

Aspek Pemeriksaan Laboratorium pada *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*

Winda Komala¹, Donaliazarti²

¹ Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. H. Bob Bazar, SKM Kalianda Lampung Selatan

² Fakultas Kedokteran Universitas Abdurrah, Pekanbaru, Riau, Indonesia

*Email : donaliazarti@gmail.com

Abstrak

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) adalah kelainan hematologi dimana makrofag teraktivasi di luar regulasi sistem imun yang normal. Kelainan ini merupakan sindrom hiperinflamasi yang disebabkan aktivasi berlebihan limfosit dan makrofag yang memproduksi banyak sitokin. Sindrom HLH merupakan keadaan gawat darurat pada seluruh usia. Manifestasi klinis yang tidak spesifik menyebabkan penyakit ini sering luput dari diagnosis. Seorang perempuan berusia 65 tahun datang ke IGD RS dengan keluhan utama badan terasa letih, pucat dan demam hilang timbul sejak beberapa waktu yang lalu. Pada pemeriksaan darah ditemukan pansitopenia, peningkatan D-Dimer, gangguan elektrolit, hipoalbuminemia dan peningkatan enzim hepar. Pemeriksaan *Bone Marrow Punction* (BMP) menunjukkan eritropoietik, granulopoietik, dan trombopoietik dalam batas normal kecuali makrofag yang mencapai 11% dan disertai hemofagositosis oleh makrofag. Makrofag yang ditemukan di BMP terlihat sedang memfagosit sel-sel hematologi seperti neutrofil segmen, neutrofil batang, trombosit, dan berbagai sel hematologi lain yang tidak dapat dipastikan jenisnya.

Kata kunci : *Bone Marrow Punction, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, makrofag, pansitopenia*

Abstract

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is a hematologic disorder in which macrophages are activated beyond normal immune system regulation. It is a hyperinflammatory syndrome caused by excessive activation of lymphocytes and macrophages that produce many cytokines. HLH syndrome is a life-threatening condition at all ages. The non-specific clinical manifestations cause the disease frequently undiagnosed. A 65-year-old woman came to hospital with the chief complaints of fatigue, pallor and fever since several time ago. Blood tests revealed pancytopenia, elevated D-dimer, electrolyte disturbances, hypoalbuminemia and elevated hepatic enzymes. *Bone Marrow Punction* (BMP) examination showed erythropoietic, granulopoietic, and thrombopoietic cells were within normal limit except macrophages which reached 11% and hemophagocytosis by macrophages. Macrophages found in BMP were seen phagocytizing hematological cells such as segmental neutrophils, rod neutrophils, platelets, and various other hematological cells whose types could not be ascertained.

Keywords : *Bone Marrow Punction, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, macrophage, pancytopenia*

I. PENDAHULUAN

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) adalah kelainan hematologi dimana makrofag teraktivasi di luar regulasi sistem imun yang normal. Kelainan ini bukan penyakit tunggal, tapi sindrom hiperinflamasi yang disebabkan aktivasi berlebihan limfosit dan makrofag yang memproduksi banyak sitokin.¹

Kelainan HLH dibagi menjadi primer dan sekunder. Kelainan HLH primer di antaranya *X-linked Lymphohistiocytosis*, *Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis*, *Hereditary Immunodeficiencies*. Kelainan HLH sekunder di antaranya infeksi, proses otoimun, dan keganasan.²

Epidemiologi kasus HLH sulit dipastikan. Hal tersebut karena HLH sering tidak terdiagnosis. Hemofagositosis tidak terbukti sampai otopsi dilakukan. *Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis* biasanya didiagnosis pada usia bayi dan anak-anak, sedangkan HLH sekunder terjadi pada seluruh usia. Insidensi HLH pada anak (<18 tahun) tanpa memerhatikan ras dan etnis yaitu 1 kasus/100.000 orang. Tidak ada perbedaan insidensi HLH antara laki-laki dan Perempuan.³

Kemajuan yang cukup pesat telah dicapai dalam beberapa tahun terakhir tentang pemahaman genetik dan patofisiologi HLH primer. Penelitian yang dilakukan terhadap manusia membuktikan bahwa hal yang mendasari defek adalah sel T dan *Natural Killer* (NK) yang terganggu meskipun jumlah kedua efektor tersebut normal. Mekanisme penyebab defek tersebut belum dapat dijelaskan.²

Mekanisme pasti yang mendasari HLH belum dapat dijelaskan, meskipun terdapat hubungan erat antara respon hiperinflamasi dan hemofagositosis dengan gangguan pada *Cytotoxic T lymphocytes* (CTL), aktivitas sel NK (diturunkan atau didapat), atau keduanya. Adanya gangguan fungsi histiosit

pada respons imun bawaan termasuk presentasi antigen, fagositosis, dan aktivasi sistem imun adaptif melalui kontak dengan sel target atau terinfeksi dan pelepasan sitokin. *Antigen presenting cells* (APC) mengalami aktivasi pada HLH. Sitokin proinflamasi berupa *tumor necrosis factor* (TNF) α , interferon (IFN- γ), interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, dan reseptor IL-2 solubel diproduksi oleh proliferasi sel T dan histiosit yang tidak terkontrol. Ekspansi CTL spesifik antigen memproduksi sitokin dalam jumlah besar yang akan mengaktifkan makrofag. Kelainan pada sel/jaringan berupa nekrosis dan hemofagositosis yang mengakibatkan kegagalan organ. Hemofagositosis, yang merupakan penanda paling penting pada makrofag yang teraktivasi, dimediasi melalui reseptor *heme-scavenging* CD163.⁴

Mekanisme yang terjadi pada HLH sekunder atau didapat kemungkinan berbeda-beda dan terjadi sebagai kombinasi. Beberapa pasien dengan HLH sekunder disebabkan oleh immunosupresi yang dapat menyebabkan ketidakmampuan untuk berpasangan dengan pemicu infeksi sehingga mengakibatkan HLH. Stimulasi antigen non spesifik pada imunitas bawaan dapat menjadi pemicu terjadinya HLH pada pasien penyakit autoimun. Aktivasi langsung *Toll like receptor* (TLR) oleh patogen intraselular yang persisten dalam histiosit dapat menjelaskan penyebab HLH yang disebabkan oleh infeksi *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis*, dan *Salmonella thymurium*.¹

Sindrom HLH merupakan keadaan gawat darurat pada seluruh usia. Manifestasi klinis yang tidak spesifik menyebabkan penyakit ini sering luput dari diagnosis. Klinisi harus mewaspadaai HLH pada pasien dengan demam dan sitopenia yang tidak dapat dijelaskan sehingga pemeriksaan pendukung diagnosis dapat dengan cepat dilakukan. Pemeriksaan laboratorium sering menunjukkan hasil negatif palsu dan tidak

spesifik serta memerlukan waktu yang cukup lama sehingga sulit mendeteksi HLH secara cepat.⁵ Tanda dan gejala HLH ditampilkan pada Tabel 1.

TABEL 1. TANDA DAN GEJALA PADA HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS DAN PENYEBABNYA⁶

Gejala HLH	Faktor Penyebab
Demam	IL-1, IL6, TNF- α
Sitopenia darah tepi	Penekanan hematopoiesis oleh rantai berat feritin, TNF- α , IFN- γ ; hemofagositosis
Hipertrigliseridemia	Aksi supresi oleh kadar TNF- α yang tinggi terhadap lipoprotein lipase
Hipofibrinogenemia	Kadar plasminogen aktivator yang tinggi yang disekresikan makrofag menstimulasi plasmin dan menyebabkan hiperfibrinolisis
Hiperferitinemia	Dilepaskan oleh makrofag/histiosit yang teraktivasi
Kadar rantai α -sIL-2R yang tinggi dalam darah	Disekresikan oleh limfosit T yang teraktivasi
Hepatosplenomegali	Infiltrasi organ oleh limfosit dan makrofag/histiosit yang teraktivasi
Peningkatan enzim hepar dan bilirubin dalam darah	Infiltrasi organ oleh limfosit dan makrofag/histiosit yang teraktivasi
Defek neurologis	Infiltrasi organ oleh limfosit dan makrofag/histiosit yang teraktivasi

Kriteria diagnostik HLH sesuai dengan konsensus Histiocyte Society 2004 yaitu:⁷

- a. Diagnosis molekuler
- b. Lima dari sembilan kriteria diagnostic (Tabel 2)

TABEL 2. KRITERIA DIAGNOSTIK HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SESUAI HISTIOCYTE SOCIETY⁷

Parameter	Cut Off
Demam	
Splenomegali	
Sitopenia	≥ 2 lineage sel
Hb	< 9 g/dL (neonatus) < 10 g/dL $< 1 \times 10^9$ /L
Neutrofil	$< 100 \times 10^9$ /L
Trombosit	
Hiperferitinemia	> 500 μ g/L
Hipofibrinogenemia	$< 1,5$ g/L
Hipertrigliseridemia	> 265 mg/dL
Peningkatan CD25 solubel	> 2400 U/mL
Hemofagositosis	Sumsum tulang atau jaringan lain
Jumlah NK sitotoksik yang menurun	
Pemeriksaan Lain	
Peningkatan enzim transaminase dan bilirubin	
Peningkatan kadar LDH	
Peningkatan d-dimer	
Peningkatan protein dan/sel pada LCS	
Penurunan kadar natrium serum	

Terapi HLH mencakup supresi sistem imun, modifikasi respons biologis, terapi terhadap penyakit penyebab pada HLH sekunder, dan transplantasi sel induk. Terapi bertujuan untuk menekan status hiperinflamasi dan disregulasi imun yang menyebabkan kerusakan organ serta kematian karena infeksi. Hal yang penting lainnya dalam mengatasi HLH yaitu menyingkirkan APC yang terinfeksi untuk mencegah stimulus yang mengaktifkan sistem imun. Angka harapan hidup berbeda-beda tergantung kecepatan diagnosis, penyakit penyebab, dan terapi yang diberikan.^{3,8}

II. LAPORAN KASUS

a. Identitas Pasien

Nama : Ny. M
Jenis kelamin : Perempuan
Usia : 65 tahun
Pekerjaan : IRT

b. Anamnesis

- Keluhan Utama : Badan letih-letih sejak dua bulan yang lalu
- Riwayat Sekarang : Badan letih-letih sejak dua bulan yang lalu. Pucat sejak tiga minggu yang lalu. Riwayat perdarahan dari gusi, hidung, buang air kecil (BAK) dan buang air besar (BAB) disangkal. Demam hilang timbul dirasakan sejak satu bulan yang lalu. Penurunan nafsu makan sejak tiga minggu yang lalu. Berat badan dirasakan menurun sejak satu bulan terakhir. Pemeriksaan laboratorium; kadar Hb: 8,8 g/dL, hematokrit: 26%, leukosit: 3500/mm³, trombosit: 36.000/mm³
- Riwayat Penyakit Dahulu : Tidak pernah menderita penyakit seperti ini sebelumnya.
- Riwayat Keluarga : Ada keluarga yang meninggal karena anemia yang tidak dapat dipastikan penyebabnya.

c. Pemeriksaan Fisik

- Keadaan umum : Sedang
- Kesadaran : Compos mentis
- Tanda vital :
Tekanan darah : 110/80 mmHg
Frekuensi nadi : 85 kali/menit
Frekuensi napas : 20 kali/menit
Suhu : 36,6°C
- Status Generalisata
 - Kulit : ikterik (-), sianosis (-), edema (-), perdarahan di bawah kulit (-)
 - Kepala : normosefali
 - Wajah : Simetris, edema (-), deformitas (-)
 - Mata : Anemis (+/+), sklera ikterik (-/-), sekret (-/-), refleks cahaya langsung (+/+), refleks cahaya tidak langsung (+/+)
 - Telinga : Normotia, sekret (-/-), serumen (-/-)
 - Hidung : Sekret (-/-), cavum nasi hiperemis (-), napas cuping hidung (-), deviasi septum (-)

- Mulut: Sianosis (-), tremor (-), tonsil hiperemis (-/-) T₁/T₁, karies (+)
- Leher: Retraksi suprasternal (-), pembesaran KGB axila (-) retroauricula (-), suprasternal (-), kaku kuduk (-).
- Thoraks : gerakan statis dan dinamis simetris, palpasi dan perkusi dalam batas normal, auskultasi vesikuler (+/+), rhonki (-/-), wheezing (-/-).
- Jantung : iktus cordis dalam teraba, palpasi dan perkusi dalam batas normal, auskultasi bunyi jantung regular, S1 S2 normal, murmur (-), gallop(-).
- Abdomen : Supel, simetris, distensi (-), peristaltik (+) normal
- Ekstremitas : sianosis(-/-), edema (-/-), CRT <2 detik

d. Pemeriksaan Penunjang Awal

TABEL 3. HASIL PEMERIKSAAN HEMATOLOGI

Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	8,7	g/dL	12-16
Leukosit	3400	/mm ³	5.000-10.000
Eritrosit	3,3	juta/mm ³	4,0-4,5
Trombosit	50.000	/mm ³	150.000-400.000
Hematokrit	26	%	37-43
MCV	79	fL	82-92
MCH	27	pg	27-31
MCHC	34	%	32-36
PT	11,5	detik	10,0-13,6
APTT	38,6	detik	29,2-39,4
D-dimer	3410,6	ng/mL	<500

Kesan: Anemia sedang, leukopenia, trombositopenia, D-dimer meningkat

TABEL 4. HASIL PEMERIKSAAN KIMIA KLINIK

Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Gula darah sewaktu	118	mg/dL	<200
Ureum	22	mg/dL	10-50
Kreatinin	0,6	mg/dL	0,6-1,1
Natrium	124	mmol/L	136-145
Kalium	3,9	mmol/L	3,5-5,1
Klorida	93	mmol/L	97-111
Total Protein	5,3	g/dL	6,6-8,7
Albumin	3,0	g/dL	3,8-5,0
Globulin	2,3	g/dL	1,3-2,7
SGOT	69	U/L	<32
SGPT	33	U/L	<31

Kesan: hiponatremia, hipokloremia, hipoproteinemia, hypoalbuminemia, SGOT meningkat, SGPT meningkat

e. Diagnosis Kerja
Pansitopenia suspek aplasia

- f. Diagnosis Banding**
- *Myelodysplastic syndrome* (MDS)
 - *Acute myeloid leukemia* (AML)
 - *Acute lymphoblastic leukemia* (ALL)
 - Infeksi mikobakterial
 - Anemia megaloblastik mielofibrosis

g. Pemeriksaan Penunjang Lanjutan

TABEL 5. HASIL PEMERIKSAAN HEMATOLOGI

Parameter	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	9,0	g/dL	12-16
Leukosit	3410	/mm ³	5.000-10.000
Eritrosit	3,5	juta/mm ³	4,0-4,5 j
Trombosit	167.000	/mm ³	150.000-
Hematokrit	28	%	400.000
Retikulosit	1,5	%	37-43
Hitung jenis			0,5-2
Basofil	0	%	0-1
Eosinofil	0	%	1-3
N.batang	7	%	2-6
N.segmen	84	%	50-70
Limfosit	9	%	20-40
Monosit	0	%	2-8

Gambran darah tepi:

- Eritrosit : Anisositosis normokrom
- Leukosit : jumlah kurang, morfologi normal dengan neutrofilia relatif
- Trombosit : jumlah cukup dengan morfologi normal

Kesan: Anemia sedang, leukopenia dengan neutrofilia relatif

Hasil pemeriksaan *bone marrow puncture* (BMP) sebagai berikut:

- Partikel : ditemukan
- Selularitas : normoselular
- Trombopoiesis: megakariosit ditemukan, pancaran cukup

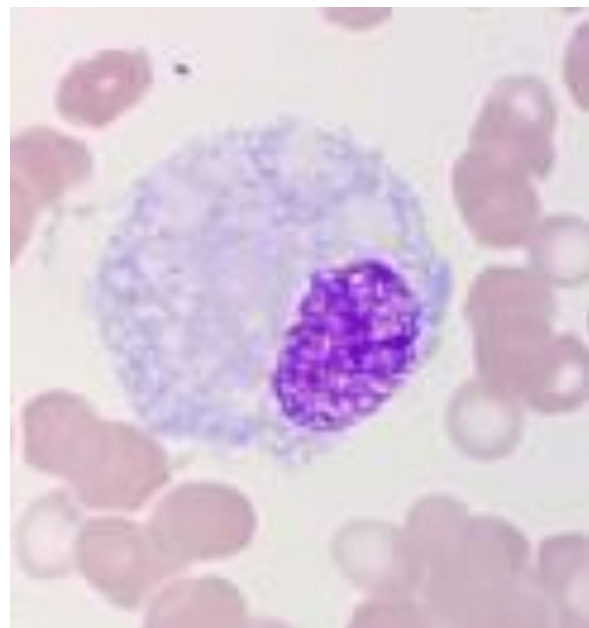
TABEL 6. HASIL HITUNG JENIS SEL DI BMP

Sel	Jumlah(%)	Nilai Rujukan(%)
Mieloblast	1	0-1
Promielosit	4	1-5
Mielosit	5	2-10
Metamielosit	4	5-15
Batang	11	10-40
Segmen	36	10-30
Basofil	0	0-1
Eosinofil	1	0-3
Rubriblast	1	0-1
Prorubrisit	2	1-4
Rubrisit	5	10-20
Metarubrisit	9	5-10
Monoblast	0	0-3
Promonosit	0	1-5
Monosit	1	0-2
Limfoblast	0	0-1
prolimfosit	0	0-4
Limfosit	8	5-15
Sel plasma	1	0-2
Makrofag	11	0-3

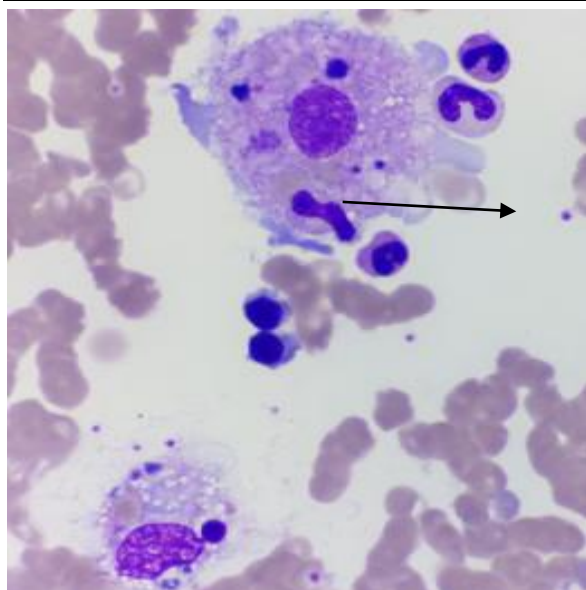
Kesan : Partikel ditemukan, selularitas normoselular

- Megakariosit ditemukan, pancaran cukup
- Aktivitas eritropoietik dalam batas normal
- Granulopoietik dalam batas normal
- Trombopoietik dalam batas normal
- Ditemukan hemafagositosis

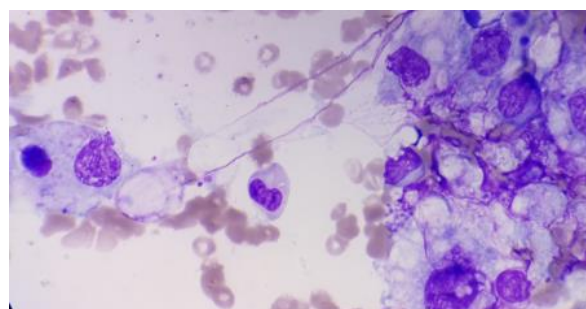
Kesimpulan : gambaran sumsum tulang sesuai dengan *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis* (HLH)



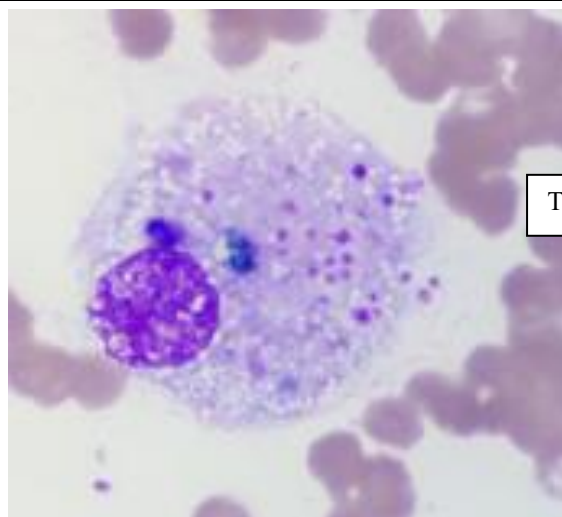
GAMBAR 1. MAKROFAG NORMAL PADA BMP DENGAN PERBESARAN 1000X



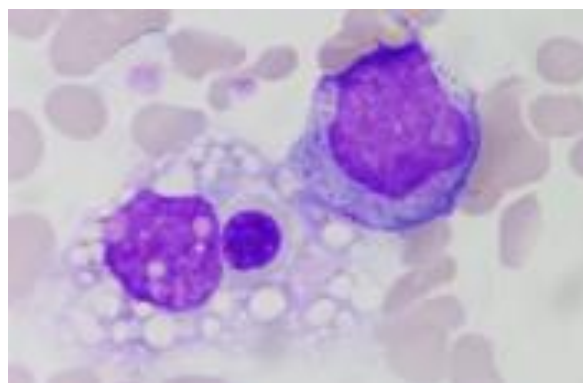
GAMBAR 2. HEMOFAGOSITOSIS : FAGOSITOSIS TROMBOSIT, NEUTROFIL BATANG, DAN SEL HEMATOPOEITIK LAIN OLEH MAKROFAG



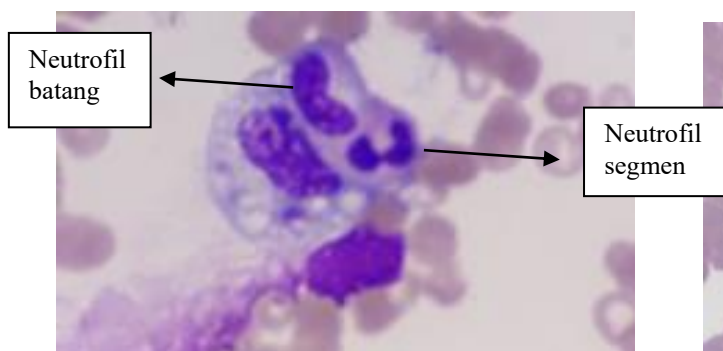
GAMBAR 3. KUMPULAN MAKROFAG



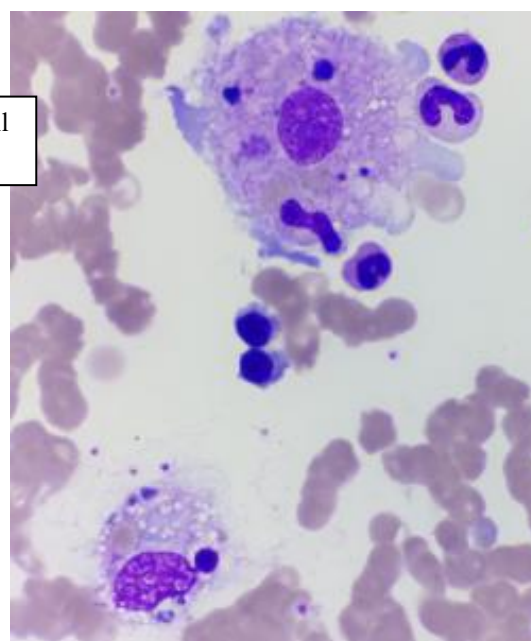
GAMBAR 5. FAGOSITOSIS TROMBOSIT OLEH MAKROFAG



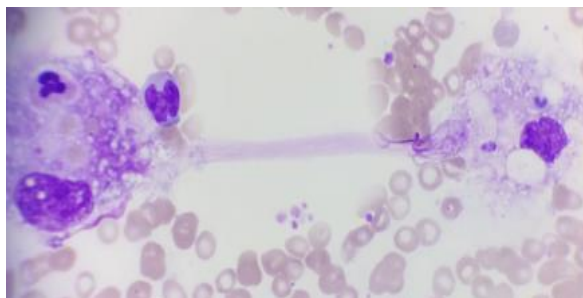
GAMBAR 6. FAGOSITOSIS SEL HEMATOPOIETIK OLEH MAKROFAG



GAMBAR 4. FAGOSITOSIS NEUTROFIL SEGMENT DAN BATANG OLEH MAKROFAG



GAMBAR 7. FAGOSITOSIS TROMBOSIT DAN SEL HEMATOPOIETIK LAIN OLEH MAKROFAG



GAMBAR 8. FAGOSITOSIS NEUTROFIL SEGMENT OLEH MAKROFAG DAN TAUTAN ANTARA DUA MAKROFAG

h. Diagnosis

Pansitopenia ec HLH

i. Rencana Terapi

metil prednisolon 1x125 mg,
cefoperazin, vitamin B12

III. DISKUSI

Seorang perempuan berusia 65 tahun datang ke IGD RS dengan keluhan utama badan terasa letih sejak dua bulan yang lalu. Keluhan letih disertai pucat sejak satu minggu yang lalu dan demam hilang timbul sejak satu bulan yang lalu. Riwayat perdarahan hidung, gusi, gangguan BAK dan BAB disangkal pasien. Penurunan nafsu makan dirasakan sejak dua minggu yang lalu disertai penurunan berat badan.

Pemeriksaan fisik menunjukkan konjungtiva anemis. Hasil pemeriksaan hematologi menunjukkan anemia sedang, leukopenia, dan trombositopenia. Hasil pemeriksaan koagulasi menunjukkan peningkatan kadar D-dimer. Hasil pemeriksaan kimia klinik menunjukkan hiponatremia, hipokloremia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, peningkatan SGOT dan SGPT.

Letih dan pucat yang dirasakan pasien merupakan gejala anemia yang sesuai dengan pemeriksaan hematologi ketika masuk rumah sakit. Anemia merupakan gejala yang dapat terjadi pada berbagai penyakit. Perdarahan hidung, gusi, dan BAB yang disangkal pasien menunjukkan bahwa anemia kemungkinan terjadi pada proses

pembentukan eritrosit atau Hb. Pansitopenia yang terjadi pada pasien ini tanpa disertai gejala khas lain menunjukkan bahwa gangguan terjadi pada sumsum tulang sehingga anemia suspek aplasia ditegakkan pada diagnosis kerja awal. Pemeriksaan lanjutan menunjukkan jumlah retikulosit 1,5% berada dalam rentang normal sehingga menyingkirkan diagnosis anemia aplasia. Hasil hitung jenis menunjukkan leukopenia dengan neutrofilia relatif tanpa adanya sel-sel muda seperti blast yang menyingkirkan kemungkinan keganasan hematologi.

Pansitopenia ditegakkan dari pemeriksaan laboratorium Hb $\leq 10,0$ g/dL, leukosit $\leq 4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, dan trombosit $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Penyebab pansitopenia bervariasi sesuai distribusi geografi dan mutasi genetik. Penilaian terhadap riwayat penyakit pasien, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan darah lengkap sangat penting untuk mencari etiologi pansitopenia.

Pansitopenia adalah masalah penting dalam hematologi yang sering ditemui. Penurunan jumlah terjadi pada tiga *lineage* yaitu penurunan Hb, leukosit, dan trombosit. Manifestasi klinis pansitopenia yaitu pucat, sesak nafas, perdarahan, memar, dan kerentanan terhadap infeksi. Penyebab pansitopenia bervariasi yaitu kegagalan produksi hematopoietik di sumsum tulang, infiltrasi sel ganas, supresi sumsum tulang yang dimediasi antibodi, hematopoiesis inefektif, displasia, atau sekuestrasi perifer sel darah pada sistem retikuloendotelial yang overaktif.⁴

Penyebab utama pansitopenia secara epidemiologi yaitu anemia aplasia yang diikuti oleh hipersplenismus, *myelodysplasia syndrome* (MDS), defisit nutrisi (anemia megaloblastik), leukemia sub-leukemik (akut), multipel mieloma, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* (PNH), limfoma non hodgkin, infeksi seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), tuberkulosis milier, sindrom hemafagositosis, brusellosis,

leishmaniasis. *Systemic lupus erythematosus* (SLE) juga merupakan penyebab pansitopenia meskipun lebih sering penurunan ditemukan hanya pada satu lineage.⁴

Pansitopenia bukan merupakan penyakit tapi temuan hematologi yang disebabkan oleh berbagai penyakit primer atau sekunder yang mengenai sumsum tulang. Evaluasi sumsum tulang yang disertai pemeriksaan klinis sangat penting untuk menilai pansitopenia dan menentukan penatalaksanaan. Pansitopenia disebabkan gangguan pada sumsum tulang dan ditunjukkan oleh hitung retikulosit yang rendah.⁹

Anemia megaloblastik umumnya disertai glositis, diare, dan parestesis, dan ditemukan eritrosit dengan gambaran makrositik pada sediaan hapus darah tepi. Leukemia akut menunjukkan temuan blast pada darah perifer, sedangkan MDS umumnya akan disertai dengan neutrofil hipersegmen dan hipogranulasi. Pemeriksaan darah tepi pada anemia megaloblastik akan menunjukkan neutrofil dengan hipersegmen, kelainan morfologi eritrosit, dan kadar vitamin B12 serta asam folat yang rendah. Pemeriksaan BMP diperlukan untuk memastikan penyebab pansitopenia. Keganasan hematologi, sitopenia yang sulit dijelaskan, dan *storage disorders* (Gaucher) dapat dinilai dari BMP.⁹

Pasien mengalami demam hilang timbul. Suhu pasien ketika masuk adalah 36,6⁰C dan meningkat ketika dirawat dengan suhu tertinggi 40,2⁰C. Demam belum bisa dipastikan penyebabnya. Demam hilang timbul tanpa penyebab yang jelas merupakan salah satu gejala penting pada HLH yang harus diwaspadai klinisi.

Hiponatremia yang terjadi pada pasien ini merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium yang mendukung diagnosis HLH. Kemungkinan lain hiponatremia juga dapat disebabkan oleh asupan yang kurang

karena nafsu makan yang menurun yang dirasakan pasien sejak tiga minggu sebelum masuk rumah sakit.

Peningkatan enzim transaminase yaitu *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) pada pasien ini sesuai dengan kriteria diagnostik HLH yang disebabkan oleh infiltrasi limfosit dan histiosit pada hepar. Kemungkinan lain peningkatan SGOT dan SGPT pasien ini dapat disebabkan infeksi kronis virus Hepatitis yang memerlukan pemeriksaan serologi. Pasien tidak ikterik sehingga kemungkinan lain pada hepar seperti kolestasis dapat disingkirkan.

Diagnosis HLH harus dipertimbangkan pada pasien dengan demam memanjang, hepatosplenomegali, dan sitopenia. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang harus dilakukan karena sensitivitasnya yang tinggi. Hemofagositosis sering tidak ditemukan pada sebagian besar kasus HLH tahap awal. Peningkatan jumlah monosit dan histiosit merupakan penanda awal HLH. Perubahan displasia pada prekursor eritrosit menyebabkan kesalahan diagnosis sehingga MDS sering ditegakkan pada kasus HLH. Pemeriksaan *lumbar puncture* (LP) dianjurkan dan lebih dari setengah pasien HLH akan menunjukkan peningkatan jumlah sel atau kadar protein atau keduanya bahkan pada pasien tanpa gejala klinis.²

Pemeriksaan BMP menunjukkan selularitas dan proses trombopoiesis yang normal ditunjukkan oleh megakariosit yang ditemukan dengan pancaran cukup. Hasil hitung jenis sel pada BMP menunjukkan jumlah sel-sel dalam batas normal kecuali makrofag yang mencapai 11%. Kesimpulan dari BMP yaitu eritropoietik, granulopoietik, dan trombopoietik dalam batas normal disertai hemofagositosis oleh makrofag. Makrofag yang ditemukan di BMP terlihat sedang memfagosit sel-sel hematologi seperti neutrofil segmen, neutrofil batang,

trombosit, dan berbagai sel hematologi lain yang tidak dapat dipastikan jenisnya. Kumpulan makrofag juga banyak ditemukan. Hal ini sesuai dengan diagnosis *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH). Pemeriksaan BMP yang tidak menunjukkan hemofagositosis pada pasien suspek HLH sebaiknya diulangi untuk memastikan adanya hemofagositosis. Hemofagositosis lebih sering ditemukan pada hepar, kelenjar limfe, dan lien dibandingkan pada sumsum tulang.³

Beberapa hasil pemeriksaan darah pada pasien yang sesuai dengan HLH yaitu anemia, peningkatan kadar D-dimer yang sesuai dengan hiperfibrinolisis, hiponatremia, peningkatan SGOT dan SGPT. Hepatomegali disertai peningkatan enzim transaminase dan bilirubin merupakan akibat langsung infiltrasi organ oleh limfosit dan histiosit. Beberapa hasil pemeriksaan di atas sesuai dengan kriteria diagnosis oleh Histiocyte Society. Demam hilang timbul tanpa penyebab yang jelas juga merupakan salah satu manifestasi klinis yang dijumpai pada kasus HLH. Tidak ada pemeriksaan spesifik untuk menegakkan diagnosis HLH.

Kriteria diagnostik HLH yang dapat ditegakkan dari pasien ini yaitu tiga dari delapan kriteria. Hipoalbuminemia pada pasien mendukung diagnosis HLH. Hipoalbuminemia pada pasien ini juga dapat disebabkan kurangnya asupan dalam satu bulan terakhir. Infiltrasi makrofag dan peningkatan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, dan IFN- γ bertanggung jawab terhadap gejala HLH dan perubahan pada hasil pemeriksaan laboratorium yaitu pansitopenia, hipofibrinogenemia, hipertrigliseridemia, hiperferitinemia, hipertransaminasemia, hiperbilirubinemia, pleositosis pada LCS, hipoalbuminemia, dan hiponatremia.¹⁰

Koagulopati merupakan penanda penting pada HLH dan kadar fibrinogen yang rendah ditemukan pada mayoritas kasus. Pemeriksaan koagulasi lanjut akan

menunjukkan kadar faktor V dan VIII yang normal. Makrofag diperkirakan menghasilkan aktivator plasminogen yang mengakselerasi perubahan plasminogen menjadi plasmin dan menyebabkan degradasi fibrinogen.³

Anjuran pemeriksaan laboratorium terhadap pasien ini yaitu pemeriksaan profil lipid, Laktat Dehidrogenase (LDH), feritin, fibrinogen, kadar CD25 solubel, jumlah sel NK sitotoksik, pemeriksaan LCS untuk menilai infiltrasi makrofag pada organ, genetik molekular untuk dapat memenuhi kriteria diagnostik HLH. Pemeriksaan laboratorium lain yang dianjurkan adalah kadar CD163 yang merupakan penanda aktivasi jalur alternatif *scavenger* makrofag.

Pemeriksaan penunjang yang dianjurkan yaitu radiologi thoraks dan *computed tomography scan* (CT scan), *magnetic resonancing imaging* (MRI). Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mencari penyakit penyebab pada HLH sekunder. Limfoma merupakan salah satu penyebab tersering HLH pada wanita usia dewasa. Pemeriksaan fisik awal tidak menemukan pembengkakan pada kelenjar getah bening pasien sehingga dianjurkan untuk menjalani pemeriksaan fisik lebih lanjut, misalnya *CT scan*. Keganasan dan infeksi virus merupakan salah satu penyebab tersering pada HLH sekunder usia lanjut. Keganasan dapat terjadi pada hematologi dan sel padat. Banyak kasus HLH yang tidak dapat diidentifikasi pemicunya meskipun HLH dikaitkan dengan agen infeksi, keganasan, rheumatoid, dan genetic.¹¹

Diagnosis banding HLH antara lain infeksi/sepsis, penyakit atau kegagalan hepar, ensefalitis, ALPS. Pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan di atas dapat dipakai untuk membedakan antara HLH dengan diagnosis banding yang diperkirakan dengan mempertimbangkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium saat awal pasien masuk rumah

sakit. Hemofagositosis merupakan penanda sangat khas pada HLH meskipun dapat dijumpai pada penyakit lain.¹² Hemofagositosis pada gambaran BMP juga ditemukan pada Granulomatosis Wegener yaitu kelainan mekanisme otoimun; yang biasanya disertai inflamasi traktus respirasi atas, otitis media, sinusitis, epistaksis, dan *saddel nose*.¹³

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article/Pdf/2013/1/605/1250630/bep00113000605.pdf>
- [2]. Janka G, Zur Stadt U. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2005/1/82/645149/082.pdf>
- [3]. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014 Jun;69.
- [4]. Azaad MA, Li Y, Zhang Q, Wang H. Detection of Pancytopenia Associated with Clinical Manifestation and Their Final Diagnosis. *Open Journal of Blood Diseases*. 2015;05(03):17–30.
- [5]. Rosado FGN, Kim AS. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jun 1;139(6):713–27.
- [6]. Machaczka M, Sydor W, Rucińska M, Szostek M, Musiał J. 5 Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome [Internet]. Available from: www.intechopen.com
- [7]. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. 2015 Aug 5;100(8):997–1004.
- [8]. Zhang L, Zhou J, Sokol L, Moffitt HL. Cancer Control 301 Snail on Moss. Photograph courtesy of Sherri Damlo. From the Departments of Hematopathology and Laboratory Medicine (LZ, JZ) and Malignant Hematology (LS) [Internet]. Vol. 21. 2014. Available from: www.damloedits.com.
- [9]. pancytopenia-study-for-clinical-features-and-etiological-1cvkdihp8w.
- [10]. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic Syndrome in Children and Adults. Vol. 62, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Birkhauser Verlag AG; 2014. p. 385–94.
- [11]. Sniderman JDS, Cuvelier GDE, Veroukis S, Hansen G. Toxic epidermal necrolysis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2015 Feb;3(2):121–5.
- [12]. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Vol. 147, *British Journal of Haematology*. 2009. p. 43–70.
- [13]. Jung SM, Jung YH, Noh HJ, Woo IS, Han CW. A case of Wegener's granulomatosis mimicking recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 29, *Korean Journal of Internal Medicine*. Korean Association of Internal Medicine; 2014. p. 393–7.