotein.

Gambaran Umum

MGUS hadir pada 1% dari semua orang dewasa (3% dari mereka yang berusia di atas 50 tahun dan lebih dari 5% dari mereka yang berusia di atas 70 tahun). Di antara semua pasien dengan paraprotein, MGUS jauh lebih umum daripada myeloma sel plasma. MGUS didefinisikan sebagai sel plasma monoklonal sumsum tulang kurang dari 10% dalam pengaturan paraprotein (serum M-protein kurang dari 3 g/dL [30 g/L]) dan tidak adanya kerusakan organ akhir terkait sel plasma. Jika kelebihan rantai ringan bebas serum (kappa atau lambda) terbentuk, rasio kappa terhadap lambda adalah 100 atau kurang atau 0,01 atau lebih besar. Pada sekitar seperempat kasus, MGUS berkembang menjadi penyakit ganas yang nyata dalam median satu dekade. Transformasi MGUS menjadi myeloma sel plasma sekitar 1% per tahun. Dua faktor risiko yang merugikan untuk perkembangan MGUS menjadi sel plasma atau keganasan limfoid adalah rasio rantai ringan bebas kappa dan lambda serum yang abnormal dan kadar protein monoklonal serum (protein M) 1,5 g/dL atau lebih besar. Pasien dengan MGUS memiliki kelangsungan hidup yang lebih pendek (median 8,1 tahun vs 12,4 tahun untuk kontrol yang disesuaikan

dengan usia dan jenis kelamin). Selain itu, 12% pasien dengan MGUS akan berubah menjadi amiloidosis primer dalam waktu rata-rata 9 tahun. Myeloma sel plasma, myeloma sel plasma membara, dan MGUS harus dibedakan dari hipergammaglobulinemia poliklonal reaktif (jinak) (umum pada sirosis atau peradangan kronis).

#### Temuan Laboratorium

Untuk menegakkan diagnosis, serum dan urin harus dikirim untuk PEP dan IFE untuk mencari protein monoklonal; serum harus dikirim untuk analisis rantai ringan gratis dan imunoglobulin kuantitatif. Tes tambahan termasuk hemoglobin dan serum albumin, kalsium, dan kreatinin. Jika tes tambahan ini normal (atau jika abnormal tetapi dijelaskan lain), maka biopsi sumsum tulang biasanya ditunda asalkan protein M serum kurang dari 3 g/dL (kurang dari 30 g/L). Pada individu tanpa gejala, survei tulang (radiografi) dilakukan, tetapi jika ada beberapa keluhan tulang atau pertanyaan tentang penyakit tulang, pencitraan MRI atau PET/CT lebih disukai. MGUS didiagnosis jika pasien tidak memenuhi kriteria

untuk smoldering plasma cell myeloma atau plasma cell myeloma.

Tatalaksana

Pasien dengan MGUS diamati tanpa pengobatan.

Atkin C et al. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Med (Lond). 2018 Oct;18(5):391–6. [PMID: 30287433]

Kyle RA et al. Long-term follow up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018 Jan 18;378(3):241–9. [PMID: 29342381]

Willrich MAV et al. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Clin Biochem. 2018 Jan;51:38–47. [PMID: 28479151]

## WALDENSTRM MAKROGLOBULINEMIA

### ESSENSIAL

- Paraprotein IgM monoklonal.
- Infiltrasi sumsum tulang oleh limfosit plasmacytic.
- Tidak adanya penyakit tulang litik.

Gambaran Umum

Makroglobulinemia Waldenström adalah sindrom hipergammaglobulinemia IgM yang terjadi dalam pengaturan limfoma non-Hodgkin derajat rendah yang ditandai oleh sel B yang secara morfologis merupakan hibrida limfosit dan sel plasma. Sel-sel ini secara khas mensekresi paraprotein IgM, dan banyak manifestasi klinis penyakit terkait dengan makroglobulin ini.

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Penyakit ini secara khas berkembang secara diam-diam pada pasien berusia 60-an atau 70-an. Pasien biasanya datang dengan kelelahan yang berhubungan dengan anemia. Hiperviskositas serum dapat dimanifestasikan dalam beberapa cara. Perdarahan mukosa dan gastrointestinal berhubungan dengan pembuluh darah yang membesar dan disfungsi platelet. Keluhan lain termasuk mual, vertigo, dan gangguan penglihatan. Perubahan kesadaran bervariasi dari letargi ringan sampai pingsan dan koma. Paraprotein IgM juga dapat menyebabkan gejala penyakit aglutinin dingin (hemolisis) atau neuropati perifer demielinasi kronis.

Pada pemeriksaan, mungkin ada hepatosplenomegali atau limfadenopati. Vena retina membesar. Purpura mungkin ada. Seharusnya tidak ada nyeri tulang.

## B. Temuan Laboratorium

Anemia hampir universal, dan pembentukan rouleaux sering terjadi, meskipun sel darah merah mengalami aglutinasi ketika apusan darah dibuat pada suhu kamar. Anemia sebagian terkait dengan ekspansi volume plasma sebesar 50-100% karena adanya paraprotein. Hitung darah lainnya biasanya normal. Limfosit plasmatisik abnormal dapat muncul dalam jumlah kecil pada apusan darah tepi. Sumsum tulang secara khas disusupi oleh limfosit plasmacytic.

Ciri khas makroglobulinemia adalah adanya lonjakan IgM monoklonal yang terlihat pada PEP serum di wilayah beta-globulin. Viskositas serum biasanya meningkat di atas normal 1,4-1,8 kali air. Gejala hiperviskositas biasanya berkembang ketika viskositas serum lebih dari empat kali lipat dari air, dan gejala yang ditandai biasanya muncul ketika viskositas lebih dari enam kali lipat dari air. Karena paraprotein bervariasi dalam sifat fisikokimianya,



tidak ada korelasi ketat antara konsentrasi paraprotein dan viskositas serum.

Paraprotein IgM dapat menyebabkan tes antiglobulin (Coombs) positif untuk komplemen dan memiliki sifat aglutinin dingin atau krioglobulin. Jika dicurigai makroglobulinemia tetapi PEP serum hanya menunjukkan hipogammaglobulinemia, tes harus diulang sambil mengambil tindakan khusus untuk mempertahankan darah pada 37°C, karena paraprotein dapat mengendap pada suhu kamar. Radiografi tulang normal, dan tidak ada bukti cedera ginjal.

### Diagnosis Banding

Makroglobulinemia Waldenström dibedakan dari MGUS dengan ditemukannya infiltrasi sumsum tulang dengan sel-sel ganas monoklonal. Hal ini dibedakan dari CLL oleh morfologi sumsum tulang, tidak adanya ekspresi CD5, dan tidak adanya limfositosis, dan dibedakan dari myeloma sel plasma berdasarkan morfologi sumsum tulang, ditemukannya paraprotein IgM yang khas, dan tidak adanya penyakit tulang litik.

## Tatalaksana

Pasien dengan sindrom hiperviskositas yang nyata (stupor, koma, edema paru) harus dirawat secara darurat dengan plasmapheresis. Pada dasar kronis, beberapa pasien dapat dikelola dengan plasmapheresis periodik saja. Seperti penyakit limfoid maligna indolen lainnya, rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> intravena setiap minggu selama 4-8 minggu) memiliki aktivitas yang signifikan. Namun, peringatan: IgM sering naik lebih dulu setelah terapi rituximab sebelum turun. Terapi kombinasi dianjurkan untuk penyakit lanjut (lihat Tabel 39-3). MYD88 umumnya bermutasi pada makroglobulinemia Waldenström, dan pada pasien dengan penyakit yang kambuh atau refrakter, inhibitor BTK ibrutinib, dengan dosis 420 mg setiap hari, telah menunjukkan aktivitas yang signifikan dengan tingkat respons 90% dan tingkat respons utama 73% yang dapat mengakibatkan dalam remisi yang tahan lama. Bortezomib, lenalidomide, dan bendamustine juga telah terbukti memiliki aktivitas pada penyakit ini. Transplantasi sel induk hematopoietik autologus disediakan untuk pasien yang kambuh atau refrakter.

## Prognosis

Makroglobulinemia Waldenström adalah penyakit *indolent* dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata 5 tahun, dan 10% pasien hidup pada 15 tahun.

## Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien harus dirujuk ke ahli hematologi atau ahli onkologi.

## Kapan Harus Mengaku?

Pasien harus dirawat untuk pengobatan sindrom hiperviskositas.

Advani P et al. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019 Dec;12(4):179– 88. [PMID: 31158330]

Benevolo G et al. Current options to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol.* 2017 Jul;10(7):637–47. [PMID: 28592170]

Castillo JJ et al. What is new in the treatment of Waldenström macroglobulinemia? *Leukemia.* 2019 Nov;33(11):2555–62. [PMID: 31591468]

Dimopoulos MA et al; INNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's

Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2399–410. [PMID: 29856685]

## AMILOIDOSIS

### ESSENSIAL

- Protein amiloid positif merah Kongo pada biopsi jaringan.
- Protein amiloid primer adalah rantai ringan imunoglobulin kappa atau lambda.
- Serum atau urin (atau keduanya) paraprotein rantai ringan.

### Gambaran Umum

Amiloidosis adalah kondisi langka di mana protein menumpuk secara tidak normal di jaringan yang mengakibatkan disfungsi organ. Kecenderungan protein menjadi amiloidogenik adalah akibat dari terganggunya pelipatan protein translasi atau pascatranslasi dan kurangnya kelarutan dalam air. Masukan protein amiloid ke dalam jaringan jauh melebihi keluarannya, sehingga penumpukan amiloid tak terhindarkan menyebabkan disfungsi organ dan akhirnya kegagalan organ dan kematian dini.

Amiloidosis diklasifikasikan menurut jenis protein amiloid yang disimpan. Enam kategori utama adalah **primer** (rantai ringan imunoglobulin [AL]), **sekunder** (protein serum A, diproduksi dalam kondisi inflamasi [AA]), **herediter** (transthyretin bermutasi [TTR]; banyak lainnya), **senile** (wild-type TTR; atrium peptida natriuretik; lainnya), **terkait dialisis** (beta-2-mikroglobulin, tidak disaring oleh membran dialisis [Abeta-2M]), dan **LECT2** (terkait dengan etnis Latin). Amiloidosis selanjutnya diklasifikasikan sebagai **terlokalisasi** (endapan amiloid hanya dalam satu jenis jaringan atau organ) atau, paling umum, **sistemik** (deposisi amiloid yang meluas).

## Temuan Klinis

### A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan **amiloidosis lokal** memiliki gejala dan tanda yang berhubungan dengan organ tunggal yang terkena, seperti suara serak (pita suara) atau proptosis dan gangguan penglihatan (orbit). Pasien dengan **amiloidosis sistemik** memiliki gejala dan tanda sindrom medis yang tidak dapat dijelaskan, termasuk gagal jantung

(kardiomiopati infiltratif/restriktif), sindrom nefrotik, malabsorpsi dan penurunan berat badan, disfungsi hati, insufisiensi otonom, carpal tunnel syndrome (sering bilateral), dan neuropati perifer sensorimotor. Gejala dan tanda lain termasuk lidah yang membesar; plak berkilau dan kasar pada kulit; memar (termasuk daerah periorbital); batuk atau dispnea; dan deglutisi terganggu. Gejala dan tanda ini muncul secara diam-diam, dan diagnosis amiloidosis umumnya dibuat terlambat dalam proses penyakit.

## B. Temuan Laboratorium

Diagnosis protein amiloid memerlukan biopsi jaringan yang menunjukkan pengendapan zat interstisial merah muda di jaringan dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin. Protein ini berwarna merah dengan merah Kongo dan menjadi warna hijau apel ketika cahaya terpolarisasi. Amiloid adalah fibril beruntai tiga yang terdiri dari protein amiloid, protein amiloid P, dan glikosaminoglikan. Fibril amiloid membentuk lembaran beta-lipit seperti yang ditunjukkan oleh mikroskop

elektron. Pada amiloidosis primer, protein amiloid adalah rantai ringan imunoglobulin kappa atau lambda.

Ketika dicurigai amiloidosis sistemik, *blind* aspirasi dari bantalan lemak perut akan mengungkapkan amiloid dua pertiga dari waktu. Jika aspirasi bantalan lemak tidak terungkap, maka organ yang terkena perlu dibiopsi. Pada 90% pasien dengan amiloidosis primer, analisis serum dan urin akan mengungkapkan paraprotein rantai ringan kappa atau lambda dengan PEP, IFE, atau uji rantai ringan bebas; selebihnya, spektroskopi massa menunjukkan rantai ringan pada biopsi jaringan. Amiloid lambda lebih umum daripada amiloid kappa, proporsi yang relatif berlawanan dari stoikiometri sel B normal. Sebagian besar pasien dengan amiloidosis primer memiliki sedikit kelebihan sel plasma terbatas kappa atau lambda di sumsum tulang (tetapi kurang dari 10%). Sumsum tulang mungkin atau mungkin tidak menunjukkan deposisi amiloid interstisial atau amiloid dalam pembuluh darah.

Pasien dengan amiloidosis jantung primer memiliki infiltratif kardiomiopati dengan dinding ventrikel tebal pada ekokardiogram yang terkadang menunjukkan pola bintang tertentu. Paradoksnya, tegangan QRS rendah pada

EKG. Dengan amiloid ginjal, albuminuria hadir, yang bisa dalam kisaran nefrotik. Pada keterlibatan ginjal yang terlambat, fungsi ginjal menurun.

### Diagnosis Banding

Amiloidosis harus dibedakan dari MGUS dan myeloma sel plasma atau kelainan limfoproliferatif ganas lainnya dengan paraprotein terkait. Sebagai catatan, 12% pasien dengan MGUS akan berubah menjadi amiloidosis primer dalam waktu rata-rata 9 tahun. Seperlima pasien yang memiliki amiloidosis primer akan memenuhi kriteria diagnostik untuk myeloma sel plasma; sebaliknya, 5% pasien dengan myeloma sel plasma akan memiliki deposisi amiloid dari paraprotein mereka saat diagnosis.

### Tatalaksana

Pendekatan pengobatan untuk amiloidosis primer sangat mirip dengan myeloma sel plasma. *Randomized trials* prospektif dari kemoterapi myeloma sel plasma versus colchicine telah menunjukkan manfaat kelangsungan hidup untuk kemoterapi. Tujuannya adalah pengurangan produksi dan deposisi rantai ringan sebagai sarana untuk



menghentikan disfungsi organ akhir yang progresif. Agen aktif dalam amiloidosis primer termasuk melphalan, siklofosamid, deksametason, lenalidomid, dan bortezomib (lihat Tabel 39-3). Antibodi monoklonal anti-CD38 darat umumab mungkin memiliki peran dalam mengobati gangguan ini. Antibodi baru sedang dikembangkan yang mengikat rantai ringan yang disimpan dan memfasilitasi kerusakan dan pembubarannya. Seperti pada myeloma sel plasma, transplantasi sel induk hematopoietik autologus setelah melphalan dosis tinggi digunakan pada pasien dengan fungsi organ yang wajar dan status kinerja yang baik. Mortalitas terkait pengobatan, bagaimanapun, lebih tinggi pada pasien dengan amiloidosis primer dibandingkan dengan myeloma sel plasma (6% vs 1%). Beberapa pasien akan menunjukkan perbaikan organ akhir setelah terapi. Agen sedang dikembangkan yang memfasilitasi pembubaran amiloid atau memperbaiki kelainan lipatan protein pada protein amiloid.

## Prognosis

Amiloidosis primer yang tidak diobati dikaitkan dengan

kegagalan organ akhir yang progresif dan kematian dini. Tidak ada obat yang diketahui untuk amiloidosis primer. Meskipun hampir setiap jaringan yang diperiksa pada otopsi akan mengandung amiloid, pasien dengan amiloidosis primer biasanya memiliki satu atau dua organ primer yang gagal yang secara klinis mendorong presentasi dan prognosis. Biomarker jantung *B-type natriuretic peptide* (BNP), N-terminal pro-BNP, dan troponin T dan I adalah prognostik pada penyakit ini terlepas dari keterlibatan jantung klinis yang nyata. Secara historis, pasien dengan presentasi dominan jantung atau saraf otonom memiliki kelangsungan hidup 3-9 bulan, mereka dengan sindrom carpal tunnel atau nefrosis memiliki kelangsungan hidup 1,5-3 tahun, dan mereka dengan neuropati perifer memiliki kelangsungan hidup 5 tahun. Kelangsungan hidup ini kira-kira dua kali lipat dengan pengobatan seperti myeloma sel plasma. Pada pasien yang dapat menjalani transplantasi sel induk hematopoietik autologus, kelangsungan hidup rata-rata mendekati 5 tahun (dan mendekati 10 tahun bagi mereka yang mencapai remisi hematologi lengkap).

### Kapan Harus Merujuk?

- Semua pasien dengan amiloidosis primer atau yang dicurigai harus dirujuk ke ahli hematologi atau onkologi.
- Semua pasien dengan amiloidosis hereditas harus dirujuk ke ahli hepatologi untuk pertimbangan transplantasi hati.

### Kapan Harus Mengaku?

- Pasien dengan amiloidosis sistemik memerlukan rawat inap untuk mengobati eksaserbasi gagal organ akhir, termasuk jantung, hati, atau ginjal.
- Pasien dengan amiloidosis primer memerlukan rawat inap untuk menjalani transplantasi sel punca hematopoietik autologus.

Badar T et al. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. *F1000Res*. 2018 Aug 29;7. [PMID: 30228867]

Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1169– 80. [PMID: 30040145]

Vaxman I et al. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-

chain amyloidosis. *Acta Haematol.* [PMID: 30650422]

Zumbo G et al. New and developing therapies for AL amyloidosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Feb;18(2):139–49. [PMID: 28002971]

## **TRANSFUSI DARAH**

Sebagian besar produk darah mengalami reduksi leukosit in-line selama akuisisi dan dengan demikian secara prospektif miskin leukosit. Produk darah dengan leukoreduksi mengurangi kejadian reaksi leukoaglutinasi, aloimunisasi trombosit, cedera paru akut terkait transfusi, dan paparan CMV.

## **TRANSFUSI SEL DARAH MERAH**

Transfusi sel darah merah diberikan untuk meningkatkan kadar hemoglobin pada pasien dengan anemia atau untuk mengganti kehilangan setelah episode perdarahan akut.

### Persiapan Sel Darah Merah untuk Transfusi

Beberapa jenis preparat yang mengandung sel darah merah tersedia (darah utuh, sel darah merah kemasan, sel darah merah beku, atau sel darah merah autologus non-beku).

### A. *Fresh Whole Blood*

Keuntungan dari *whole blood* untuk transfusi adalah adanya sel darah merah, plasma, dan trombosit segar secara simultan. Darah utuh segar tidak mutlak diperlukan, karena semua komponen di atas tersedia secara terpisah. Indikasi utama penggunaan darah lengkap adalah pembedahan jantung atau perdarahan masif bila diperlukan lebih dari 10 unit darah dalam periode 24 jam.

### B. *Packed Red Blood Cells*

*Packed red blood cells* adalah komponen yang paling umum digunakan untuk meningkatkan hemoglobin. Setiap unit memiliki volume sekitar 300 mL, dimana sekitar 200 mL terdiri dari sel darah merah. Satu unit sel darah merah biasanya akan meningkatkan hemoglobin sekitar 1 g/dL. Pedoman saat ini merekomendasikan transfusi "pemicu" ambang hemoglobin 7-8 g/dL (70-80 g/L) untuk pasien sakit kritis yang dirawat di rumah sakit, mereka yang menjalani operasi kardioraks atau perbaikan patah tulang pinggul, mereka yang mengalami

perdarahan saluran cerna bagian atas, dan mereka yang dengan keganasan hematologi yang menjalani kemoterapi atau transplantasi sel hematopoietik.

### *C. Autologous Packed Red Blood Cells*

Pasien yang dijadwalkan untuk operasi elektif dapat menyumbangkan darah untuk transfusi autologus. Unit-unit ini dapat disimpan hingga 35 hari sebelum pembekuan diperlukan.

#### Pengujian Kompatibilitas

Sebelum transfusi, darah penerima dan donor diketik dan dicocokkan silang untuk menghindari reaksi transfusi hemolitik. Meskipun banyak sistem antigen terdapat pada sel darah merah, hanya sistem ABO dan Rh yang secara khusus diuji sebelum semua transfusi. Antigen A dan B adalah yang paling penting, karena setiap orang yang kekurangan satu atau kedua antigen sel darah merah memiliki isoantibodi IgM (disebut isoaglutinin) dalam plasmanya melawan antigen yang hilang. Isoaglutinin mengaktifkan komplemen dan dapat menyebabkan lisis intravaskular yang cepat dari sel darah merah yang tidak

kompatibel. Dalam keadaan darurat, darah tipe O/Rh-negatif dapat diberikan kepada setiap penerima, tetapi biasanya sel yang dikemas diberikan untuk meminimalkan transfusi plasma donor yang mengandung antibodi anti-A dan anti-B dengan penggunaan darah lengkap.

Antigen penting lainnya yang secara rutin diuji adalah antigen D dari sistem Rh. Sekitar 15% dari populasi tidak memiliki antigen ini. Pada pasien yang kekurangan antigen, antibodi anti-D tidak ada secara alami, tetapi antigen sangat imunogenik. Seorang resipien yang sel darah merahnya kekurangan D dan yang menerima darah D-positif dapat mengembangkan antibodi anti-D yang dapat menyebabkan lisis parah pada transfusi sel darah merah D-positif berikutnya atau menolak janin D-positif.

Golongan darah mencakup *cross-match* serum resipien untuk alloantibodi yang tidak biasa yang ditujukan terhadap sel darah merah donor dengan mencampur serum resipien dengan panel sel darah merah yang mewakili antigen sel darah merah minor yang umum

terjadi. Skrining sangat penting jika penerima telah memiliki transfusi sebelumnya atau kehamilan.

### Reaksi Transfusi Hemolitik

Reaksi transfusi hemolitik yang paling parah adalah akut (berhubungan sementara dengan transfusi), yang melibatkan ketidakcocokan yang tidak sesuai dalam sistem ABO yang diperantarai isoaglutinin. Sebagian besar kasus ini disebabkan oleh kesalahan klerikal dan spesimen yang salah label. Dengan pengujian kompatibilitas saat ini dan sistem pemeriksaan ganda, risiko reaksi hemolitik akut adalah 1 dari 76.000 unit sel darah merah yang ditransfusikan. Kematian akibat reaksi hemolitik akut terjadi pada 1 dari 1,8 juta unit yang ditransfusikan. Ketika hemolisis terjadi, terjadi secara cepat dan intravaskular, melepaskan hemoglobin bebas ke dalam plasma. Tingkat keparahan reaksi ini tergantung pada dosis sel darah merah yang diberikan. Reaksi yang paling parah adalah yang terlihat pada pasien bedah di bawah anestesi.

Reaksi transfusi hemolitik yang tertunda disebabkan oleh perbedaan kecil antigen sel darah merah dan



biasanya kurang parah. Hemolisis biasanya berlangsung pada tingkat yang lebih lambat dan dimediasi oleh alloantibodi IgG menyebabkan kerusakan sel darah merah ekstravaskular. Reaksi transfusi ini mungkin tertunda selama 5-10 hari setelah transfusi. Dalam kasus tersebut, penerima telah menerima sel darah merah yang mengandung antigen imunogenik, dan dalam waktu sejak transfusi, aloantibodi baru telah terbentuk. Antigen yang paling umum terlibat dalam reaksi tersebut adalah Duffy, Kidd, Kell, dan lokus C dan E dari sistem Rh. Risiko saat ini dari perjalanan hemolitik tertunda reaksi fusi adalah 1 dari 6000 unit sel darah merah yang ditransfusikan.

#### A. Gejala dan Tanda

Reaksi transfusi hemolitik akut utama menyebabkan demam dan menggigil, dengan sakit punggung dan sakit kepala. Dalam kasus yang parah, mungkin ada ketakutan, dispnea, hipotensi, dan kolaps kardiovaskular. Pasien di bawah anestesi umum tidak akan menunjukkan gejala tersebut, dan indikasi pertama mungkin takikardia, perdarahan umum, atau oliguria. Transfusi harus segera dihentikan. Pada kasus yang parah, DIC akut, cedera

ginjal akut dari nekrosis tubular, atau keduanya dapat terjadi. Kematian terjadi pada 4% reaksi hemolitik akut karena inkompatibilitas ABO. Reaksi transfusi hemolitik yang tertunda biasanya tanpa gejala atau tanda apapun atau hanya ringan.

#### B. Temuan Laboratorium

Bila dicurigai episode transfusi hemolitik akut, identifikasi penerima dan label kantong produk transfusi harus diperiksa ulang. Kantong produk transfusi dengan tabung pilotnya harus dikembalikan ke bank darah, dan sampel darah penerima yang baru harus disertakan dengan kantong untuk pengetikan ulang dan pencocokan ulang sampel darah donor dan penerima. Hemoglobin akan gagal naik dengan jumlah yang diharapkan. Studi koagulasi dapat mengungkapkan bukti cedera ginjal akut atau DIC akut. Hemoglobin bebas plasma pada resipien akan meningkat sehingga terjadi hemoglobinuria.

Dalam kasus reaksi hemolitik tertunda, akan ada penurunan tak terduga dalam hemoglobin dan peningkatan bilirubin total dan tidak langsung.

*Alloantibody* baru yang menyerang mudah dideteksi dalam serum pasien.

### C. Tatalaksana

Jika reaksi transfusi hemolitik akut dicurigai, transfusi harus segera dihentikan. Pasien harus terhidrasi dengan kuat untuk mencegah nekrosis tubular akut. Diuresis paksa dengan manitol dapat membantu mencegah atau meminimalkan cedera ginjal akut.

### Reaksi Leukoaglutinin

Sebagian besar reaksi transfusi tidak hemolitik tetapi merupakan reaksi terhadap antigen yang ada pada leukosit penumpang yang ditransfusikan pada pasien yang telah peka terhadap antigen leukosit melalui transfusi sebelumnya atau kehamilan. Produk transfusi yang relatif kaya akan plasma kaya leukosit, terutama trombosit, kemungkinan besar menyebabkan hal ini. Reaksi leukoaglutinin sedang hingga berat terjadi pada 1% transfusi sel darah merah dan 2% transfusi trombosit. Risiko reaksi leukoaglutinasi minimal jika produk darah yang ditransfusikan dikurangi leukorelasinya pada saat

pengambilan. Paling umum, demam dan menggigil berkembang pada pasien dalam waktu 12 jam setelah transfusi. Pada kasus yang parah, batuk dan dispnea dapat terjadi dan radiografi dada dapat menunjukkan infiltrat paru sementara. Karena tidak ada hemolisis yang terlibat, hemoglobin meningkat dengan jumlah yang diharapkan meskipun ada reaksi.

Reaksi leukoaglutinin dapat berespon terhadap asetaminofen (500-650 mg per oral) dan difenhidramin (25 mg per oral atau intravena); kortikosteroid, seperti hidrokortison (1 mg/kg intravena), juga bermanfaat. Secara keseluruhan, reaksi leukoaglutinasi berkurang melalui penggunaan rutin *leukotrapping in-line* selama donor darah (yaitu, darah dengan leukoreduksi). Pasien yang mengalami episode leukoaglutinasi parah meskipun menerima transfusi darah dengan pengurangan leukopenia harus menerima leukopoor atau produk darah yang dicuci.

### Reaksi Hipersensitivitas

Urtikaria atau bronkospasme dapat terjadi selama atau segera setelah transfusi. Reaksi-reaksi ini hampir selalu

disebabkan oleh pajanan protein plasma alogenis daripada leukosit. Risikonya cukup rendah sehingga penggunaan rutin premedikasi antihistamin telah dihilangkan sebelum transfusi sel darah merah kemasan. Namun, reaksi hipersensitivitas, termasuk syok anafilaksis, dapat berkembang pada pasien yang kekurangan IgA karena antibodi terhadap IgA dalam plasma pasien yang ditujukan terhadap IgA dalam produk darah yang ditransfusikan. Pasien dengan reaksi seperti itu mungkin memerlukan transfusi sel darah merah yang dicuci atau bahkan dibekukan untuk menghindari reaksi parah di masa depan.

#### Darah Terkontaminasi

Produk darah dapat terkontaminasi bakteri. Trombosit sangat rentan terhadap kontaminasi bakteri karena tidak dapat didinginkan. Kontaminasi bakteri terjadi pada 1 dari setiap 30.000 sumbangan sel darah merah dan 1 dari setiap 5.000 sumbangan trombosit. Penerimaan produk darah yang terkontaminasi bakteri gram positif akan menyebabkan demam dan bakteremia, tetapi jarang menyebabkan sindrom sepsis. Penerimaan produk darah

yang terkontaminasi bakteri gram negatif sering menyebabkan syok septik, DIC akut, dan cedera ginjal akut karena endotoksin yang ditransfusikan dan biasanya berakibat fatal. Strategi untuk mengurangi kontaminasi bakteri termasuk peningkatan pembersihan kulit tempat tusukan vena, pengalihan beberapa mililiter pertama darah yang disumbangkan, penggunaan produk darah donor tunggal (berlawanan dengan produk donor yang dikumpulkan), dan skrining bakteri cepat di tempat perawatan secara berurutan. Untuk membuang unit yang dipertanyakan. Produk darah yang diresapi dengan psoralen dan kemudian terkena sinar UVA tidak akan mengandung organisme, tetapi menambah biaya untuk perolehan produk darah. Risiko saat ini dari reaksi transfusi septik dari unit kultur negatif dari trombosit donor tunggal (tidak diobati dengan psoralen) adalah 1 dari 60.000. Pada setiap pasien yang mungkin telah menerima darah yang terkontaminasi, resipien dan kantong darah donor harus dibiakkan, dan antibiotik harus segera diberikan kepada resipien.

Penyakit Menular yang Ditularkan Melalui Transfusi

Meskipun hanya menggunakan donor darah sukarela dan skrining darah rutin, penyakit virus terkait transfusi tetap menjadi masalah. Semua produk darah (sel darah merah, trombosit, plasma, kriopresipitat) dapat menularkan penyakit virus. Semua donor darah disaring dengan kuesioner yang dirancang untuk mendeteksi (dan karenanya menolak) donor yang berisiko tinggi menularkan penyakit menular. Misalnya, Palang Merah Amerika tidak menerima donor darah dari orang dengan diagnosis COVID-19 atau dari kontak orang yang memiliki atau diduga memiliki virus penyebab SARS-CoV-2. Semua darah disaring untuk antigen permukaan hepatitis B, antibodi terhadap antigen inti hepatitis B dan sifilis, antibodi terhadap HIV-1 dan HIV-2 dan NAT (amplifikasi asam nukleat) untuk HIV, antibodi terhadap virus hepatitis C (HCV) dan NAT untuk hepatitis C, antibodi terhadap virus limfotropik/leukemia sel T manusia (HTLV), dan NAT untuk virus West Nile. Kontaminasi virus Zika disaring dengan kuesioner donor tetapi penggunaan rutin tes deteksi yang disetujui FDA belum diadopsi secara seragam untuk menyaring darah yang disumbangkan. Direkomendasikan agar donor darah

melakukan skrining sekali untuk antibodi terhadap *Trypanosoma cruzi*, agen infeksi yang menyebabkan penyakit Chagas (dan jika negatif, tidak ada skrining lebih lanjut untuk donor darah tambahan).

Dengan skrining yang lebih baik, risiko hepatitis pasca transfusi terus menurun setelah menerima produk darah "negatif" yang disaring. Risiko tertular hepatitis B adalah sekitar 1 dari 200.000 unit yang ditransfusikan di Amerika Serikat (dibandingkan sekitar 1 dari 21.000 hingga 1 dari 600 unit yang ditransfusikan di Asia). Risiko tertular hepatitis C adalah 1 dalam 1,5 hingga 2 juta unit yang ditransfusikan di Amerika Serikat. Risiko tertular HIV adalah 1 dari 2 juta unit yang ditransfusikan. Produk darah yang tidak diskining tetapi dengan leukoreduksi tampaknya setara dengan produk darah yang diskining CMV-negatif dalam hal risiko penularan CMV ke penerima seronegatif CMV.

#### Penyakit transfusi *Graft-Versus-Host*

Limfosit penumpang alogenik dalam produk darah yang ditransfusikan akan tertanam di beberapa penerima dan meningkatkan serangan aloimun terhadap jaringan yang



mengekspresikan antigen HLA yang berbeda yang menyebabkan penyakit graft-versus-host (GVHD). Gejala dan tanda GVHD terkait transfusi termasuk demam, ruam, diare, hepatitis, limfadenopati, dan pansitopenia berat. Hasilnya biasanya fatal. GVHD terkait transfusi paling sering terjadi pada penerima dengan defek imun, gangguan limfoproliferatif ganas, tumor padat yang diobati dengan kemoterapi atau imunoterapi, pengobatan dengan obat immunosupresif (terutama analog purin seperti fludarabine), atau pasien yang lebih tua yang menjalani operasi jantung. Infeksi HIV saja tidak meningkatkan risiko. Penggunaan produk darah dengan kadar leukosit tidak memadai untuk mencegah GVHD terkait transfusi. Komplikasi ini dapat dihindari dengan menyinari produk darah (25 Gy atau lebih) untuk mencegah proliferasi limfosit dalam produk darah yang diberikan kepada penerima yang berisiko tinggi untuk GVHD terkait transfusi.

#### Cedera Paru Akut Terkait Transfusi

*Transfusion-related acute lung injury* (TRALI) terjadi pada 1 dari setiap 5000 unit produk darah yang

ditransfusikan. TRALI secara klinis didefinisikan sebagai edema paru nonkardiogenik setelah transfusi produk darah tanpa penjelasan lain. Pasien bedah dan pasien kritis yang ditransfusikan tampaknya paling rentan. Ini telah dikaitkan dengan antibodi alogenis dalam komponen plasma donor yang mengikat antigen leukosit penerima, termasuk antigen HLA dan antigen spesifik granulosit dan monosit lainnya (seperti HNA-1a, -1b, -2a, dan -3a). Pada 20% kasus, tidak ada antibodi antileukosit yang teridentifikasi meningkatkan kekhawatiran bahwa lipid bioaktif atau zat lain yang terakumulasi saat produk darah disimpan juga dapat memediasi TRALI pada penerima yang rentan. Sepuluh hingga 20% donor darah wanita dan 1-5% donor darah pria memiliki antibodi antileukosit dalam serumnya. Risiko TRALI dikurangi melalui penggunaan donor plasma khusus laki-laki, bila memungkinkan. Tidak ada pengobatan khusus untuk TRALI, hanya perawatan suportif.

## **TRANSFUSI PLATELET**

Transfusi trombosit diindikasikan pada kasus trombositopenia karena penurunan produksi trombosit.

Mereka berguna dalam trombositopenia imun ketika perdarahan aktif terbukti, tetapi pembersihan trombosit yang ditransfusikan cepat karena mereka terkena kekuatan patofisiologis yang sama dengan trombosit endogen penerima. Risiko perdarahan spontan meningkat ketika jumlah trombosit turun menjadi kurang dari 80.000/mcL ( $80 \times 10^9/L$ ), dan risiko perdarahan spontan yang mengancam jiwa meningkat ketika jumlah trombosit kurang dari 5000/mcL ( $5 \times 10^9/L$ ). Karena itu, transfusi trombosit profilaksis sering diberikan pada tingkat yang sangat rendah ini, biasanya bila kurang dari 10.000/mcL ( $10 \times 10^9/L$ ). Transfusi trombosit juga diberikan sebelum prosedur invasif atau pembedahan pada pasien trombositopenia, dan tujuannya sering untuk meningkatkan jumlah trombosit hingga 50.000/mcL ( $50 \times 10^9/L$ ) atau lebih.

Trombosit untuk transfusi paling sering berasal dari koleksi apheresis donor tunggal (kira-kira setara dengan trombosit yang diperoleh dari enam sumbangan darah lengkap). Satu unit donor trombosit harus meningkatkan jumlah trombosit sebesar 50.000 sampai 60.000 trombosit per mcL ( $50-60 \times 10^9/L$ ) pada penerima transfusi-naif

tanpa hipersplenisme atau gangguan konsumtif trombosit yang sedang berlangsung. Trombosit yang ditransfusikan biasanya bertahan selama 2 atau 3 hari. Respon transfusi trombosit mungkin kurang optimal dengan peningkatan trombosit yang buruk dan waktu kelangsungan hidup trombosit yang pendek. Ini mungkin karena salah satu dari beberapa penyebab, termasuk demam, sepsis, hipersplenisme, DIC, habitus tubuh yang besar, dosis trombosit yang rendah dalam darah transfusi, atau aloimunisasi trombosit (dari transfusi sebelumnya, kehamilan sebelumnya atau transplantasi organ sebelumnya). Banyak, tetapi tidak semua, alloantibodi yang menyebabkan destruksi trombosit diarahkan pada antigen HLA. Pasien yang membutuhkan dukungan transfusi trombosit jangka panjang harus dipantau untuk mendokumentasikan tanggapan yang memadai terhadap transfusi sehingga produk yang paling tepat dapat digunakan. Jika transfusi trombosit acak terbukti tidak memadai, maka pasien harus dicocokkan silang dengan donor potensial yang mungkin terbukti lebih mampu memberikan peningkatan transfusi trombosit yang memadai dan kelangsungan hidup trombosit. Pasien yang

mebutuhkan transfusi trombosit berkelanjutan yang menjadi alloimmunized dapat mengambil manfaat dari trombosit yang cocok dengan HLA yang berasal dari donor sukarela atau anggota keluarga.

## **TRANSFUSI KOMPONEN PLASMA**

***Fresh frozen plasma (FFP)*** tersedia dalam satuan kurang lebih 200 mL. FFP mengandung kadar normal semua faktor koagulasi (sekitar 1 unit/mL setiap faktor). FFP digunakan untuk mengoreksi defisiensi faktor koagulasi dan untuk mengobati purpura trombositopenia trombotik atau mikroangiopati trombotik lainnya. FFP juga digunakan untuk mengoreksi atau mencegah koagulopati pada pasien trauma yang menerima transfusi masif sel darah merah (PRBC). Rasio FFP:PRBC 1:2 atau lebih dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien trauma yang menerima transfusi masif, terlepas dari adanya koagulopati.

**Kriopresipitat** dibuat dari plasma segar dengan mendinginkan plasma hingga 4°C dan mengumpulkan endapan. Satu unit kriopresipitat memiliki volume sekitar 15-20 mL dan mengandung sekitar 250 mg fibrinogen dan

antara 80 dan 100 unit faktor VIII dan faktor von Willebrand. Kriopresipitat paling sering digunakan untuk melengkapi fibrinogen dalam kasus hipofibrinogenemia didapat (misalnya, DIC akut) atau dalam kasus hipofibrinogenemia kongenital yang jarang. Satu unit kriopresipitat akan meningkatkan kadar fibrinogen sekitar 8 mg/dL (0,24 mmol/L). Kriopresipitat kadang-kadang digunakan untuk mengoreksi sementara disfungsi trombosit kualitatif yang didapat terkait dengan penyakit ginjal.

Bryan AW Jr et al. Plasma transfusion demystified: a review of the key factors influencing the response to plasma transfusion. *Lab Med.* 2017 May 1;48(2):108–12. [PMID: 28444398]

Goodnough LT et al. Blood transfusion therapy. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):431–47. [PMID: 28189180]

Hoeks MPA et al. Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato- oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(1):137–51. [PMID: 28589623]

Mueller MM; ICC PBM Frankfurt 2018 Group. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):983–97. [PMID: 30860564]

Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):585–94. [PMID: 30570487].