

KELAINAN LEUKOSIT

Bagian Patologi Klinik FK Unissula

Kelainan Leukosit

Non Neoplastik

Kuantitatif:
Leukositosis
Neutrofilia
Eosinofilia
Basofilia
Monositosis
Limfositosis
Rx. Leukemoid
Leukopenia
Neutropenia
Limfopenia

Kualitatif:
Granulomatosa
Kronik
Kelainan fungsi
Limfosit (T, B)

Neoplastik

Mielo proliferatif

Leukemik:
-AML
-CML

**Non
Leukemik:**
-P.Vera
-TE
-Mielo
sklerosis

Limfo proliferatif

Leukemik:
-ALL
-CLL

**Non
Leukemik:**
-LMH
-LMNH
-MM



**NON NEOPLASTIK
KUANTITATIF**

Leukositosis:

Σ Leukosit ↑ > N (4000-11.000/mmk)

⇒ Neutrofilia

Neutrofilia:

Σ Neutrofil ↑ > N (> 7.500/mmk)

Fisiologi: exercise >>, stres, hipoksi, epinefrin → redistribusi tanpa peningkatan produksi (pseudoneutrofilia)

Patologis: ok penyakit (respon thd kerusakan jaringan)
→ Migrasi ke daerah jaringan rusak → Σ (sirkulasi) ↓ → prod dlm sumsum ↑ → neutrofilia (shift to the left: sel muda >>)

Derajat neutrofilia ~ faktor yg rangsang leukopoiesis (virulensi kuman)

Derajat respon neutrofilik \Rightarrow indikator ketahanan tubuh

Derajat pergeseran ke kiri \Rightarrow indikator beratnya infeksi

Sebab2 leukositosis neutrofil:

- Infx bakteri
- Peradangan & nekrosis jaringan
- Penyakit metabolik (uremia, eklampsia, asidosis, gout)
- Neoplasma
- Penyakit mieloproliferatif
- Perdarahan
- Terapi kortikosteroid

Eosinofilia:

Σ Eosinofil ↑ > 400/mm³

Bisa dijumpai pada:

- Penyakit alergi
- Investasi parasit
- Penyakit kulit (psoriasis, pemfigus, dermatitis herpetiformis)
- Sensitivitas obat
- Poliartritis Nodosa

Basofilia:

Σ Basofil ↑ > N (> 100/mm³)

Penyebab: mieloproliferatif, CML, polisitemia vera

Monositosis:

Σ Monosit ↑ > N (> 800/mm³)

Dijumpai pd:

- Saat penyembuhan infeksi akut & agranulositosis (petanda baik)
- Infx bakteri kronis (tbc, thypus)
- Infx protozoa

Limfositosis:

Σ Limfosit ↑ > N (> 3.500/mm³)

Dijumpai pd:

- Infx akut (mononukleosis infeksiosa, rubela, pertusis, hepatitis infeksiosa, CMV)
- Infx kronis (tbc, toksoplasmosis, bruselosis)

Limfositosis relatif biasanya pd neutropenia

Reaksi Leukemoid:

Gambaran darah tepi yg menyerupai leukemia yg merupakan reaksi thd keadaan nonhematologik yg ditandai respon leukosit yg berlebihan (sehingga dilepaskan leukosit muda & matang ke dalam DT dlm Σ berlebihan)

Kelainan yg terkait: infx berat/kronik, hemolisis berat, kanker metastasis

Sering tampak jelas pada anak

Beda dg CML; granula toksik, Dohle inclusion, anemia, blast dlm sutul, kromosom Ph

Leukopenia:

Σ Leukosit ↓ < N (< 4.000/mm³)

Neutropenia:

Σ Neutrofil ↓ < N (< 2.500/mm³)

Mekanisme:

- Prod dlm sumsum ↓/inefektif
- Destruksi leukosit ↑
- Gangguan distribusi antara sirkulasi & cadangan
- Kombinasi

Bisa dijumpai pd:

- Neutropenia selektif (Obat: anti radang, anti konvulsi, anti bakteri, anti tiroid, dll)
- Neutropenia familial

- Siklikal (3-4 mng) : jarang
- Infx (virus, bakteri ganas),
- hipersensitivitas & anafilaksis, neutropenia otoimun
- SLE
- Bagian pansitopenia (kegagalan sutul, splenomegali)

Limfopenia:

Σ Limfosit ↓ < N (< 1.500/mm³)

Bisa dijumpai pd:

- Kegagalan sutul
- Terapi kortikosteroid & imunosupresan lain
- Peny Hodgkin
- Radiasi luas
- AIDS



NON NEOPLASTIK
KUALITATIF

Granulomatosa Kronik:

- ❏ Leukosit tidak mampu membunuh kuman walaupun fungsi kemotaksis, perlekatan, fagositosis normal
- ❏ Defek penglepasan enzim lisosom ~ gangguan aktifitas oksidase
- ❏ Defek mieloperoksidase genetik

Kelainan Fungsi Limfosit:

- ❏ Herediter, Aquisita
- ❏ → imunodefisiensi
- ❏ Fungsi sel B, T, keduanya
- ❏ Manifestasi ~ fungsi yg terganggu

- ✎ Kelainan fi. Limfosit B → penurunan kadar Ig (semua/selektif)
- ✎ Uji: Kadar Ig
- ✎ Kelainan fi. Limfosit T → defek imunologik seluler (mis: Hodgkin, Lepra)
- ✎ Kombinasi: SCID
- ✎ Uji invitro: uji transformasi limfosit, uji stimulasi alogenik, uji sitotoksisitas



NEOPLASTIK

Keganasan hemopoietik

- : penyakit klonal yang berasal dari 1 sel di sumbu atau jar limfoid perifer yg disebabkan kelainan genetik
- Keganasan hemopoietik → 7% seluruh keganasan
- Pencetus perkembangan tumor: faktor genetik & lingkungan
- Infeksi (virus, bakterial), obat2an, radiasi, zat kimia → meningkatkan risiko berkembangnya keganasan hemopoietik
- mutasi titik, translokasi kromosom, delesi gen → penyimpangan genetik
- Dx, tx, follow up tx → Investigasi : analisis kariotip, FISH, PCR, analisa microarray, flowsitometri, IHC

LEUKEMIA

- Kelompok kelainan yang ditandai adanya akumulasi leukosit ganas di sumbu & DT
- Proliferasi 1 seri leukosit/lebih yang tidak terkontrol & abnormal
- Leukosit tertimbun dlm sumbu & dpt sebabkan kegagalan sumbu (anemia &/ trombositopenia)

Etiologi:

- Pasti tidak diketahui
- Neoplasia
- Infeksi virus (HTLV, EBV, Retrovirus)
- Infeksi bakteri (H.Pilori)
- Infeksi protozoa
- Radiasi
- Keturunan (Sindroma Down, Philadelphia kromosom, Leukemia familier, Sindroma Bloom)
- Zat kimia (Benzen)
- Sitostatika (Klorambusil, Mustin, Melfalan & Prokarbazin)

Klasifikasi:

AKUT

- Akut Mieloblastik Leukemia (AML)
- Akut Limfoblastik leukemia (ALL)

KRONIS

- Kronik Mielositik leukemia (CML)
- Kronik limfositik leukemia (CLL)

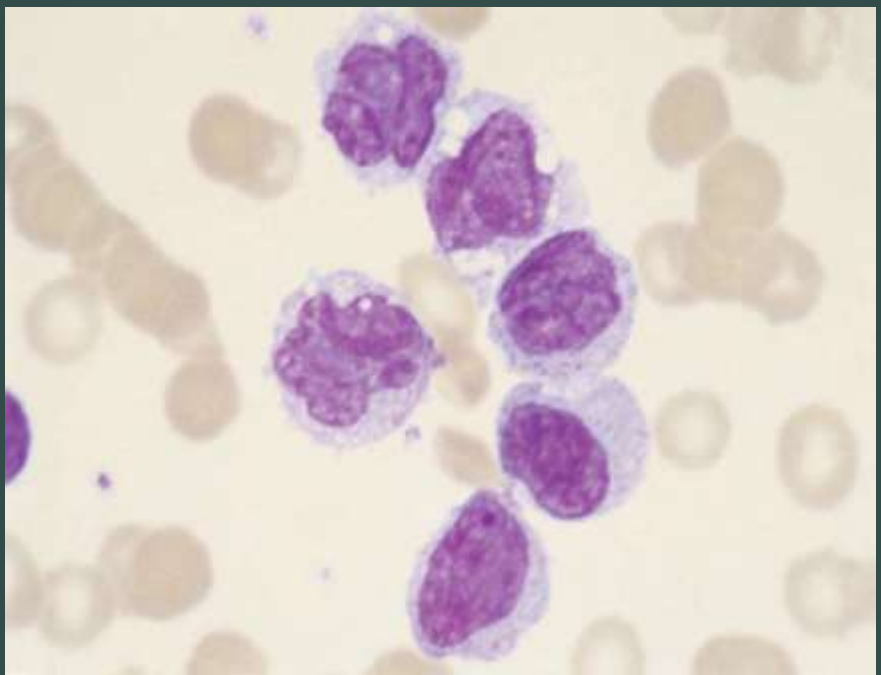
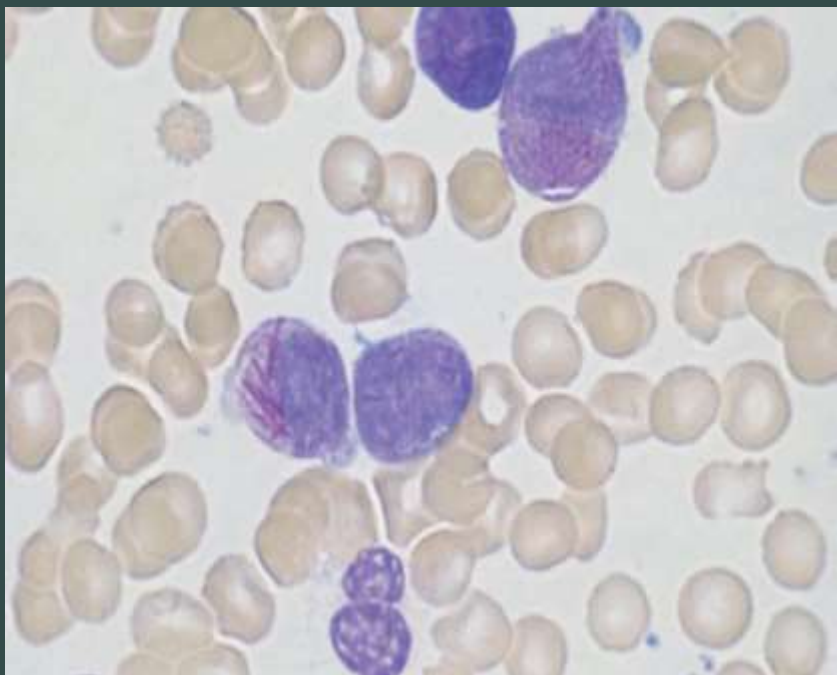
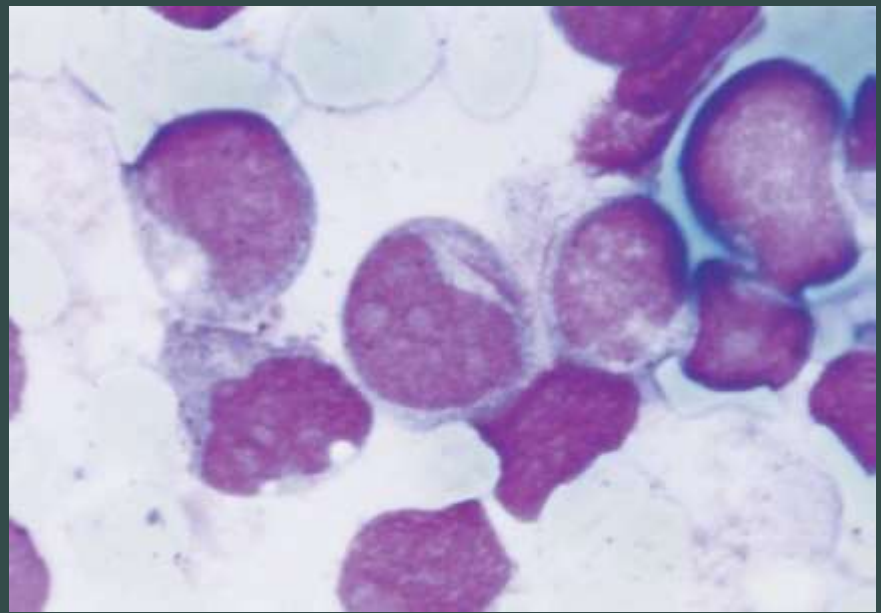
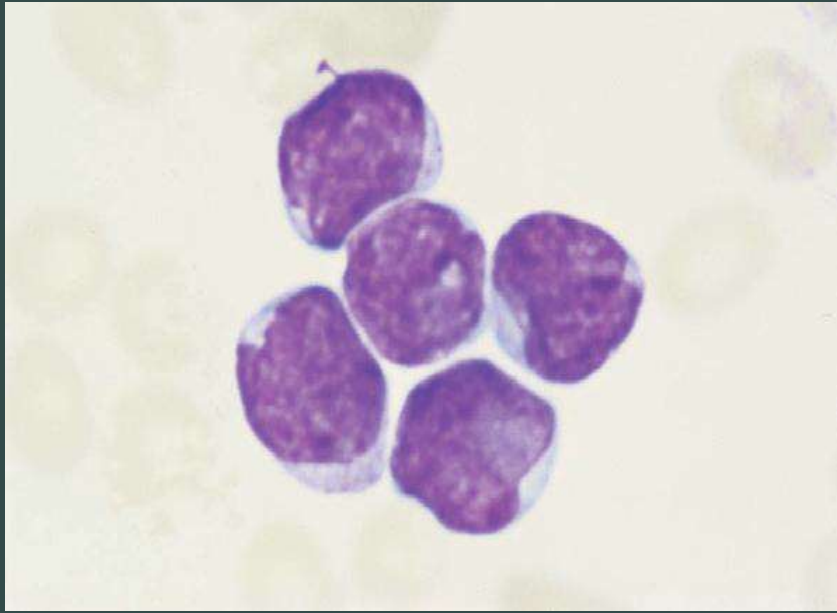
FAB 1991:

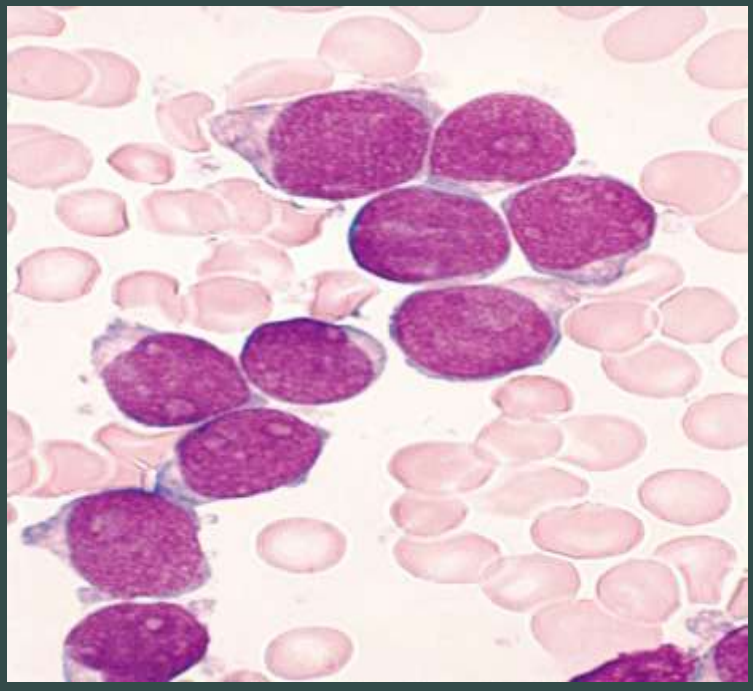
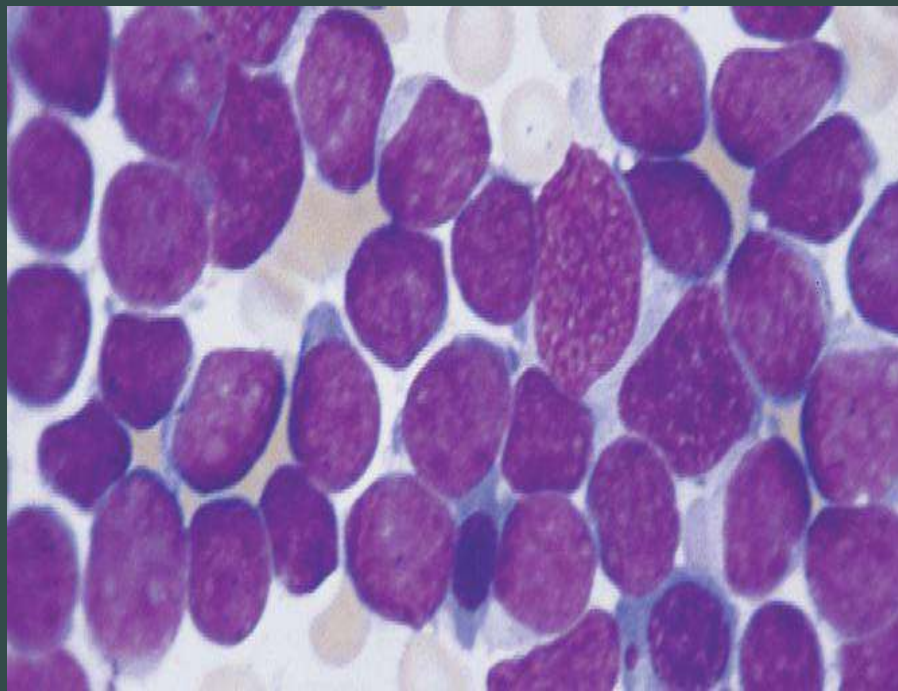
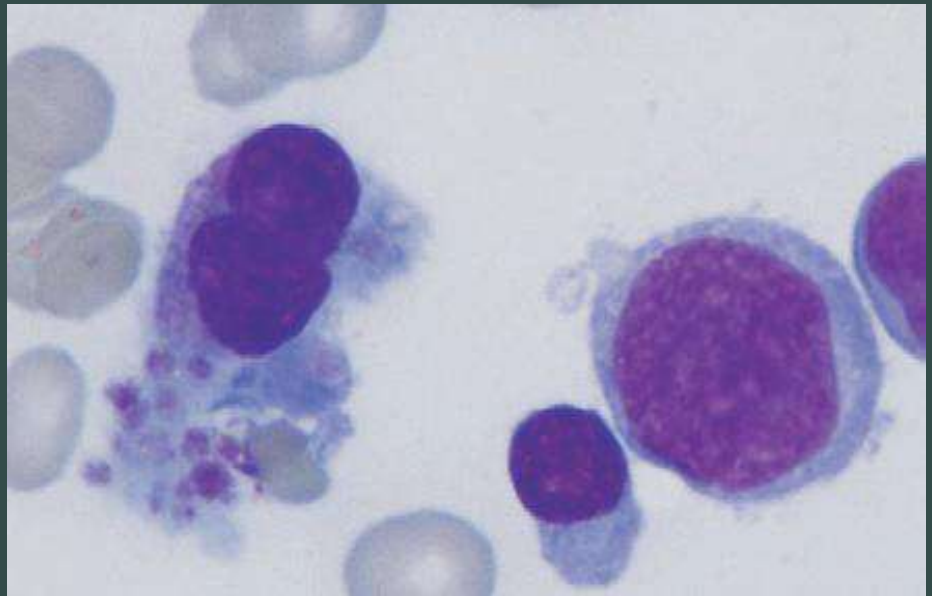
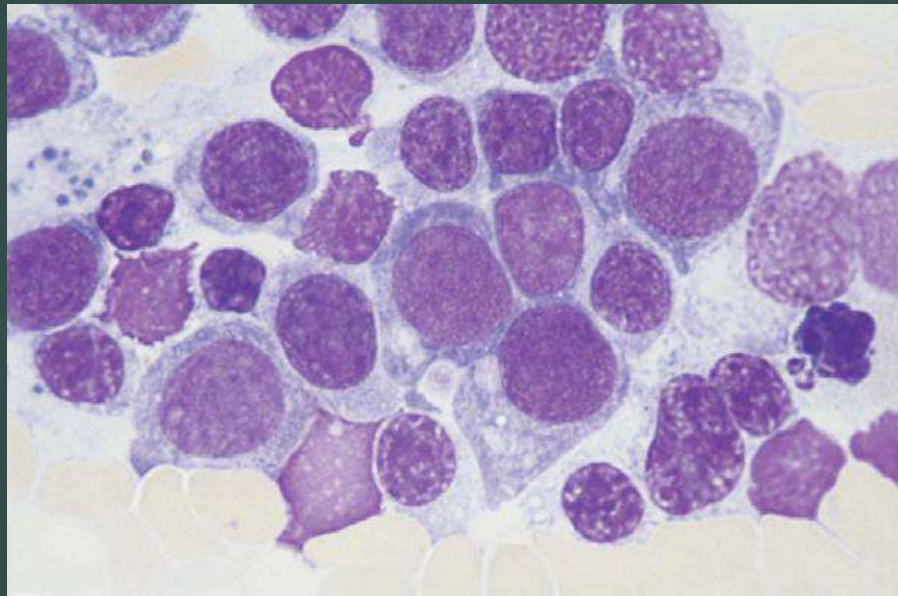
Leukemia Limfositik Akut (ALL):

- - L1: Limfoblas **homogen**, ukuran **kecil-kecil**, uniform **inti bentuk teratur dan sedikit bercelah**, nukleoli tak tampak nyata, sitoplasma tipis
- L2 : Limfoblas **heterogen**, ukuran **besar** bervariasi, **inti tak teratur**, bercelah, berlekuk, nukleoli 1 atau lebih, bentuk besar, sitoplasma bervariasi dan lebar
- L3 :Limfoblas **homogen** ukuran **besar** uniform inti bentuknya teratur, bulat, nukleoli 1 lebih tampak nyata, sitoplasma lebar berisi **vakuola** ("foam cell")

Leukemia Mielositik Akut (AML):

- - M0: Leukemia mielositik akut dengan differensiasi minimal
- - M1 : Leukemia mielositik akut tanpa pematangan (Blas tanpa granula dengan batang Auer atau granula azurofilik, tidak ada perubahan maturasi)
- - M2: Leukemia mielositik Akut dengan pematangan (Pematangan sampai promielosit. Promielosit > 10%)
- - M3: Leukemia **Promielositik Akut** (Promielosit penuh granula merupakan sel yang predominan, Auer Rod (+) dalam sitoplasma)
- - M4: Leukemia **mielomonositik akut** (promonosit & monosit > 20% pada sumsum tulang)
- - M5: Leukemia **Monositik** Akut
- - M6 : **Eritroleukemia** (Eritroblas > 50% & proeritroblas > 30% dari sel non eritroid)
- - M7: Leukemia **Megakariositik** Akut





LEUKEMIA AKUT

- Keganasan yang ditandai oleh proliferasi sel imatur (sel leukemik) di sumsum tulang, darah tepi dengan infiltrasi organ (hati, limpa, kelenjar limfe).
- Proliferasi sel imatur → penumpukan sel leukemik di sumsum tulang → fungsi hemopoiesis (eri & trombo) tertekan
- Proliferasi sel imatur disertai penurunan apoptosis
- Suatu penyakit agresif krn transformasi sel punca hematopoietik yang menyebabkan akumulasi sel blast > 20% di sumsum tulang
- Gambaran klinis sebagai akibat kegagalan sumsum tulang (anemia, infeksi, perdarahan, infiltrasi jaringan)

.....LEUKEMIA AKUT

Gejala Klinis:

Akibat Kegagalan Sumsum Tulang:

- Pucat, letargi, dispnea
- Demam, malaise, infeksi mulut, tenggorokan, kulit, pernafasan & perianal
- Memar, purpura, perdarahan gusi akibat trombositopenia

Akibat Infiltrasi Organ:

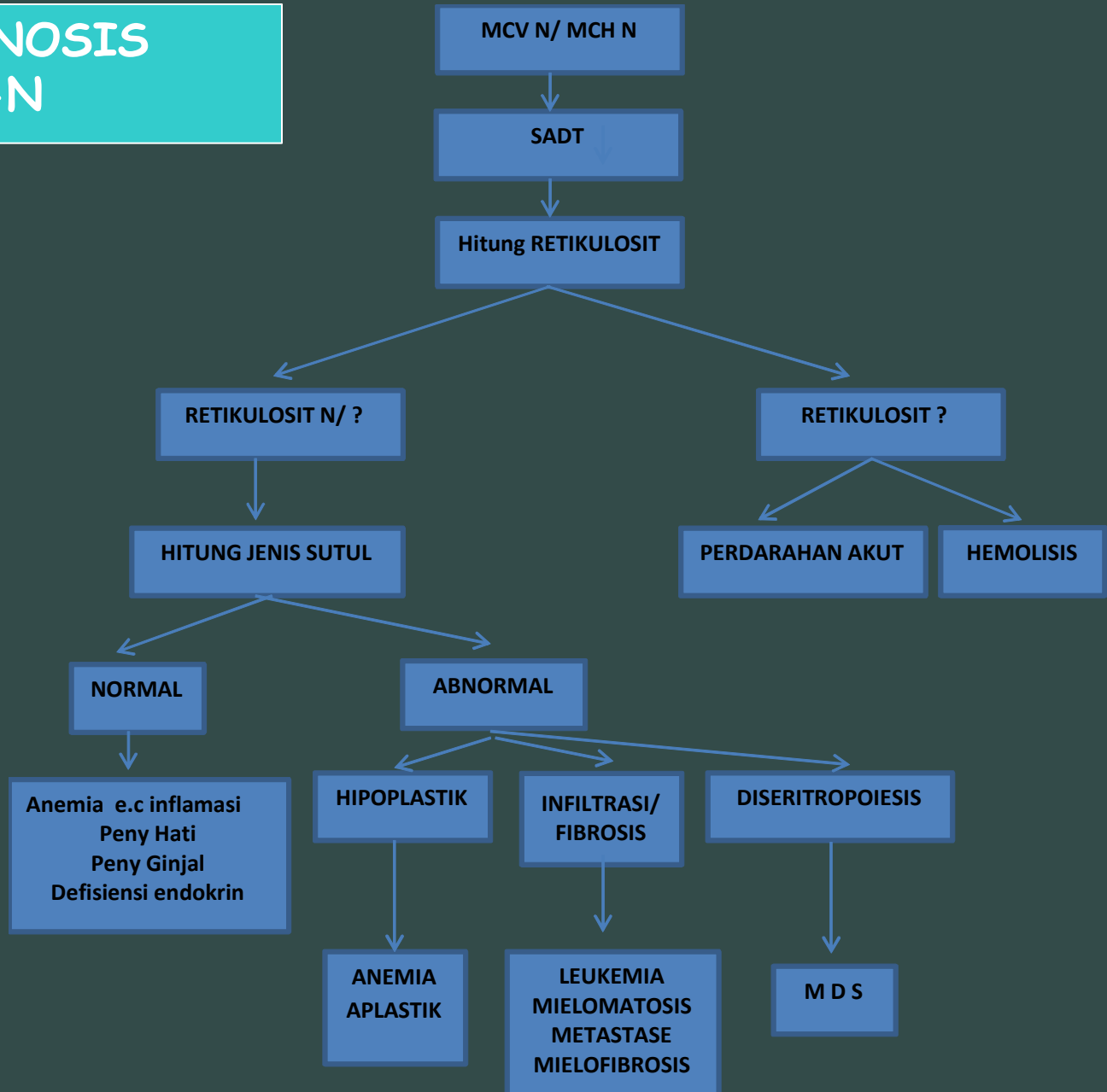
- Nyeri tulang
- Limfadenopati
- Splenomegali & Hepatomegali
- Hipertrofi & infiltrasi gusi
- Ulserasi rektum & kelainan kulit
- Sindroma meningeal (sakit kepala, mual, muntah, penglihatan kabur & diplopia), edem papil & perdarahan retina

Laboratorium:

Hematologi:

- Anemia Normokrom Normositer
- Leukosit : ber <, normal, ber >
- FAB: Blast \geq 30% ANC atau \geq 30% NEC
- Trombositopenia
- Darah tepi : bervariasi (AML: auer rod, eritroleukemia: eritrosit muda), Hiatus Leukemikus
- Sussum tulang hiperseluler, adanya sel blast yg menyolok > 20%
- Pengecatan Sitokimia: SBB (AML \times ALL), MPO (ALL \times AML), NSE (blast monosit), dll
- Imunofenotip, sitogenetika (klasifikasi & prognosis), molekuler (klasifikasi & prognosis)

ALUR DIAGNOSIS ANEMIA N-N



AML:

- Sitogenetika abnormal utk membuat klasifikasi umum
AML → CBF α & CBF β .

CBF mrpk faktor transkripsi heterodimer dlm mengatur gen spt IL3, GMCSF

- Pemeriksaan spesifik utk AML:

- Sitokimia MPO (+), SBB (+), NSE (+) pd M4, M5

- Marker imunologi (flowsitometri):

- CD 13, 33, 117 (+)

- Glikoporin (+) eritroid

- Antigen trombosit (+) megakarioblastik

- MPO (+)

- Analisa kromosom & genetik: t(15;17), t(8;21), inv (16), mutasi NPM (nucleophosmin), mutasi CEBPA

- Kimia Darah: Asam urat \uparrow , Ca \uparrow

A
R
B
D
A
A
N

Leukemia Limfoblastik akut (ALL)	Leukemia Myeloblastik akut (AML)
<ul style="list-style-type: none">■ Insiden umumnya pada anak■ Pembagian FAB : L1-L3■ Gambaran klinis :<ol style="list-style-type: none">1. Kegagalan sutul: Anemia (pucat, letargi, dispnea), netropenia (demam, malaise, infx mulut, THT, kulit), trombositopenia (perdarahan spontan)2. Infiltrasi Organ: Nyeri tulang, limfadenopati, splenomegali, hepatomegali, sindr meningeal, papiledema +/- perdarahan, pembengkakan testis	<ul style="list-style-type: none">■ Insiden : umumnya pd dewasa■ Pembagian FAB : M0-M7■ Gambaran klinis :<ol style="list-style-type: none">1. Kegagalan sutul: Anemia (pucat, letargi, dispnea), netropenia (demam, malaise, infx mulut, THT, kulit), trombositopenia (perdarahan spontan)2. Infiltrasi Organ: Hipertrofi & infiltrasi gusi, penyakit kulit, SSP

Leukemia Limfoblastik akut (ALL)

- Lab :
 1. Hematologi:
anemia normokrom normositik,

Trombositopenia,
leukositosis (bisa juga N/↓),
DT → sel blas (+),

Sutul → Hiperseluler, limfoblas > 20%
 2. Kimia: As.urat ↑, LDH ↑, Ca↑
 3. LP: Tek ↑, sel leukemia (+)
 4. X ray: Lesi litik tulang,
massa mediastinum

Leukemia Myeloblastik akut (AML)

- Lab :
 1. Hematologi:
anemia normokrom normositik
biasanya berat,

Trombositopenia biasanya berat,
leukositosis (bisa juga N/↓),
DT → sel blas (+), auer rod (khas),
hiatus leukemikus (+)

Sutul → Hiperseluler, mieloblas > 20%, auer Rod
 2. Kimia: As.urat ↑, LDH ↑, Ca↑

Laktat dehidrogenase (LD, LDH) adalah enzim intraseluler yang terdapat pada hampir semua sel yang bermetabolisme dengan konsentrasi tertinggi dijumpai di jantung, otot rangka, hati, ginjal, otak, dan sel darah merah.

Aktivitas LDH total dalam serum meningkat pada hampir semua keadaan penyakit yang mengalami kerusakan atau destruksi sel. Selain itu, aktivitas LDH total juga merupakan indikator yang relatif sensitif yang menunjukkan sedang berlangsungnya proses patologik. Peningkatan sedang pada keadaan hemolitik, leukemia

LDH akan dilepaskan dari jaringan yang rusak seperti nekrosis atau terjadinya perubahan permeabilitas sel. Kadar LDH yang mengalami peningkatan berarti terjadi proliferasi yang lebih cepat dan luas serta menandakan adanya prognostik yang buruk.

National Cancer Institute (2007) → nilai LDH menggambarkan seberapa besar kerusakan jaringan yang terjadi

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin (bagian penting dari asam nukleat pada DNA dan RNA)

Penyebab hiperurisemia adalah meningkatnya proses penghancuran DNA tubuh. Yang termasuk kondisi ini antara lain: kanker darah (leukemia)

LEUKEMIA MIELOSITIK KRONIS (CML)

- Merupakan kelainan klonal sel punca pluripoten
- 15% dr seluruh Leukemia
- Translokasi kromosom 9 & 22 yg menyebabkan onkogen ABL1 pindah ke gen BCR pd kromosom 22 & membentuk kromosom Philadelphia
- Kromosom Ph dpt dilihat melalui kariotip sel tumor

G A M B A R A N K L I N G

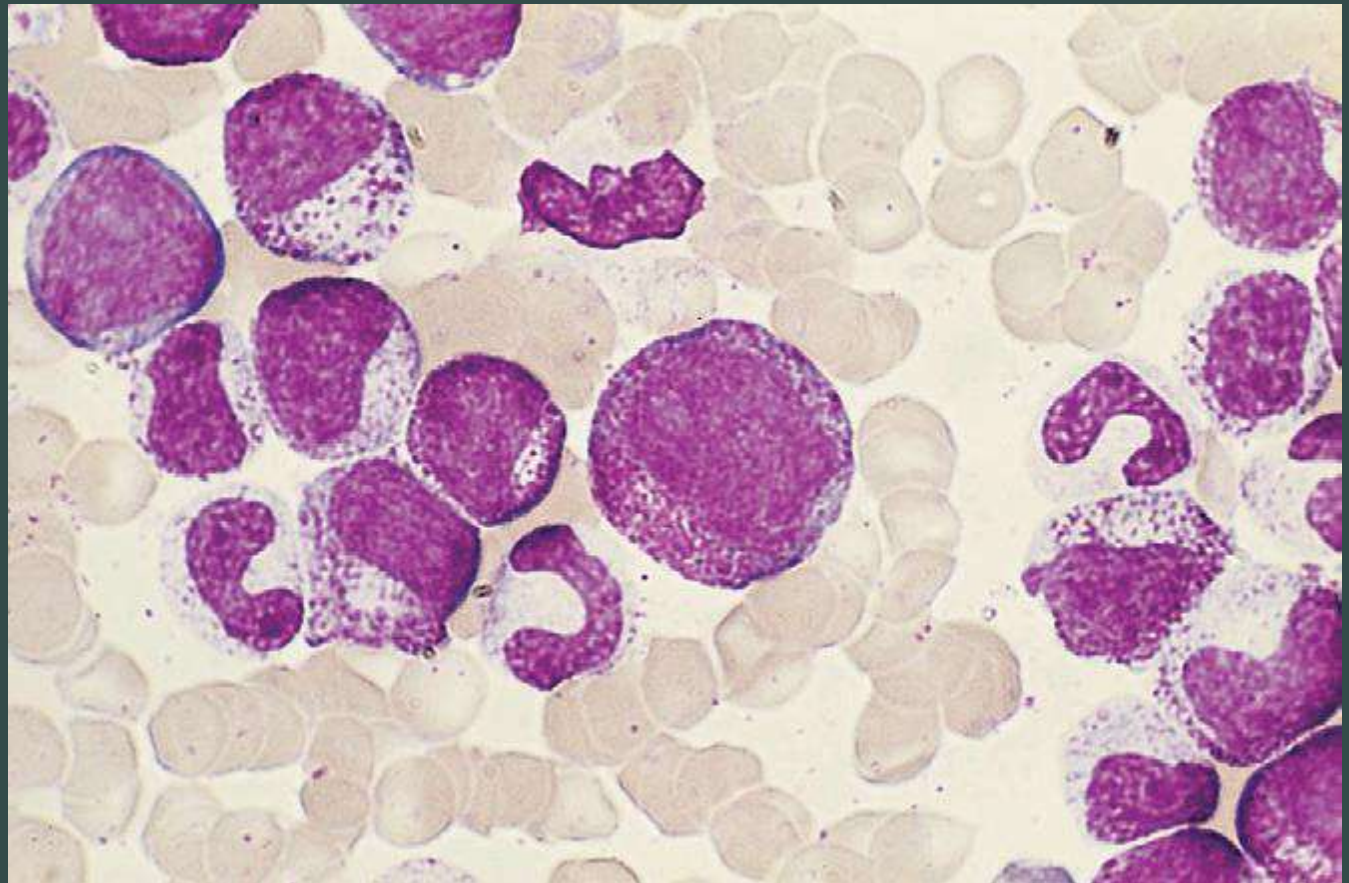
- Akibat hipermetabolisme : BB ↓, anoreksia, keringat malam, rasa lelah
- Splenomegali sering → rasa tdk enak di perut & ggn pencernaan.
- Anemia: pucat, dispnea & takikardi
- Kecenderungan perdarahan spontan: Memar, epistaksis, menorhagi/ perdarahan lain.
- Limfadenopati: jarang
- Gout, ggn penglihatan dan gejala neurologis lain , priapismus

H E M A T O L O G I

- Leukositosis (20.000 - 500.000 /mm³)
- Anemia Normokrom Normositer
- Px darah tepi → mieloblas < 10%, tampak semua seri granulosit, eosinofilia/basofilia, granulosit terutama sel yg tua
- Trombosit me[↑] , normal, me[↓]
- Sumsum tulang hiperseluler, predominan granulosit (SBB +)
- Analisa sitogenik → Kromosom Philadelphia (+) pd 98% kasus
- Px molekuler → gen fusi BCR - ABL1 pd pemx PCR

Kimia darah:

- As. Urat ↑
- Vit B12 & daya ikat vit B12 ↑



LEUKEMIA LIMFOSITIK KRONIS (CLL)

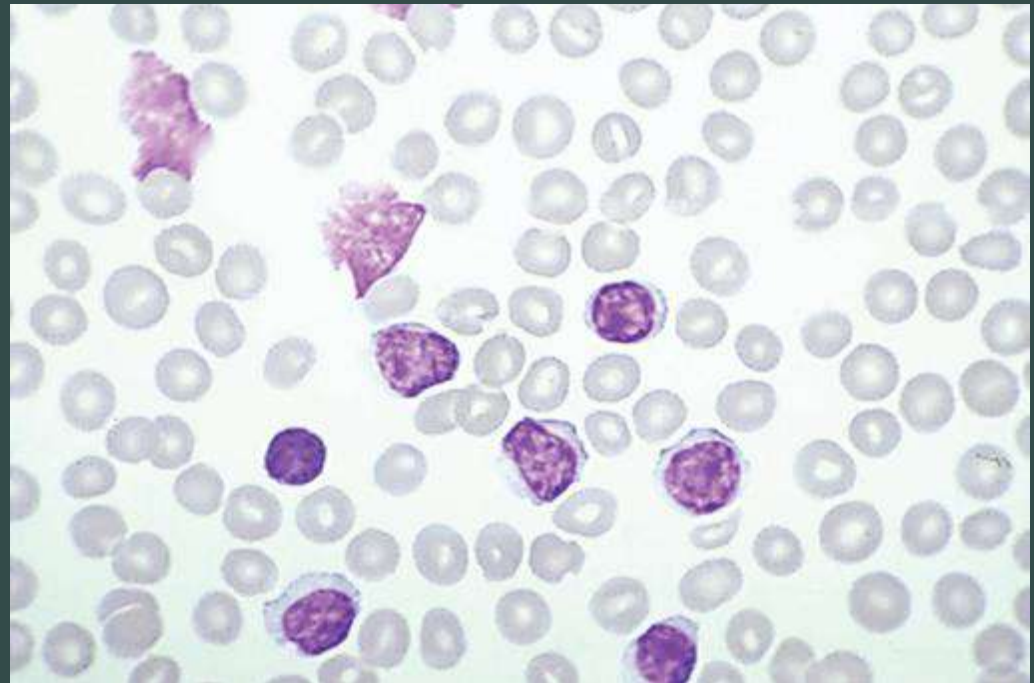
- Ditandai akumulasi limfosit B atau T matur di darah
- Insiden: Usia tua (pria;wanita = 2:1)
- Pembesaran simetris KGB (tegas, tak nyeri), tonsil
- Anemia: pucat, dispnea & takikardi
- Hepatosplenomegali
- Infx bakteri & jamur (defisiensi imun & neutropenia)
- Kadang perdarahan spontan: Memar, epistaksis, menorhagi/ perdarahan lain krn trombositopenia

H E M A T O L O G I

- Limfositosis (5.000-300.000/mm³), Anemia Normokrom Normositer
- Px darah tepi → 70-90% limfosit kecil, smudge cell (+)
- Trombosit me[↑], normal, me[↓]
- Sumsum tulang hiperseluler, predominan agranulosit (SBB-), limfosit 25-90%
- Analisa sitogenik → Kromosom delesi 13q14, trisomi 12, delesi 11q23, kel struktural 17p
- Px molekuler → gen VH sel B hipermutasi somatik di pusat germinal

Kimia darah:

- Kadar Ig serum menurun
- Kadang paraprotein (+)



POLISITEMIA

=eritrositosis= banyak sel darah

Dijumpai pd org tua

Insiden : Pria=Wanita

Ditandai kenaikan Hb, eritrosit, hematokrit

Klasifikasi:

- Polisitemia Vera (spontan, tanpa sebab jelas)

- Polisitemia sekunder/reaktif bila diketahui sebabnya

POLISITEMIA VERA

- : Keadaan yg ditandai me↑ vol eritrosit total yg mengakibatkan pe↑ Hb, Ht, jml eritrosit.
- Disebabkan proliferasi klonal ≥ 1 komponen hematopoietik di sumsum tulang, hati, limpa
- Pe↑ massa eritrosit total krn mutasi somatik JAK-2 (Valin617Phe) atau mutasi pd exon 12 pd kromosom 9p24
- PS dpt mengalami transformasi mjdn mielofibrosis, AML
- Mieloproliferatif disorder
- Mutasi JAK-2 \rightarrow PS, TE, MF
- Pd CML \rightarrow t(9;22) yg mengakibatkan BCR-ABL fusion gene

- Patofisiologi → PS absolut & PS relatif
- PS absolut ← peningkatan masa eritrosit
- PS relatif (= pseudopolisitemia) ← vol total eritrosit N, vol plasma ↓
- PS absolut: PS primer (PS vera), PS sekunder
- PS primer ← gangguan intrinsik prekursor seri eritrosit yg hipersensitif thd Epo
- PS sekunder ← gangguan ekstrinsik prekursor seri eritrosit

PENYEBAB POLISITEMIA

PRIMER

- PS vera
- PS familial & kongenital

SEKUNDER

- $P_{e\uparrow}$ an EPO o/ mekanisme kompensasi (berada di tempat tinggi, peny paru & alveoli hipoventilasi, peny.kardiovaskuler, Afinitas $Hb\uparrow$ terhadap O_2 , Perokok berat
- $P_{e\uparrow}$ an Epo inappopriate (peny.ginjal, leiomioma uteri, hipernefroma, Ca hepatoseluler)

RELATIF

- Stress, perokok
- Dehidrasi
- Kehilangan plasma (luka bakar, enteropati)

PATOGENESIS

- Aktivasi eritropoiesis diperantarai interaksi Epo dg Epo-R
- [EPO-EPoR] → aktivasi JAK-2 → aktifkan jalur tirosin kinase → survival & proliferasi sel.
- Pd PV terjadi mutasi JAK-2 (Val6 17Phe) → fosforilasi, aktivasi jalur STAT, PI3K, ERK/MAPK → transkripsi sinyal ke inti sel → survival & proliferasi sel ↑

JAK = Janus Kinase

STAT = signal transducer and activator of transcription

PI3K = Phosphatidylinositol 3- kinase

ERK/ MAPK = Extracellular signal regulated kinase/ Mitogen activated Protein Kinase

■ Gejala Klinis:

- hipervolemi, hiperviskositas, hipermetabolisme:
 - Kulit merah - sianosis, hiperemi konjungtiva & selaput lendir
 - Pusing, sakit kepala, hipertensi, purpura atau trombosis
 - Gout, ulkus peptikum, pruritus selama peralihan suhu

■ Laboratorium:

1. Hb, Ht, jml eritrosit & total volume eritrosit meningkat
2. Leukositosis dg neutrofilia, basofilia/eosinofilia
3. Trombositosis
4. LED rendah: 0-1 mm/jam
5. SADT: kadang dijumpai gbran leuko-eritroblastosis
6. Sutul: Hiperseluler, eritroid hiperplasi, megakariosit ↑

7. Kimia darah: Asam urat ↑, kapasitas pengikatan B12 meningkat, kadar eritropoetin N/<

▪ Diagnosis banding: Polisitemia sekunder, CML

POLISITEMIA SEKUNDER

Dpt timbul akibat:

1. Meningkatnya eritropoeitin kompensatoris
Hipoksia → prod eritrosit ↑ → Hb?
Dijumpai pd: Tempat tinggal dataran tinggi, perokok, methemoglobinemia
2. Prod eritropoeitin abN, SaO₂ N, hipoksia (-);
Penyakit ginjal (hidronefrosis), Ca hepatoseluler, tumor serebral
3. Relatif: Stress, dehidrasi berat, kehilangan plasma (combustio, enteropati)

TROMBOSITEMIA ESENSIAL

- : Gangguan mieloproliferatif kronik yg ditandai proliferasi klonal megakariosit yg abN → Dalam sumsum tulang terjadi proliferasi megakariosit & prod trombosit berlebihan
- 2 manifestasi klinik utama: perdarahan & trombosis
- Berhbg erat dg polisitemia vera
- Penyebab peningkatan trombosit hrs disingkirkan dahulu.

KRITERIA DIAGNOSIS (WHO, 2008)

- Jumlah Trombosit $\geq 450.000/\mu\text{L}$ secara menetap
- Biopsi sutul: Proliferasi lini megakariositik, peningkatan jumlah megakariosit matur ukuran besar, tak ada pe \uparrow bermakna/ pergeseran ke arah lini granulopoietik/ eritropoietik
- Tak memenuhi kriteria WHO utk polisitemia vera, mielofibrosis primer, CML (BCR-ABL 1 +), MDS
- JAK2 (+) atau penanda klonal lain, atau JAK2 (-) tapi bukti trombositosis reaktif (-).

JAK2: suatu tirosin kinase sitoplasma yang mempunyai peran kunci dalam transduksi sinyal beberapa reseptor faktor pertumbuhan hematopoietik, termasuk EPo, GM-CSF, IL-3, IL-5, TPo, and hormon pertumbuhan.

■ Gambaran Klinis:

- Trombosis (hiperagregasi trombosit)
 - Perdarahan berulang (gangguan fi.Trombosit, konsumsi f.koagulasi, produksi prostasiklin (PGI₂ >> → menekan pelepasan granula trombosit & agregasi)
 - Hepato Splenomegali (hematopoiesis ekstrameduler) → atropi lien (sumbat mikrosirkulasi lien)
 - Anemia def Fe (perdarahn ulang)
-
- Laboratorium: Trombosit besar (DT), abN, fragmen megakariosit (+), tes fungsi trombosit abN

MIELOSKLEROSIS (MIELOFIBROSIS)

- Terjadi proliferasi sel asal hematopoietik yang merata yg mengenai juga lien & hepar
- Terjadi pd usia > 50th
- Gejala Klinis:
 - Awalnya hanya anemia
 - Splenomegali (rasa penuh)
 - Hipermetabolik: BB↓, anoreksia, demam, keringat malam hari
 - Perdarahan, nyeri tulang, Gout (sebag kecil)
- Laboratorium:
 - DT: Anemia NN, polikromasi ↑, retikulositosis, eritrosit muda ↑, Anisositosis Poikilositosis sedang - berat, Σ leukosit N/↑ dg sel muda (+), Σ trombosit N/↓, bentuk besar ab N
 - Sumsum tulang: fragmen hiperseluler-hiposeluler, megakariosit ↑, btk abN, lanjut: sutul fibrotik, retikulum >>

LIMFOMA MALIGNA

Sekelompok penyakit yang disebabkan oleh limfosit ganas yg menumpuk di kelenjar limfe & sebabkan gambaran klinis khas berupa limfadenopati.

Kadang limfosit ganas masuk ke dlm darah (fase leukemik) atau menginfiltrasi organ2 di luar jaringan limfoid

Klasifikasi:

Berdasar pd keberadaan histologis sel Reed Sternberg*

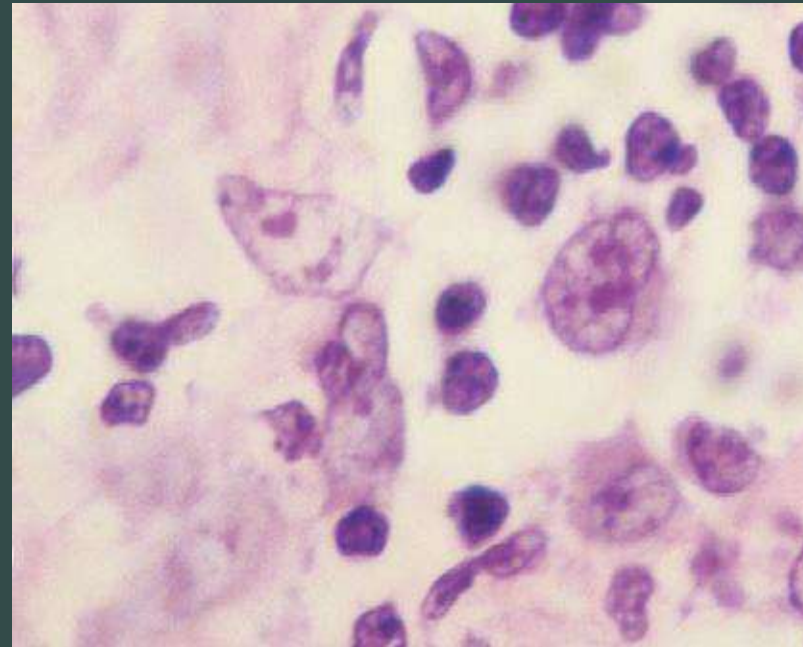
- Limfoma Maligna Hodgkin*
- Limfoma Maligna Non Hodgkin

LIMFOMA MALIGNA HODGKIN

- Semua usia
- Insiden puncak: dewasa muda
- Predominasi pria (pria : wanita = 2 : 1)
- Gambaran Klinis
 - Pembesaran KGB superfisial, nyeri (-), asimetris, padat, kenyal (KGB servikal paling banyak)
 - Splenomegali ringan (50%), hepatomegali (\pm)
 - Keterlibatan mediastinum (10%)
 - Komplikasi tahap lanjut (10%) pd kulit, sal cerna, sutul, tulang, paru, chorda spinalis, otak
 - Gejala konstitusional: \downarrow BB, keringat berlebihan, malaise, lemah otot, anoreksia, kakeksia,

Gambaran Laboratorium:

- Anemia NN
- Leukositosis (neutrofilia)
- Eosinofilia (sering)
- Lanjut: Limfopenia → imunitas seluler ↓
- Σ trombosit N/↑ → ↓
- Sel Reed Sternberg
- LED & CRP ↑
- LDH ↑
- Hati terlibat: SGOT & SGPT↑



LIMFOMA MALIGNA NON HODGKIN

Sekelompok besar tumor limfoid klonal, 85% berasal dr sel B, 15% dari sel T atau NK

Gambaran Klinis:

- Lebih bervariasi drpd Limfoma Hodgkin
- Ditandai oleh pola penyebaran irreguler, banyak ekstranodus
- Pembesaran KGB superfisial, asimetris, nyeri (-)
- Gejala konstitusional lebih jarang
- Gangguan orofaring
- Hati & limpa sering membesar
- Kulit, otak, testis, tiroid sering terlibat

Gambaran laboratorium:

- Anemia NN, bisa juga AIHA
- Lanjut → sutul terlibat: Neutropenia, trombositopenia, leukoeritroblastik
- Sel-sel limfoma dg kelainan inti bervariasi
- Biopsi sutul
- Kimia darah: LDH ↑ (petanda prognostik; proliferasi), asam urat serum ↑
- Kromosom: t(8;14): limfoma Burkitt, t(14;18): limfoma folikuler, t(11;14): limfoma sel selubung, t(2;5): limfoma sel besar anaplastik
- Petanda imunologik (CD)

MULTIPEL MIELOMA

- : Keganasan sel B atau sel plasma yang ditandai akumulasi sel B atau sel plasma dlm sumbu yg mampu mensintesis Ig monoklonal.
- Proliferasi neoplastik sel plasma sumbu yg dicirikan adanya lesi litik tulang, penimbunan sel plasma dlm sumbu & adanya protein monoklonal dlm serum & urin
- Biologi abN → gangguan differensiasi & apoptosis serta gangguan dlm kontrol pertumbuhan.
- Mengekspresikan CD 38, CD 56, CD 138, CD 20 (20%) → sel plasma imatur yg berdifferensiasi tak lengkap.
- Sel2 plasma penderita MM mengekspresikan & mensekresi VEGF. Ekspresi VEGF ditingkatkan mll perlekatan pd stroma sumbu

Sitokin berperan penting:

- IL-6 : faktor pertumbuhan potensial mieloma.
- IL-6 meningkatkan survival sel mieloma (hambat apoptosis & tingkatkan resorpsi tulang)
- Sel mieloma mampu menghindar dr sistem imun dg cara mencegah respons imun anti tumor dari sel Th1 & Th2
- Penentuan kadar IL-6 bermanfaat utk menentukan progresivitas penyakit
- Lesi osteolitik oleh krn OAF, TNF, IL-1 yg disekresi sel mieloma.

- Pd daerah akumulasi sel plasma dlm sutul diaktifkan osteoklast → resorpsi tulang.
- Destruksi tulang → hiperkalsemia, namun [ALP] N ~ osteoblast
- Hiperkalsemia, infeksi (Ig ↓), hiperurisemia, pengendapan amyloid → gagal ginjal
- 80% penderita → paraprotein dlm serum (IgG atau IgA)
- Sel mieloma jg memproduksi free light chain yg diekskresikan via urin (protein Bence Jones)
- Protein Bence Jones merusak tubuli ginjal → gagal ginjal
- 10% : amyloidosis
- [paraprotein] >>> → hiperviskositas → sakit kepala, gangguan penglihatan

KRITERIA DIAGNOSIS

(The International Myeloma Working, 2003)

* MM simptomatik:

1. Sel plasma klonal > 10% dlm sumbu tulang
2. Protein monoklonal (paraprotein) dlm serum/ urin
3. Ada bukti kerusakan organ (ROTI, related organ or tissue impairment):
 - Hiperkalsemia
 - Insufisiensi ginjal
 - Anemia

- Lesi litik tulang/ osteoporosis dg fraktur kompresi
- Infeksi berat
- Amiloidosis
- Sindroma hiperviskositas

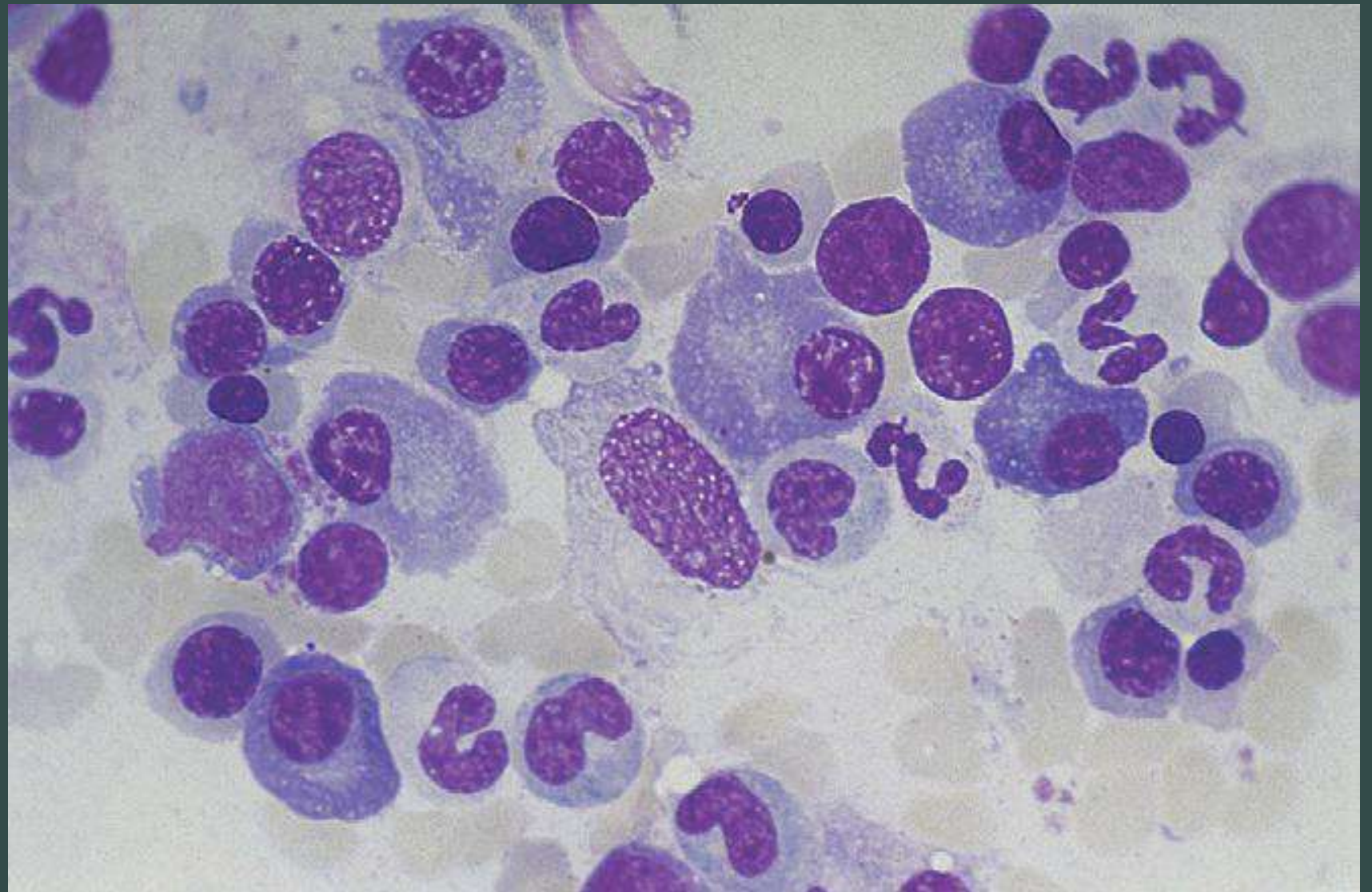
* MM asimptomatik:

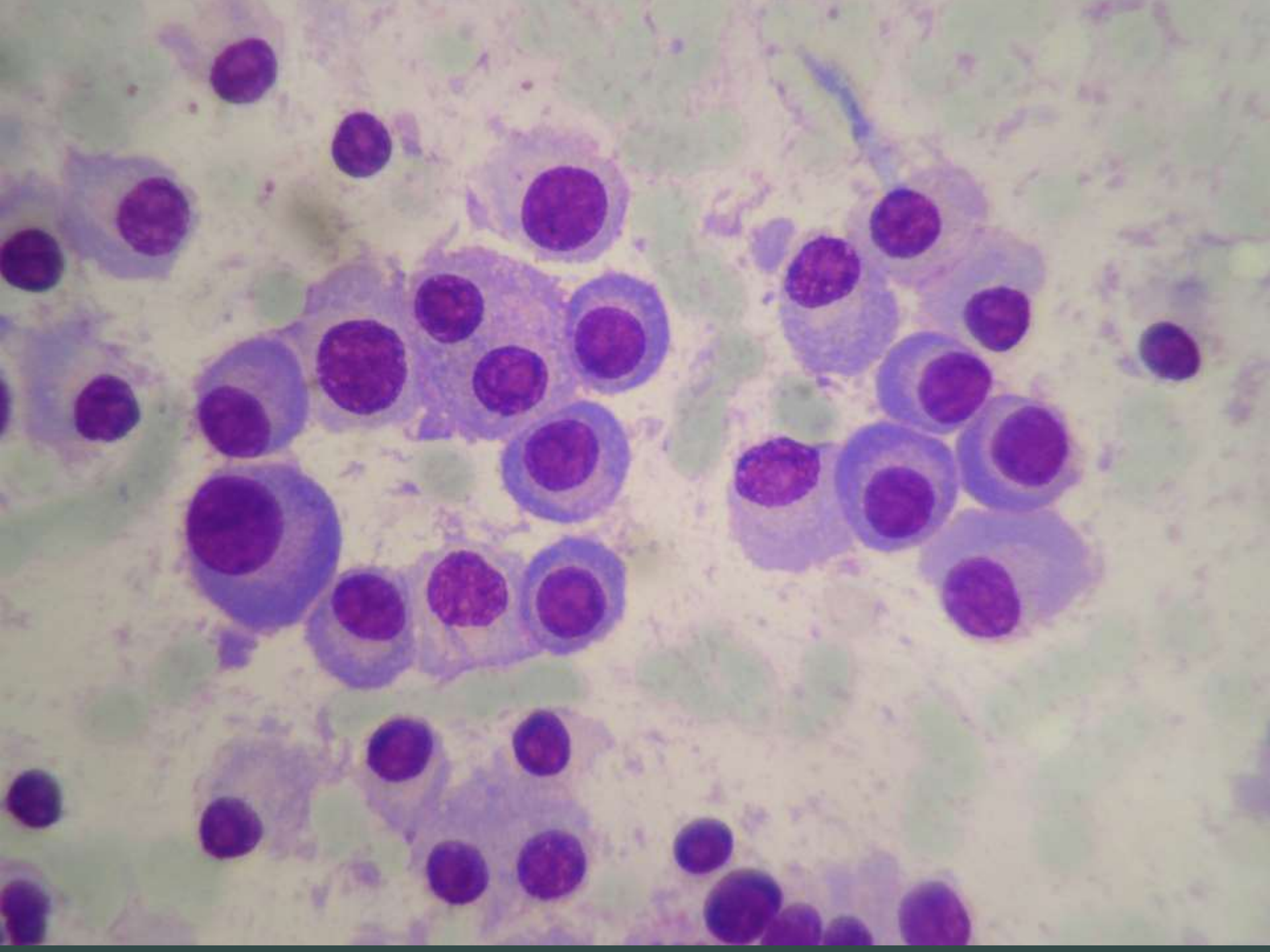
1. Paraprotein serum > 30g/dL &/
2. Sel Plasma klonal > 10% (sutul) &
3. Tak ada kelainan/ kerusakan organ (ROTI)

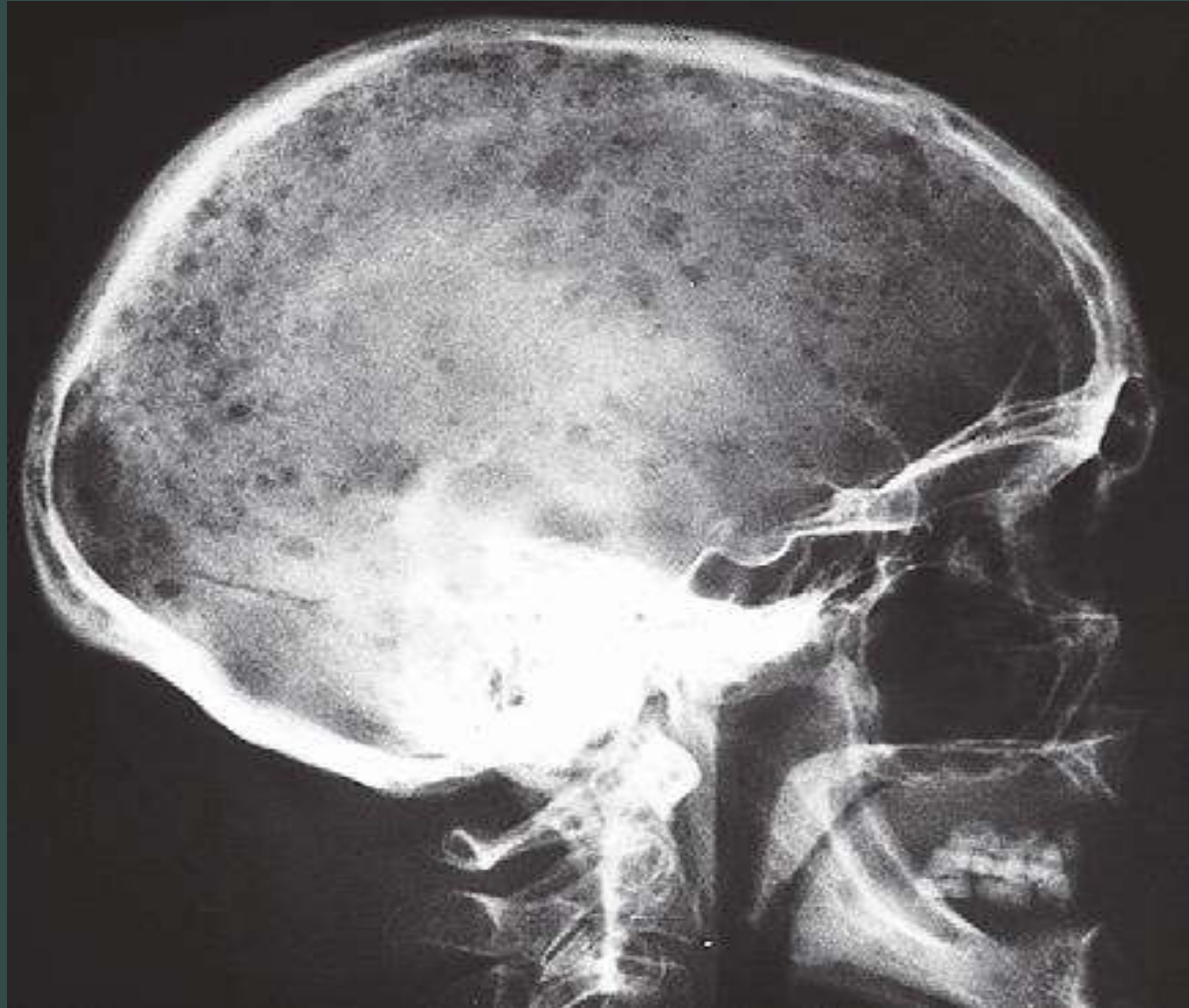
LABORATORIUM:

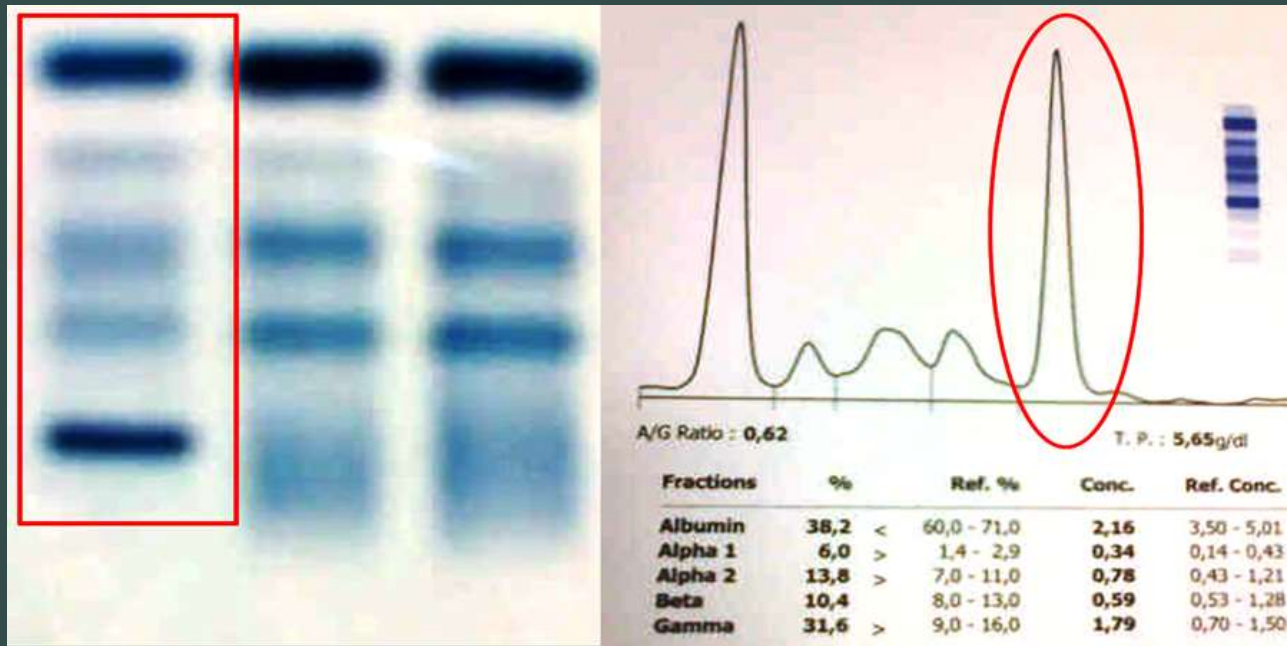
- Anemia NN/ makrositik
- Rouleaux
- Lanjut: neutropenia, trombositopenia, sel plasma (+)
- LED ↑, SPE: M-spike (γ globulin >>)
- Hiperkalsemi, alkali fosfatase ↑ (post fraktur)
- Ureum, kreatinin ↑ (deposit prot BJ berat, hiperCa, as urat, pielonefritis)
- Lanjut → Albumin <<
- Indikator prognostik:
 - ✓ β_2 mikroglobulin (< 4mg/L → baik) → protein rantai ringan, survival marker
 - ✓ IL-6 & sIL-6R → buruk

- Sel mieloma memproduksi Ig abN yang disebut protein monoklonal (semua protein yg dihasilkan punya identitas & fungsi yg sama)
- Pada keadaan normal, Ig bersifat poliklonal & mewakili gabungan keluaran berjuta2 sel plasma yg berbeda
- Protein monoklonal/ paraprotein → sintesis Ig dari 1 klon sel plasma









SINDROMA MIELODISPLASIA (MDS)

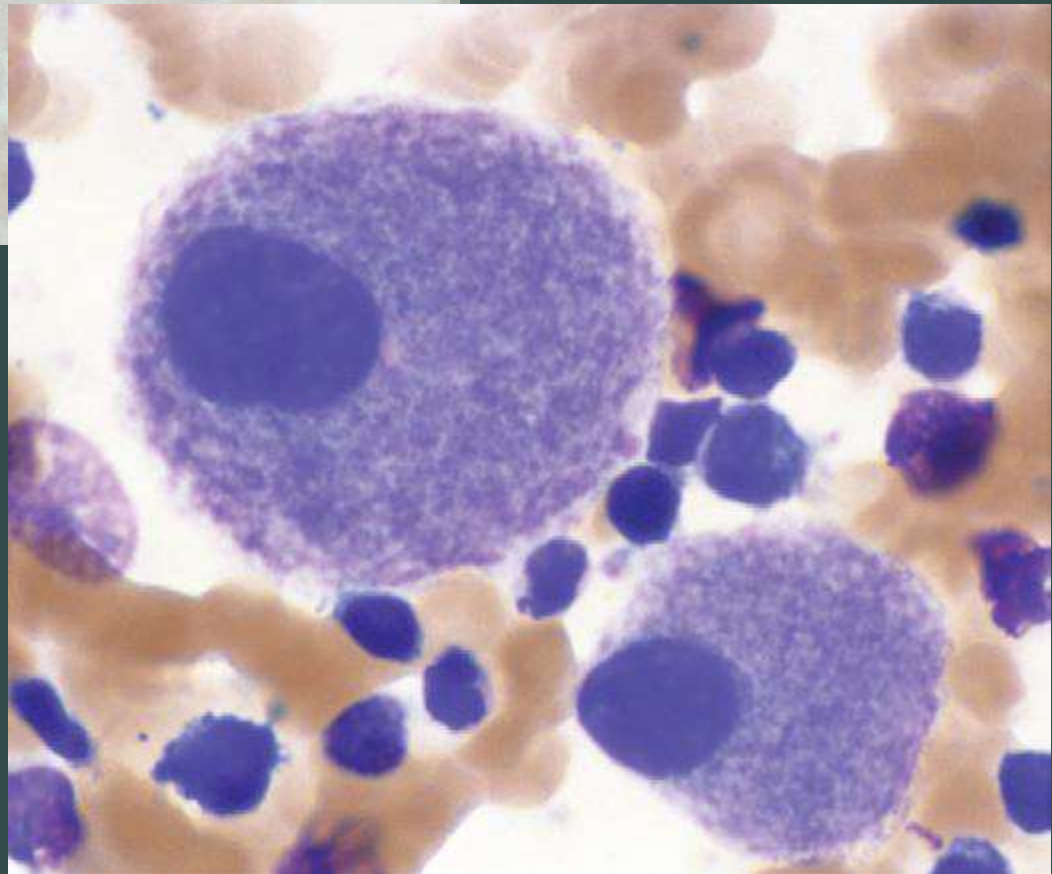
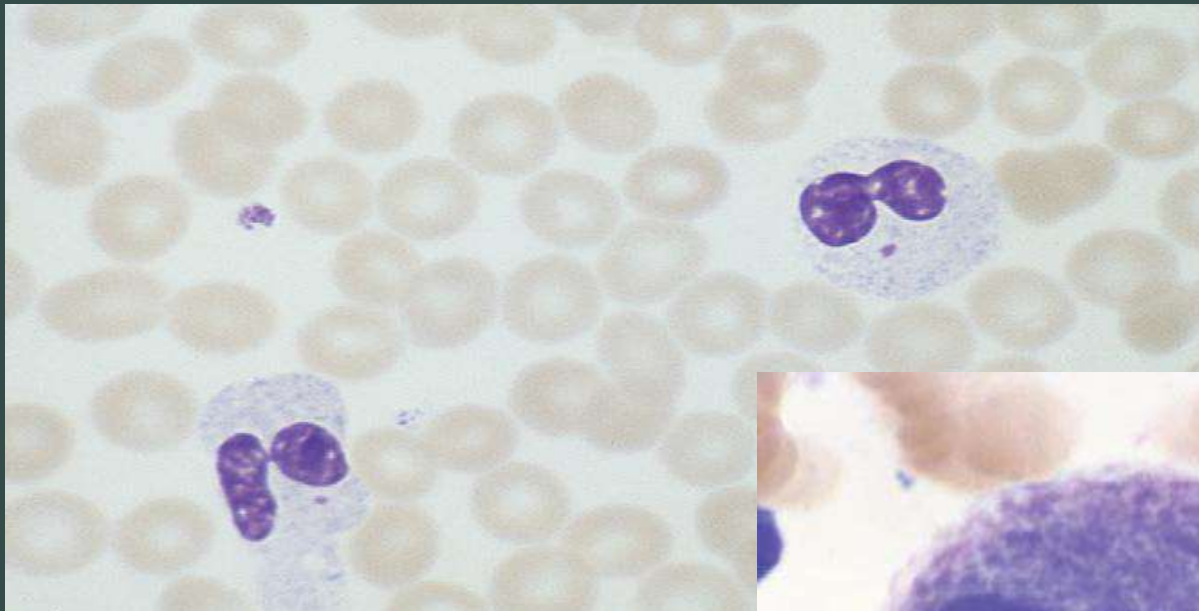
- Sekelompok penyakit klonal sel punca hematopoietik yg ditandai peningkatan kegagalan sutul disertai kelainan kuantitatif dan kualitatif sel darah perifer
- Tanda utama: Proliferasi & Apoptosis simultan sel hemopoietik (hematopoiesis inefektif) yang menyebabkan paradoks hiperselularitas sutul tapi pansitopenia di DT
- Terdpt kecenderungan perkembangan ke arah AML.

■ Klasifikasi:

→ hitung sel darah, gambaran morfologis, jml sel blas (DT & sutul), sitogenetika

Prinsip:

1. Displasia dapat bermanifestasi hanya pada 1 lini atau pd 2 atau lebih lini mieloid
2. Displasia eritroid dapat disertai cincin sideroblas
3. Jika jml sel blast meningkat dlm darah/ sutul → dx: anemia refrakter dg kelebihan blas
4. Sindrom 5q memiliki klasifikasi sendiri. Gen yg terdelesi adalah RPS14, menyandi suatu protein ribosom.





Terimakasih