

Laporan Kasus

MULTISYSTEM LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS DENGAN PENINGKATAN HbF PADA ANAK PEREMPUAN BERUSIA 2 TAHUN

Andrea Aprilia*, Dian Sukma Hanggara**✉, Diah Prabawati Retnani***

Abstrak

Langerhans cell histiocytosis (LCH) merupakan suatu penyakit keganasan hematologi yang jarang ditemui. Petanda utamanya adalah proliferasi sel Langerhans. Manifestasi LCH dapat berupa unisistem atau multisistem. Kasus ini membahas seorang anak perempuan usia 2 tahun yang datang dengan keluhan utama adanya benjolan di bagian kanan leher disertai sesak napas. Pemeriksaan fisik menemukan adanya takipneu, anemis, splenomegali serta redup ketika dilakukan perkusi pada lapang paru kiri. Pemeriksaan laboratorium hematologi terdapat anemia, leukositosis, disertai trombositopenia dan pada *bone marrow puncture* (BMP), disimpulkan suspek limfoma dengan diagnosis banding LCH. Pemeriksaan kimia darah menunjukkan penurunan Fe serum, TIBC, transferin, dan hipoalbuminemia serta peningkatan globulin yang menggambarkan suatu proses yang bersifat kronis. Pemeriksaan CT Scan thoraks menunjukkan adanya lesi litik tulang serta nodul dengan karakteristik ganas pada leher. Pada pemeriksaan IHK didapatkan S100 dan Vimentin positif yang cukup untuk menegakkan diagnosis LCH. Ekokardiografi menemukan adanya *dilated cardiomyopathy* dan regurgitasi pada semua katup jantung. Anemia dan trombositopenia merupakan manifestasi gangguan sumsum tulang akibat infiltrasi LCH ke sumsum tulang. Leukositosis merupakan akibat infeksi berulang karena sistem imun menurun pada LCH. Hasil pemeriksaan BMP menggambarkan infiltrasi sel histiosit pada sumsum tulang. Splenomegali menunjukkan keterlibatan limpa dan efusi pleura menunjukkan keterlibatan paru serta lesi litik membuktikan adanya penyebaran ke tulang oleh LCH. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang disimpulkan bahwa pasien menderita LCH multisistem yang menyerang sumsum tulang, lien, paru, dan tulang disertai komplikasi infeksi berulang, efusi pleura, serta anemia yang menyebabkan gangguan jantung. Kasus LCH merupakan kasus yang jarang ditemukan dengan gejala klinis berbeda-beda tergantung dengan organ apa saja yang terlibat sehingga penyakit ini penting untuk dikenal lebih baik.

Kata Kunci: Langerhans cell histiocytosis (LCH), keganasan, hematologi.

MULTISYSTEM LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS WITH ELEVATED HbF IN 2 YEARS OLD GIRL

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a hematologic malignancy that is rarely encountered. The main sign is the proliferation of Langerhans cells. LCH manifestations can be either uni system or multisystem. This case discusses a 2-year-old girl who came to the chief complaint of a lump in the right neck accompanied by shortness of breath. Physical examination found takipneu, anemic, splenomegaly, and dullness when percussion in the left lung field. Hematological laboratory examination is anemia, leukocytosis, accompanied by thrombocytopenia and in bone marrow puncture (BMP) concluded with lymphoma suspicion with a differential diagnosis of LCH. Blood chemistry examination showed a decrease in serum Fe, TIBC, transferrin, and hypoalbuminemia as well as an increase in globulin which describes a chronic process. Chest CT examination showed bone lytic lesions and nodules with malignant characteristics on the neck. In the immunohistochemistry staining examination, S100 and Vimentin positive were found to be sufficient to establish the diagnosis of LCH. Echocardiography found dilated cardiomyopathy and regurgitation in all heart valves. Anemia and thrombocytopenia are manifestations of bone marrow disorders due to the infiltration of LCH into the bone marrow. Leukocytosis is a result of repeated infections because the immune system decreases in LCH. BMP examination results illustrate histiocyte cell infiltration in the bone marrow. Splenomegaly shows splenic involvement and pleural effusion shows pulmonary involvement as well as lytic lesions proving the spread to bone by LCH. Based on the history, physical examination, and supporting examination, it was concluded that the patient suffered from multisystem LCH that attacks the bone marrow, spleen, lungs, and bones accompanied by complications of recurrent infections, pleural effusion, and anemia that causes heart problems. Cases about LCH is still rare and has variable manifestation that depends on the involvement of the organ, so that this disease important to be discussed.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis (LCH), malignancy, hematology.

* Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

** Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

*** Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

E-mail: ds.hanggara@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit dari lini histiosit (seperti makrofag atau sel dendritik) dapat dibagi menjadi 4 kelompok: 1). *Langerhans cell histiocytosis* (LCH), 2). *Malignant histiocytoses* atau *dendritic cell sarcomas*, 3). *Juvenile xanthogranuloma/Erdheim-Chester disease*, *RosaiDorfman disease*, dan 4). *Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes*. Perbedaan dari kelompok penyakit tersebut berdasarkan dari temuan klinis dan pewarnaan histopatologi dengan penanda khusus. LCH dapat muncul saat lahir atau ketika dewasa dengan ruam kulit, nyeri tulang, keluar cairan dari telinga, ulser mulut, gingivitis, disfungsi diare kronis, diabetes insipidus, dan kegagalan sumsum tulang atau hati.¹

Sel Langerhans adalah sel dendritik imatur yang ada di epidermis. Sel serupa ditemukan di berbagai organ lain, dan berfungsi menangkap dan mempresentasikan antigen pada sel limfosit T.² *Langerhans cell histiocytosis* (LCH) merupakan suatu penyakit yang jarang ditemui. Penyakit dengan petanda utama proliferasi sel Langerhans tersebut memiliki karakteristik sel dengan imunofenotip dan ultrastruktur menyerupai *antigen presenting Langerhans cell* yang terdapat pada mukosa dan kulit.³

Insiden LCH ditemui pada 2–10 per 1.000.000 anak berusia kurang dari 15 tahun. Perbandingan pria dan wanita mendekati 1 dan median munculnya gejala penyakit pada usia 30 bulan. Manifestasi klinis dapat muncul saat lahir hingga dekade 9.¹

LCH berasal dari sel Langerhans epidermal. Patofisiologi terjadinya LCH selama ini telah dicurigai berasal dari gangguan imun atau merupakan suatu neoplasia. Beberapa perkiraan yang telah ada yaitu adanya aktivasi

tak normal dari sel Langerhans epidermal yang normal, atau suatu *neoplastic* yaitu transformasi dari sel Langerhans epidermal. Telah diketahui adanya mutasi pada onkogen BRAF pada 57% spesimen histopatologis LCH. BRAF merupakan gen pusat kinase dari jalur RAS/RAF/MEK/ERK yang sangat penting dalam berbagai fungsi sel dan seringkali bermutasi pada sel kanker.¹

LCH biasanya bermanifestasi sebagai suatu lesi kulit atau lesi tulang yang nyeri. Gejala sistemik seperti demam, penurunan berat badan, diare, edema, dispnea, polidipsia, dan poliuria dapat timbul. Pada LCH, keterlibatan organ spesifik pada saat diagnosis menentukan LCH “risiko tinggi” atau “risiko rendah”. Organ yang mengindikasikan risiko tinggi progresifnya penyakit yaitu hepar,lien, dan sumsum tulang. Organ yang mengindikasikan risiko rendah progresifnya penyakit yaitu kulit, tulang, paru, limfonodus, dan kelenjar hipofisis. Pasien dapat mengalami keluhan satu sistem organ atau beberapa tempat/organ (multisistem). Pilihan terapi berdasarkan pada organ yang terlibat apakah termasuk risiko tinggi atau rendah dan apakah LCH muncul pada satu tempat atau lebih. Prognosis LCH sangat bervariasi bergantung pada keterlibatan organ.¹ Faktor-faktor yang menggambarkan suatu prognosis buruk yaitu usia kurang dari 2 tahun, keterlibatan organ risiko tinggi, serta respons buruk saat terapi inisial.⁴

Kasus LCH di Rumah Sakit Umum Dae-rah (RSUD) Dr. Saiful Anwar cukup jarang. Terhitung sejak tahun 2018 sampai 2019 ditemui adanya 6 kasus termasuk laporan kasus ini, adalah pasien-pasien dengan LCH yang menjalani pemeriksaan aspirasi sumsum tulang.

Kasus

Pada saat pengambilan kasus ini, telah dilakukan *informed consent* pada kedua orang tua pasien dan kedua orang tua pasien mengetahui bahwa penyakit yang diderita anaknya akan dibawakan sebagai kasus untuk bahan pembelajaran di bidang medis.

Anak perempuan berusia 2 tahun datang ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar dengan keluhan utama sesak napas. Pasien rujukan dari RS luar dengan diagnosis anemia gravis akibat penyakit kronis disertai efusi pleura kiri masif. Pasien terlihat sesak sudah sejak 5 hari lalu tak terkait aktivitas. Pasien mulai terlihat pucat sejak 3 minggu sebelum masuk rumah sakit. Tak ada riwayat perdarahan.

Riwayat penyakit sebelumnya, 1 bulan lalu pasien dibawa ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar dengan keluhan utama pucat. Menurut orang tuanya, pasien mulai terlihat pucat sudah sekitar 1 bulan sebelumnya. Keluhan lain yang dirasakan pasien yaitu demam yang bersifat hilang timbul selama 2 bulan terakhir, demam mencapai 38–38,4 °C biasanya berlangsung selama 1–2 hari. Demam turun dengan obat penurun panas namun kemudian naik lagi. Mual ataupun muntah disangkal. Orangtua pasien juga mengeluhkan adanya benjolan pada leher kanan sejak seminggu lalu, bila disentuh pasien merasa tidak nyaman. Ditambah lagi, perut pasien tampak besar dan keras sejak 1 bulan yang lalu. Nafsu makan pasien baik, namun pasien cenderung memilih–milih makanan. Riwayat diare kurang lebih 1 bulan lalu. Saat ini tidak ada keluhan buang air besar maupun buang air kecil. Dalam 1 bulan terakhir ini, tidak ada keluhan batuk, pilek, maupun penurunan berat badan.

Sebulan sebelum kedatangan pasien yang pertama di RSUD Dr. Saiful Anwar pasien mengalami diare kemudian dirawat di RS luar. Saat dirawat ditemukan adanya perbesaran limpa. Tiga hari sebelumnya pasien mengeluh nyeri pada kedua telinga

dan dibawa orangtua pasien ke dokter THT. Pada pemeriksaan didapatkan benjolan pada leher kanan kemudian dilakukan aspirasi jarum halus (FNAB) dan didapatkan tumor limfoproliferatif dengan sebagian sel yang atipik. Riwayat pengobatan sebelum dirujuk pasien telah mendapat transfusi PRC 3 x 250 cc, furosemid 3 x 5 mg, nebulisasi ventolin 4x per hari, serta multivitamin dari RS luar.

Saat tiba di IGD RSUD Dr. Saiful Anwar pasien tampak sakit berat dengan kesadaran compos mentis. Tanda – tanda vital pasien yaitu laju respirasi 54 kali per menit, denyut nadi 122 kali per menit, tekanan darah 100/70 mmHg, suhu aksila 36,9 °C, dan saturasi oksigen 97%. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kepala simetris, telinga dan hidung dalam batas normal, konjungtiva anemis, tidak terdapat edem palpebra ataupun ikterik sklera. Pada leher didapatkan benjolan pada regio coli dextra berjumlah 1 dengan ukuran 2 x 3 cm, konsistensi lunak dan tidak *mobile*. Tidak terdapat perbesaran kelenjar tiroid. Pada thoraks didapatkan bunyi jantung 1 dan 2 tunggal, terdapat murmur, namun tak ada gallop; paru – paru asimetris (kiri tertinggal dibanding kanan), vesikuler pada lapang paru kanan sedangkan pada lapang paru kiri tidak, tidak terdapat *rhonki*, *wheezing*, namun terdapat retraksi intercostals dan suprasternalis. Pada abdomen didapatkan perut *distended*, bising usus positif normal. Hepar tidak teraba sedangkan lien teraba membesar sampai Schuffner IV – V. Pada ekstremitas terdapat akral pucat (anemis), namun tidak terdapat ikterik.

Status gizi pasien yaitu berat badan 10 kg (- 2SD - *mean*), tinggi badan 80 cm (- 2 SD), lingkar kepala 47 cm (-1SD - *mean*), lingkar lengan atas 12 cm (-3 SD – (-)2 SD). Pasien termasuk dalam kriteria gizi kurang. Pemeriksaan ekokardiografi dari rawat inap sebelumnya menunjukkan adanya mitral regurgitasi, tricuspid regurgitasi, pulmonal regurgitasi, dan aorta regurgitasi ringan disertai *dilated cardiomyopathy*.

USG abdomen dilakukan 1 hari sebelum masuk RS, didapatkan hasil hepatomegali dan splenomegali Schuffner IV serta efusi pleura sinistra minimal. Selain itu, pasien juga telah menjalani pemeriksaan X-ray thoraks AP dengan hasil efusi pleura kiri masif disertai

jantung dan trachea yang terdesak ke kanan, namun sinus/diafragma kanan normal. Pada pemeriksaan ekokardiografi didapatkan *dilated cardiomyopathy* dengan efusi pericardium minimalis. Berikut pemeriksaan darah pasien (Tabel 1-10).

Tabel 1. Hasil pemeriksaan hematologi

Pemeriksaan	15/02/2018	22/03/2018	28/03/2018	Satuan	Rujukan
Hb	3,40	15,60	9,50	g/dL	10,8 – 12,8
Eritrosit	1,52	5,56	3,35	$10^6/\mu\text{L}$	3,6 – 5,2
Leukosit	19,41	12,42	12,05	$10^3/\mu\text{L}$	6,0 – 17,0
Ht	12,3	46,20	28,80	%	35 – 43
Trombosit	177	64	175	$10^3/\mu\text{L}$	229 – 553
MCV	80,90	83,10	86,00	fL	73 – 101
MCH	22,40	28,10	28,40	Pg	23 – 31
MCHC	27,60	33,80	33,00	g/dL	26 – 34
RDW	22,80	19,80	18,10	%	11,5-14,5
Hitung Jenis	0/0/0/65/32/3	0/0/0/88/8/4	0/0/11/75/10/4	%	1-5/0-1/3-
Eo/Ba/Net/Lim/	Immature	Immature	Immature		6/25-60/ 25-
Mono/Lain-lain	granulosit	granulosit	granulosit		50/1-6
	0,80%	1,40%	1,30%		
Retikulosit absolut	0,1441	0,2619	0,1042	$10^6/\mu\text{L}$	
Retikulosit	9,54	4,71	3,11	%	0,2 – 2,8

Tabel 2. Hasil pemeriksaan evaluasi hapus darah tepi

Pemeriksaan	keterangan
Eritosit	normokrom anisopoikilositosis, tear drop cell +, makroovalosit +
Leukosit	kesan jumlah meningkat, neutrofilia, limfosit atipik +, toxic granulation +
Trombosit	kesan jumlah menurun

Tabel 3. Hasil pemeriksaan direct Coombs's test dan elektoforesis Hb

Pemeriksaan	15/02/2018	19/02/2018	Satuan	Rujukan
Direct Coomb's Test	trace	–		
		(prewarming 37 °C 15 menit)		
IPF		6,1	%	
Hb Assay				
HbF	4,80		%	0,2 – 2,0
HbA	93,10		%	94,5 – 98,2
HbA2	2,10		%	1,6 – 3,5

Tabel 4. Hasil pemeriksaan sumsum tulang (29/03/2018)

Pemeriksaan	keterangan
Selularitas	Hiperseluler
Rasio M:E	6:1
Eritropoiesis	Aktivitas menurun
Granulopoiesis	Aktivitas meningkat
Megakariopoiesis	Aktivitas menurun
Cadangan Fe	Negatif
Lain – lain	Terdapat infiltrasi dan proliferasi se lasing 12% dengan inti oval, nukleoli 1 – 3 buah dengan sitoplasma luas, irregular, dan foamy, sebagian membentuk cluster/patchy (sel histiosit/limfoma?).
Kesimpulan	Pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang menunjukkan suatu suspek limfoma dengan diagnosis banding histiositosis (Langerhans Cell Histiocytosis/LCH?).

Tabel 5. Hasil pemeriksaan faal hemostasis

Pemeriksaan	22/03/2018	Satuan	Rujukan
PPT			
Pasien	12,20	detik	< 22
Kontrol	10,2	detik	
INR	1,18		
APTT			
Pasien	43,30	detik	< 43
Kontrol	23,7	detik	

Tabel 6. Hasil pemeriksaan elektrolit

Pemeriksaan	22/03/2018	Satuan	Rujukan
Na	136	mmol/L	132 – 145
K	3,56	mmol/L	3,1 – 5,1
Cl	108	mmol/L	96 – 111
Ca	8,6	mg/dL	8,4 – 10,4
Fosfor	4,1	mg/dL	3,0 – 6,5

Tabel 7. Hasil pemeriksaan analisis gas darah

Pemeriksaan	22/03/2018	11/04/2018	Satuan	Rujukan
pH	7,41	7,36		7,35 – 7,45
pCO ₂	32,4	28,9	mmHg	32 – 43
pO ₂	58,1	84,8	mmHg	71 – 104
HCO ₃	20,8	16,5	mmol/L	21 – 28
Base excess	-4	-9,2	mmol/L	(-3) – (+3)
Saturasi O ₂	90,4	96,2	%	>95
Hb	14,1	10,1	g/dL	
Suhu	37,0	37,0	°C	
Asam laktat (arteri)	2,6		mmol/L	0,5 – 1,6

Tabel 8. Hasil pemeriksaan kimia darah

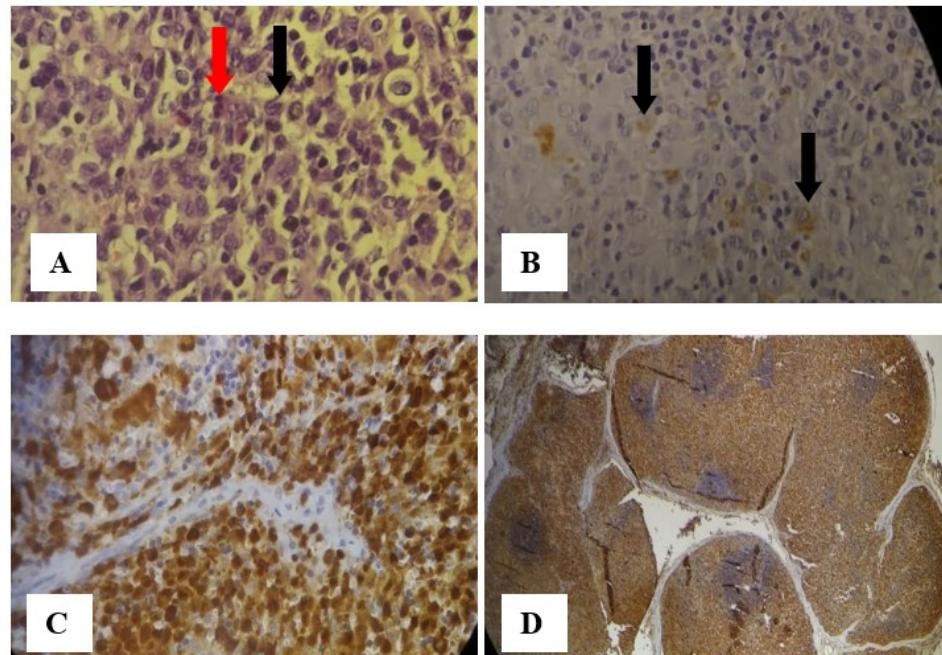
Pemeriksaan	15/02/2018	22/03/2018	17/04/2018	Satuan	Rujukan
Besi (Fe/Iron)	13	43		µg/dL	25 – 101
TIBC	178	142		µg/dL	250 – 350
Saturasi transferin	7	30		%	16 – 45
AST/SGOT	29	45	33	U/L	0 – 56
ALT/SGPT	13	13	35	U/L	0 – 39
Albumin	3,10	2,93	3,84	g/dL	3,5 – 5,2
GDS	80	83	98	mg/dL	33 – 111
Ureum	18,70	32,00	16,30	mg/dL	< 48,0
Kreatinin	0,20	0,23	0,19	mg/dL	< 0,41
eGFR	165,2	143,7	173,9	mL/min/1,73m ²	
Asam urat	3,0		3,6	mg/dL	< 6,1
Protein total	6,82			g/dL	3,5 – 5,2
Globulin	3,72			g/dL	2,5 – 3,5

Tabel 9. Hasil pemeriksaan imunoserologi

Pemeriksaan	22/03/2018	13/04/2018	Satuan	Rujukan
Procalcitonin	1,23	0,32	ng/mL	< 0,5 risiko rendah sepsis; > 2 risiko tinggi sepsis

Tabel 10. Hasil pemeriksaan cairan pleura

Pemeriksaan	22/03/2018	Satuan	Rujukan
Makroskopik			
Warna	Kuning kemerahan		
Bekuan	Negatif		
Kejernihan	Keruh		
Mikroskopik			
Eritrosit	85.000	/µL	
Leukosit	3.410	/µL	
PMN Cell	7	%	
MN Cell	93	%	
Kimia			
Total protein	5,37	g/dL	< 3
Glukosa	80	mg/dL	>60
LDH	434	IU/L	Transudat: < 320 Eksudat: > 320



Gambar 1. Hasil pemeriksaan patologi anatomi massa pada coli dextra dengan pengecatan HE (A) dan imunohistokimia (B, C, D).

Keterangan: **A.** Pemeriksaan histopatologi potongan jaringan KGB yang terdiri dari sel dengan inti oval, berbentuk *reniform*, *nuclear groove* (panah merah), dan eosinofil yang tersebar (panah hitam). (HE, 400x). **B – D** Hasil Pemeriksaan IHK. **B.** Positif fokal terhadap antibodi CD68, menunjukkan sejumlah sel histiosit (panah hitam). **C.** Positif kuat dan difus *immunostaining* S100 menunjukkan bahwa sebagian besar sel neoplastik adalah sel Langerhans. **D.** Positif *immunostaining* Vimentin pada sel tumor dan stroma.

Pada cairan pleura dilakukan pemeriksaan kultur dan pemeriksaan patologi pada tanggal 22 Maret 2018. Pada kultur didapatkan *Salmonella spp*, sedangkan pada pemeriksaan patologi tidak didapatkan sel ganas, sel mesotel dengan perubahan radang, dengan latar sel radang PMN dan MN. Pada tanggal 28 Maret 2018 dilakukan pemeriksaan sputum SPS dan didapatkan hasil *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus mitis/oralis*. Namun, hasil kultur darah pada tanggal 02 April 2018 didapatkan biakan negatif. Pada tanggal 02 April 2018 dilakukan pemeriksaan X-ray kepala didapatkan hasil tidak tampak lesi litik/blastik pada *skull*. Pada tanggal 05 April 2018 dilakukan pemeriksaan radiologi CT Scan thorax didapatkan hasil lesi solid noduler pada subcarina, paratrachea kanan suspek limfadenopati karakteristik maligna; atelektasis kompresif paru kiri dan efusi pleura kiri; lesi litik tulang suspek et causa proses metastasis. Pada tanggal 05 April

2018 dilakukan pemeriksaan biopsi terbuka massa pada coli dextra didapatkan hasil reaktif *follicular hyperplasia* dengan terdapat sel-sel berinti atipik, mencurigakan *Rosai Dorfman Disease* dengan diagnosis banding keganasan. Pada biopsi dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan CD30, CK, dan CD68, dan didapatkan negatif pada ketiganya. Jadi, didapat kesimpulan tersingkirnya metastasis embrional karsinoma, ALCL, *Rosai Dorfman Disease*; mencurigakan suatu LCH. Berikutnya, dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi S100, Vimentin, dan CD20, didapatkan hasil negatif pada antibodi CD20, namun didapatkan positif pada S100 dan Vimentin sehingga ditegakkan diagnosis LCH (Gambar 1). pergerakan paru asymetris (kiri tertinggal) dan redup pada paru kiri, splenomegali, serta akral pucat. Pemeriksaan ekokardiografi terdapat regurgitasi keempat katup jantung disertai *dilated cardiomyopathy*.

Pemeriksaan laboratorium hematologi menunjukkan adanya anemia, leukositosis, serta trombositopenia. Hapusan darah tepi menunjukkan adanya infeksi bakterial akut (leukositosis disertai neutrofilia). *Direct Coombs Test trace* yang pada pemeriksaan berikutnya negatif. Hb elektroforesa menunjukkan adanya peningkatan HbF dengan penurunan HbA sedikit. Pada pasien dilakukan BMP dengan hasil suspek limfoma DD/LCH. Pada pemeriksaan kimia darah didapatkan penurunan SI, TIBC, dan transferin serta hipoalbuminemia dan peningkatan globulin. Pemeriksaan BGA didapatkan asidosis metabolismik terkompensasi dengan peningkatan asam laktat. Pemeriksaan cairan pleura menggambarkan adanya eksudat. Pada pemeriksaan CT scan thoraks didapatkan lesi solid noduler pada subcarina paratrachea kanan suspek limfadenopati karakteristik maligna, atelektasis kompresif paru kiri, efusi pleura kiri, serta lesi litik tulang *et causa* proses metastasis. Pada pemeriksaan patologi anatomi biopsi massa pada coli dextra didapatkan reaksi *follicular hyperplasia* dengan sel-sel berinti atipik mencurigakan Rosai Dorfman Disease DD/keganasan. Pada pemeriksaan IHK didapatkan positif pada S100 dan Vimentin, sehingga menegakkan diagnosa LCH.

LCH merupakan suatu penyakit yang dapat muncul pada anak-anak ataupun dewasa, dengan puncak usia tersering adalah 30 bulan. Pasien berusia sekitar 24 bulan, sesuai dengan epidemiologi penyakit. Sesak yang dialami pasien diakibatkan adanya anemia dan efusi pleura kiri. Benjolan pada leher kiri pasien merupakan penyebaran LCH pada limfonodus. Demam serta diare yang sering dialami pasien merupakan akibat penurunan sistem imun yang terjadi pada LCH sehingga pasien mudah mengalami infeksi.¹ Cairan yang keluar dari telinga juga merupakan gejala dari LCH. Telinga merupakan organ yang sering terlibat pada LCH multisistem dan biasanya terkait dengan prognosis yang buruk.

Sebuah studi menyatakan sekitar 13,5% pasien anak dengan LCH multisistem mengalami keterlibatan di telinga dengan gejala otorea kronis atau infiltrasi pada tulang mastoid.⁵

Gangguan jantung pada pasien terjadi akibat anemia yang telah berlangsung lama.⁶ Pada anemia-anemia berat dengan kadar haemoglobin <5 g/dL, pemeriksaan dengan ekokardiografi menunjukkan adanya gangguan fungsi ventrikel kiri jantung akibat kompensasi yang harus dilakukan oleh jantung terus menerus untuk mengatasi hipoksemia. Selain itu, hipoksemia juga dapat dialami oleh sel jantung sendiri yang berakibat terjadinya gangguan fungsi sel jantung.⁷ Anemia pada pasien merupakan akibat dari proses LCH yaitu: 1). Kegagalan sumsum tulang yang terjadi akibat adanya infiltrasi LCH pada sumsum tulang sehingga menekan eritropoiesis; 2). Peningkatan destruksi eritrosit akibat proses penyakit kronis (inflamasi kronis) yang disertai penekanan eritropoiesis akibat adanya produksi sitokin-sitokin proinflamasi; 3). Kekurangan gizi yang diperlukan untuk pembentukan haemoglobin (zat besi, asam folat, vitamin B₁₂, dan/atau protein).^{1,8} Splenomegali pada pasien merupakan akibat dari proses LCH yang menginfiltrasi limpa. Leukositosis dengan neutrofilia pada pasien terjadi akibat meningkatnya risiko infeksi pada LCH dan respons imun pasien masih cukup bagus, sehingga ketika terjadi infeksi tubuh masih dapat melawan dengan meningkatkan produksi leukosit. Trombositopenia pada pasien juga merupakan akibat dari kegagalan sumsum tulang akibat LCH yang diakibatkan oleh infiltrasi LCH ke sumsum tulang sehingga menekan megakariopoesis.¹

Direct Coombs Test positif palsu pada pasien akibat adanya globulin yang tinggi sehingga menyebabkan reaksi aglutinasi eritrosit yang menyebabkan positif palsu pada *Coombs Test*.⁹ Hal tersebut terbukti dengan dilakukan pemanasan, *Coombs Test* menjadi negatif.

Peningkatan HbF pada pasien akibat adanya sifat keganasan pada LCH. Mallick *et al.* menyimpulkan dari beberapa studi bahwa pada keganasan, sel ganas mengekskresikan beberapa mediator yang mungkin meningkatkan produksi HbF atau menekan produksi Hb manusia dewasa lebih besar daripada menekan produksi HbF. Hipotesis lain menyatakan bahwa protein yang biasa muncul pada masa fetal sering muncul kembali pada pasien dengan keganasan, oleh karena gen yang bekerja saat masa fetal diaktifkan kembali.¹⁰

Penurunan SI, TIBC, dan transferin pada pasien akibat adanya anemia penyakit kronis yang dapat disertai adanya defisiensi zat besi.¹¹ Pada penyakit-penyakit kronis, terjadi blokade penggunaan kembali zat besi dari dalam makrofag ke serum. Mediator utama yang memblokade proses tersebut adalah hepsidin. Hepsidin adalah zat yang diproduksi pada kondisi akut oleh sitokin proinflamasi. Hepsidin akan mengikat ferroportin pada lisosom yang menyebabkan degradasi ferroportin. Tanpa adanya ferroportin pada permukaan makrofag, transport besi menjadi lambat, sehingga menyebabkan akumulasi zat besi dalam sel dan menurunkan kadar zat besi dalam serum. Namun juga menurunkan kadar TIBC karena banyak besi yang terikat tetapi tidak dapat digunakan.¹² Penurunan albumin dengan peningkatan globulin terjadi akibat adanya inflamasi kronis dan keganasan pada LCH. Inflamasi menyebabkan peningkatan permeabilitas vascular, sehingga albumin dapat berdifusi ke ruang ekstravaskular. Selain itu, pada kondisi inflamasi juga terjadi peningkatan degradasi albumin sebagai reaksi fase akut negatif disertai penurunan sintesis akibat aktivasi TNF- α yang menurunkan transkripsi gen albumin.¹³⁻¹⁵

Asidosis metabolismik terkompensasi yang terjadi akibat keganasan menyebabkan terjadinya peningkatan metabolisme anaerob dan peningkatan asam laktat. Patofisiologi laktat asidosis pada keganasan masih belum

jelas, namun terdapat beberapa mekanisme yang diduga termasuk adanya glikolisis anaerob oleh sel tumor, adanya stimulasi produksi laktat oleh sitokin-sitokin yang diproduksi oleh tumor, dan adanya defisiensi tiamin.¹⁶ Eksudat pada cairan pleura terjadi akibat lesi LCH merupakan suatu benda asing pada pleura sehingga menimbulkan reaksi inflamasi dan menghasilkan eksudat, walaupun kasus-kasus LCH yang melibatkan paru jarang menyebabkan terjadi efusi.¹⁷

Pada CT scan thoraks didapatkan limfadenopati dengan karakteristik maligna yang merupakan lesi LCH. Lesi litik tulang juga merupakan salah satu karakter LCH pada tulang.¹ Adanya efusi pleura juga pernah dilaporkan terjadi pada LCH oleh Panigrahi *et al.*¹⁸ Pemeriksaan biopsi dengan imuno-histokimia dengan hasil positif pada S100 dan vimentin merupakan penegak diagnosis bahwa pasien menderita LCH. Menurut Azumi *et al.* pewarnaan dengan S100 memiliki sensitivitas 93%, sedangkan vimentin 86%.¹⁹

Manifestasi LCH yang melibatkan gangguan sumsum tulang yang terdapat pada pasien ini adalah anemia dan trombositopenia. Selain itu, pasien juga mengalami infeksi berulang sehingga menimbulkan leukositosis. Adanya sel histiosit pada sumsum tulang menunjukkan adanya infiltrasi sel histiosit pada sumsum tulang. Keterlibatan limpa terlihat dari adanya splenomegali. Sementara, keterlibatan paru terlihat dengan adanya efusi pleura, dan infiltrasi sel histiosit ke limfonodus tampak dari adanya limfadenopati, serta keterlibatan pada sistem skeletal terlihat pada pemeriksaan radiografi yang menunjukkan adanya lesi litik pada tulang oleh LCH.

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa pasien merupakan anak perempuan usia 2 tahun dengan diagnosis LCH multisistem yang mengenai sumsum tulang, limpa, paru, limfonodus, serta tulang.

Kondisi tersebut disertai komplikasi anemia, infeksi berulang, gangguan jantung berupa regurgitasi keempat katup jantung, serta efusi pleura. Pada kasus LCH multisistem, berbeda dengan LCH unisistem yang memiliki prognosis baik, berbagai organ dapat terlibat dan semakin banyak organ terlibat terutama organ risiko tinggi, maka prognosis akan semakin buruk.

Saran

Pada pasien sudah tidak diperlukan pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis, namun perlu dilakukan pemeriksaan darah sebagai monitoring progresivitas penyakit serta keberhasilan dan efek samping terapi. Perlu diperhatikan bahwa pada keganasan hematologi seperti LCH multisistem memiliki risiko tinggi mudah terinfeksi sehingga lebih berisiko mengalami sepsis.

Daftar Pustaka

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Press OW, Burns LJ, et al. Williams Hematology: McGraw-Hill Education. 2016.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences. 2017.
3. Harmon CM, Brown N. Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139(10):1211-4.
4. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans Cell Histiocytosis In Children—A Disease with Many Faces. *Recent Advances in Pathogenesis, Diagnostic Examinations and Treatment. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018;35(1):6.
5. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Conti V, Novielli C, Romano A, et al. Ear Involvement in Childhood Langerhans' Cell Histiocytosis. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2000; 22(1):42-7.
6. Tigen K, Karaahmet T, Kirma C, Kilicgedik A, Dundar C, Pala S, et al. The Association of Functional Mitral Regurgitation and Anemia in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2010;17(3):274-80.
7. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The Cardiomyopathy of Iron Deficiency. *Texas Heart Institute Journal*. 2006; 33(3):340.
8. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles and Practice*. 2017; 26(1):1-9.
9. Bıçakçı Z, Öztürkmen S, Akyay A, Olcay L. False Positive Result of The Direct Antiglobulin Test (DAT): the Role of the Elevated Level of Immunoglobulin G. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29(7):611-9.
10. Mallick D, Karmakar R, Barui G, Gon S, Chakrabarti S. The Prognostic Significance of HbF in Childhood Haematological Malignancies. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2015; 31(1):116-20.
11. Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, Floris C, et al. The Role of Inflammation, Iron, and Nutritional Status in Cancer-Related Anemia: Results of A Large Prospective Observational Study. *Haematologica*. 2014; 2014.112813.
12. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019; 43(2):181-93.
13. Shirali AC. Chapter 5: Electrolyte and Acid-Base Disorders in Malignancy. 2016. Corpus ID: 44059506.

17. Panigrahi MK, Vinodkumar S, Toi PC. Pulmonary Langerhans Cells Histiocytosis with Concomitant Pleural Effusion: A Rare Presentation in an Adult. *Journal of Medical Sciences*. 2016; 36(5):205.
18. Nagaoka S, Maruyama R, Koike M, Fujihara S, Shirakawa R, Furuya H, et al. Cytology of Langerhans Cell Histiocytosis in Effusions. *Acta Cytologica*. 1996; 40 (3):563-6.
19. Azumi N, Sheibani K, Swartz WG, Stroup RM, Rappaport H. Antigenic Phenotype Of Langerhans Cell Histiocytosis: an Immunohistochemical Study Demonstrating The Value of LN-2, LN-3, and Vimentin. *Human Pathology*. 1988; 19(12):1376-82.