



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

TROMBOSITOSIS ESENSIAL: MENGENALI AWITAN HINGGA PROGNOSIS

I Wayan Mustika Maha Putra*¹, Ni Komang Ayu Trisnayanti Yasa ¹, Devi Rahmadhona²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staf Pengajar Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
mustikamp01@gmail.com

Abstrak

Penyakit neoplasma myeloid merupakan suatu keadaan dimana sel myeloid dapat mengalami proliferasi klonal secara berlebihan. Salah satu klasifikasi dari penyakit tersebut adalah trombositosis esensial. Trombositosis Esensial (TE) adalah penyakit mieloproliferatif dengan ciri proliferasi berlebih pada megakariosit sehingga jumlah trombosit di dalam darah melebihi batas normal. TE dapat timbul akibat adanya mutasi dari beberapa gen yaitu gen JAK2, CALR atau MPL. Diagnosis penyakit TE ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium. Penyakit TE dapat ditangani dengan beberapa terapi diantaranya mielosupresi, antiplatelet, platelet-pheresis/thrombocytapheresis, dan inhibitor JAK. Ditinjau dari perjalanan penyakitnya, TE biasanya bersifat stabil selama 10-20 tahun atau lebih. Setelah bertahun-tahun penyakit ini dapat bertransformasi menjadi myelofibrosis maupun penyakit berbahaya lainnya jika tidak ditangani dengan baik.

Kata Kunci: neoplasma, mieloproliferatif, trombositosis esensial

PENDAHULUAN

Sel punca mieloid merupakan sel yang akan bediferensiasi menjadi eritroid, megakariotik, granulositik atau monositik. Pada keadaan tertentu sel mieloid ini dapat mengalami proliferasi klonal yang mampu menyebabkan penyakit neoplasma myeloid. Penyakit neoplasma myeloid dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis, yakni acute myeloid leukemia (AML), penyakit mieloproliferatif, dan sindrom mielodisplastik 1. Sama halnya dengan neoplasma myeloid, jenis kedua dari penyakit ini yakni penyakit mieloproliferatif diklasifikasikan kembali menjadi 2 jenis yaitu penyakit mieloproliferatif dengan sifat maligna yang jelas dan keganasan mieloproliferatif non leukemik 2.

Keganasan mieloproliferatif non leukemik merupakan suatu penyakit yang timbul karena adanya mutasi pada beberapa gen yang mengkode protein kinase yaitu Janus-associated kinase 2 (JAK2), MPL (reseptor untuk trombopoietin), atau karlretikulin (CARL). Penyakit pada golongan ini memiliki sifat yang khas yaitu terjadi proliferasi berlebihan pada megakariosit dan jaringan hemopoetik ekstra

modular sehingga nantinya dapat menimbulkan splenomegali. Salah satu contoh penyakit dalam golongan ini adalah trombositosis atau trombositemia esensial 2.

DEFINISI

Trombositosis Esensial (TE) atau trombositemia primer merupakan salah satu dari kelompok penyakit mieloproliferatif dengan ciri proliferasi berlebih pada megakariosit sehingga jumlah trombosit di dalam darah melebihi batas normal. TE sering ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan hematologi pada penderita yang asimtomatis, gangguan ini bersifat permanen dan terjadi peningkatan jumlah trombosit secara perlahan hingga mencapai $> 450 \times 10^9/L$ 2,3.

EPIDEMIOLOGI

Pada saat ini TE menjadi salah satu jenis neoplasma mieloproliferatif yang paling umum ditemui. Data terbaru menunjukkan bahwa 1



hingga 2,5 penduduk per 100.000 penduduk terindikasi TE setiap tahunnya 4,5. Prevalensi kasus ini mencapai 38 hingga 57 per 100.000 pada rentang tahun 2008 hingga 2010 dengan perbandingan pria dan perempuan 39 : 61. Kasus TE juga diketahui meningkat seiring bertambahnya usia dimana diperkirakan resiko penyakit TE 60 kali lebih besar terjadi pada orang dewasa dibandingkan dengan anak-anak dengan usia puncak 50-60 tahun 6.

ETIOLOGI

Faktor risiko rendah yang berhubungan dengan TE adalah paparan terhadap radiasi sinar radon dan gamma, batu vulkanik, petani, pekerjaan yang berhubungan dengan listrik dan pembuatan sepatu, serta cat rambut dalam waktu lama 8. Penelitian terbaru menemukan bahwa etiologi dari TE adalah mutasi dari beberapa gen yaitu gen JAK2, CALR atau MPL. Ketiga gen ini dikenal sebagai mutase diver karena berperan dalam pengembangan neoplasma mieloproliferatif 7. Frekuensi mutasi di masing-masing gen tersebut pada pasien TE menunjukkan variasi yang cukup signifikan, dimana mutasi pada gen JAK2 (V617F) sebanyak 50-60%, CALR sebanyak 20-30%, dan MPL sebanyak 3-4%. Namun, hingga saat ini belum dapat di jelaskan secara rinci alasan seseorang bisa mengalami mutasi pada gen-gen tersebut 2,3,7.

PATOFISIOLOGI

Trombopoiesis bergantung pada kadar trombopoietin (Tpo) dan reseptornya (Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogen/MPL). Progenitor megakariosit juga membutuhkan interleukin-3 (IL-3) dan stem cell factor untuk optimalisasi proliferasi selain trombopoietin. Perkembangan megakariosit selanjutnya juga dibantu oleh chemokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), namun maturasi dan diferensiasinya membutuhkan trombopoietin 8,9.

Tpo diproduksi di hati dan ginjal, yang berperan meningkatkan proliferasi dari sel target dan meningkatkan reaktivitas produk akhirnya, yaitu trombosit. Tpo juga meningkatkan survival dari multipotent hematopoietic stem cell. Kadar

Tpo bebas di sirkulasi normalnya diatur oleh pengikatannya dengan reseptor pada permukaan trombosit dan megakariosit. Jumlah trombosit yang menurun mengakibatkan peningkatan jumlah Tpo bebas untuk meningkatkan diferensiasi dan proliferasi megakariosit sehingga terjadi pemulihan jumlah trombosit, sebaliknya peningkatan jumlah trombosit mengakibatkan penurunan jumlah Tpo bebas disirkulasi 8.

Gangguan pengikatan trombopoietin terhadap MPL di megakariosit mengakibatkan peningkatan kadar Tpo bebas di plasma. Hal ini mengakibatkan megakariosit menjadi hipersensitif terhadap aksi trombopoietin walaupun MPL berkurang yang akhirnya menyebabkan peningkatan megakariositopoiesis dan produksi trombosit 8,9.

Mutasi somatik tunggal protein kinase JAK2 berperan dalam sinyal yang dibutuhkan untuk hematopoiesis, termasuk produksi interleukin (IL)-3, eritropoietin, granulocyte – colony stimulating factor, dan trombopoietin. Mutasi titik V617F pada gen JAK2 (JAK2V617F) mengakibatkan aktivasi tirosin kinase dalam JAK2 8,9.

Mutasi yang juga berhubungan dengan TE yaitu mutasi MPL W515L/K yang merupakan mutasi pada MPL pada ekson 10. MPL terletak pada kromosom 1p34 dan mengkode reseptor trombopoietin. Ekspresi gen tersebut menghasilkan proliferasi sel-sel hematopoietik dan berakhir pada aktivasi sinyal JAK 8,9.

Selain mutasi gen JAK2 V617F dan MPL, terdapat juga mutasi gen CALR yang berperan dalam proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis. Mutasi pada gen ini sering diakibatkan karena penyisipan atau penghapusan yang melibatkan ekson 9 gen, menghasilkan perubahan frame ke pembacaan alternatif yang unik itu menghasilkan urutan peptida C-terminus baru yang kaya akan muatan positif. Selain itu, protein yang bermutasi tidak memiliki sinyal KDEL, yang mengarah ke dislokasi parsial CALR dari retikulum endoplasma. Mutasi pada gen CALR mengakibatkan



pendorongan fenotipik dalam pathogenesis MPNs (Mieloproliferatif Neoplasma) 8,9.

TE juga diduga berasal dari abnormalitas sel hematopoietik multipotensial, tetapi perubahan fenotipik dominan terjadi hanya pada jalur megakariosit dan trombosit. Mekanisme terjadinya hal tersebut kemungkinan disebabkan karena perbedaan respon klon hematopoietik abnormal terhadap faktor-faktor regulator yang cenderung berdiferensiasi menjadi jalur megakariosit-trombosit dan kemungkinan disebabkan juga terjadinya mutasi pada sel multipotensial tertentu yang hanya dapat berdiferensiasi terbatas terutama menjadi trombosit 8,9.

Peristiwa patofisiologi yang dapat timbul pada pasien TE, yaitu 8,9 :

1. Perubahan endovaskular pada pasien dengan erythromelalgia meliputi penebalan dinding vaskular disertai penyempitan lumen vaskular yang disebabkan oleh proliferasi otot polos
2. Perubahan struktur dan fungsi trombosit,
3. Terdapat hubungan terbalik antara peningkatan jumlah trombosit dengan kadar faktor von Willebrand multimer.

GAMBARAN KLINIS

Sekitar 33% pasien TE bersifat asimtomatik dan biasanya merupakan temuan insidental pada pemeriksaan darah rutin. Sedangkan sisanya datang dengan keluhan yang bervariasi. Lesi oklusi merupakan gambaran klinis utama pada TE yang dimulai dari keadaan iskemia transient pada retina, susunan saraf pusat, angina pectoris, infark miokard akut, stroke, dan deep vein thrombosis (DVT) 10.

Gejala klinis utama dari lesi oklusi pada TE meliputi eritromelalgia dan thrombosis mikrosirkulasi. Eritromelalgia menjadi salah satu tanda patognomonis dari TE yang dimulai dengan acroparesthesia atau rasa gatal pada kaki disertai sensasi nyeri/terbakar serta kemerahan dan bengkakan akibat exercise/panas berlebih. Temuan lainnya yakni trombosis mikrosirkulasi

berupa lesi pada arteri dan arteriol menghasilkan gejala iskemik transient dengan gangguan visus, claudicatio intermittens, dan infark pada jari (karena oklusi hanya terjadi pada mikrovaskular maka denyut nadi masih dapat teraba saat dilakukan palpasi) 10.

Selain gambaran klinis lesi oklusi, TE juga dapat menimbulkan gambaran klinis berupa thrombohemorrhagica. Gumpalan darah yang berkembang pada TE dapat menghabiskan trombosit pada tubuh. Hal ini menandakan bahwa tidak cukup trombosit yang tersisa di aliran darah untuk menutup luka atau kerusakan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi perdarahan II. Perdarahan yang muncul biasanya bersifat ringan berupa ekimosis superficial terutama pada ekstremitas, perdarahan spontan epitelial, gingiva, maupun perdarahan ringan pada gastrointestinal dan gastrourinarius 10.

DIAGNOSIS

Diagnosis TE ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang 8,9.

A. Anamnesis

Gejala TE bervariasi mulai dari asimtomatis hingga simtomatis. Pada pasien simtomatis gejala berkaitan dengan trombosis di pembuluh darah dan perdarahan. Penderita TE juga dapat mengalami gejala lain seperti nyeri kepala, tinnitus, parestesi ekstremitas, TIA, disartria, hemiparesis motorik, skotoma, vertigo, pingsan, kejang, nyeri pada ujung jari dan erythromelalgia klasik yang menyebabkan acrocyanosis dan gangrene.

B. Pemeriksaan Fisik

Penderita TE dapat mengalami episode perdarahan dan trombosis. Perdarahan terutama terjadi pada traktus gastrointestinal atau kulit namun bisa juga terjadi pada mata, traktus urinarius, gusi, soket gigi (setelah ekstraksi gigi). Trombosis dapat terjadi di vena dan arteri pada pembuluh darah besar ataupun pembuluh darah kecil. Pada pemeriksaan

fisis juga dapat ditemukan erythromelalgia di ujung jari, splenomegali, dan Hepatomegali.

C. Pemeriksaan Laboratorium

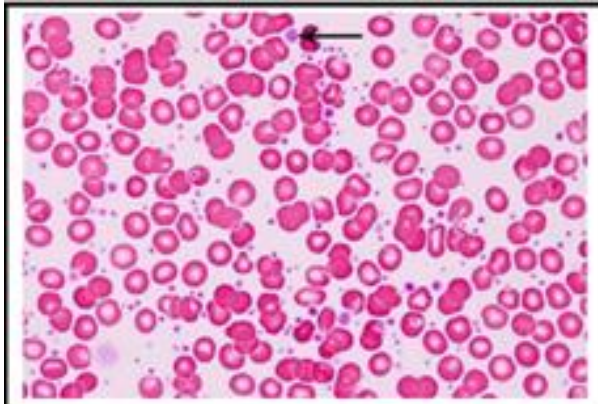
1. Pemeriksaan Darah Rutin

Jumlah trombosit sering $> 450 \times 10^9/L$, leukositosis ($< 20.000/\mu L$, jarang di atas $30.000/\mu L$), eosinophilia ringan ($> 400/mm^3$) dan basofilia ringan ($> 100/mm^3$) ditemukan lebih dari sepertiga pasien.

2. Pemeriksaan Hemostasis

Waktu perdarahan memanjang pada 10-20% pasien TE dan kadar Von Willebrand factor dalam batas normal.

3. Apusan darah tepi menunjukkan anisositosis trombosit dengan fragmen megakariosit. Auto infarction dari spleen menyebabkan perubahan di eritrosit berupa sel target dan Howell-Jolly Bodies.



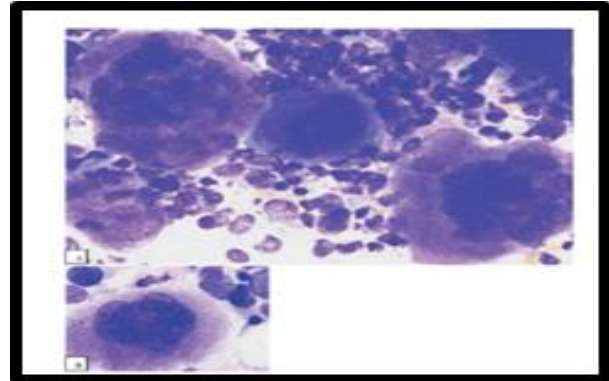
Gambar 1. Gambaran darah tepi TE

Sumber: Thrombocytosis and Essential Thrombocythemia Wintrobe's Clinical Hematology.

4. Neutrophile Alkaline Phosphatase (ALP) score dapat normal atau meningkat.

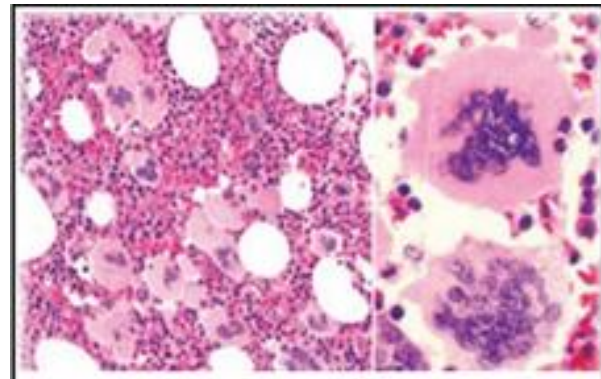
5. Aspirasi sumsum tulang menunjukkan gambaran hiperselular dengan peningkatan jumlah megakariosit (bentuk agregasi). Megakariosit membesar dengan inti hiperlobulata dan cenderung membentuk klaster sepanjang sinus

merupakan ciri khas TE. Biopsi sumsum tulang menunjukkan peningkatan retikulin, tanpa disertai fibrosis oleh jaringan kolagen.



Gambar 2. (A) Megakariosit matur besar dengan hiperlobulasi pada TE; (B) Megakariosit matur normal

Sumber: Wintrobe's Clinical Hematology.



Gambar 3. Gambaran Biopsi Sumsum Tulang TE

Sumber: Thrombocytosis and Essential Thrombocythemia Wintrobe's Clinical Hematology.

6. Pemeriksaan agregasi trombosit menunjukkan adanya gangguan fungsi trombosit, dapat membantu untuk membedakan trombostosis esensial dengan trombositosis reaktif.

7. Pemeriksaan kimia darah

Asam urat serum dapat meningkat. Terjadi peningkatan palsu kadar kalium dan fosfor serum sedangkan kadar feritin serum normal.



8. Pemeriksaan imunologi Kadar CRP normal sedangkan kadar trombopoietin dapat normal atau meningkat.

9. Pemeriksaan molecular

Tidak ditemukan kromosom Philadelphia atau gen BCR-ABL. Mutasi JAK2V617F dapat ditemukan pada 50% pasien sedangkan mutasi MPL ditemukan pada 4% pasien.

DIAGNOSIS BANDING

Terdapat beberapa diagnosis banding dari TE. Hal pertama yang harus dievaluasi yakni mengeksklusi peningkatan jumlah trombosit ($>450.000/mm^3$) karena trombositosis reaktif. Selanjutnya harus dibedakan antara TE dengan penyakit mieloproliferatif lainnya seperti polisitemia vera dan mielofibrosis idiopatik II.

KOMPLIKASI

Penyebab mortalitas dan morbiditas yang paling umum pada pasien dengan TE adalah trombotik. Trombosis terjadi sebanyak 20% dan diikuti oleh perdarahan dengan angka 10%, serta perkiraan risiko konversi kurang dari 1%. Trombosis adalah pembentukan gumpalan di pembuluh darah. Hal ini terjadi pada pembuluh serebral, koroner, hati. Ketika terjadi di pembuluh otak akan menyebabkan stroke, jika terjadi di arteri koroner dapat menimbulkan sindrom koroner akut, dan jika terjadi di pembuluh darah hati dapat menyebabkan sindrom Budd-Chiari. Pasien yang lebih tua dari 60 dengan riwayat trombotik dilaporkan berisiko tinggi mengalami trombotik II. TE juga berhubungan dengan komplikasi kehamilan mencakup eklampsia, retardasi pertumbuhan intrauterine, dan solusio plasenta 3,12.

PENATALAKSANAAN

Prinsip terapi TE adalah mengendalikan jumlah trombosit sehingga dapat menurunkan risiko thrombosis dan perdarahan. Terapi definitif dimulai jika jumlah trombosit $>1000 \times 10^9/L$ dan

timbul komplikasi trombotik/perdarahan. Terapi definitif mencakup 8,9 :

1. Mielosupresi menggunakan hydroxyurea, anagrelide, atau interferon- α untuk menurunkan jumlah trombosit.

2. Terapi antiplatelet misalnya aspirin, dipyridamole, ticlopidine. Aspirin digunakan secara umum untuk menurunkan risiko trombotik dan merupakan terapi pilihan pada pasien yang berumur kurang dari 60 tahun tanpa riwayat trombotik atau perdarahan dengan jumlah trombosit $< 1000 \times 10^9/L$. Terapi antiplatelet meningkatkan risiko perdarahan jika digunakan bersama-sama terapi mielosupresi.

3. Platelet-pheresis/thrombocytapheresis diindikasikan untuk pasien dengan masalah hemostasis yang mengancam jiwa, berguna untuk terapi jangka pendek.

4. Inhibitor JAK saat ini dipertimbangkan sebagai terapi untuk gangguan mieloproliferatif dan sejumlah obat anti-JAK2 sudah masuk fase clinical trial, misalnya JAK2 selective ATP-mimetics (TG101209, TG101348, INCB018424, XL019) dan yang bekerja pada target yang lain namun berpotensi sebagai inhibitor JAK2 misalnya inhibitor histone deacetylase ITF2357.

PROGNOSIS

TE adalah penyakit indolen dengan prognosis yang baik bergantung pada usia dan riwayat kejadian trombotik serta perdarahan. Penyakit TE umumnya dapat stabil selama 10-20 tahun pada penderita tanpa komplikasi atau lebih pada penderita dengan komplikasi. Setelah bertahun-tahun penyakit ini dapat bertransformasi menjadi penyakit mielofibrosis, tetapi risiko transformasi menjadi LMA relatif lebih rendah (kurang dari 5%) 2. Harapan hidup yang dilaporkan dari pasien dengan TE adalah setinggi 33 tahun pada pasien yang lebih muda dari 60 tahun. Sebagian besar pasien meninggal karena trombotik komplikasi II.



KESIMPULAN

Tombositosis Esensial (TE) merupakan salah satu penyakit mieloproliferatif dengan ciri proliferasi megakariosit berlebihan yang mengakibatkan peningkatan jumlah trombosit di darah. Insiden TE diperkirakan 1-2,5 per 100.000 penduduk per tahun dengan usia puncak kejadian 50 - 60 tahun. Etiologi dari TE belum diketahui secara jelas namun hingga saat ini diperkirakan karena adanya gangguan pengikatan trombopoietin terhadap reseptor trombopoietin (MPL) serta mutasi dari gen JAK2V617F, CALR, dan MPL.

Penderita TE sebagian besar asimtomatis dan hanya terdeteksi saat melakukan pemeriksaan rutin. Gejala yang timbul berkaitan dengan adanya trombotik dan perdarahan. Penegakan diagnosis dari TE harus dilakukan dengan cermat mengikuti kriteria WHO (2008) atau kriteria BCSH tahun 2010. TE didiagnosis banding dengan trombotik reaktif dan jenis penyakit mieloproliferatif lainnya. Prinsip terapinya sendiri adalah mengendalikan jumlah trombosit dengan pilihan hydroxyurea sebagai lini pertama. Jumlah trombosit yang tinggi dapat menyebabkan komplikasi berupa stasis intravaskular dan trombotik namun pada beberapa pasien dapat terjadi perdarahan. Perjalanan penyakit umumnya stabil selama 10-20 tahun atau lebih.

DAFTAR PUSTAKA

- 1.Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.438-442.
- 2.Hoffbrand AV, Moss PA. Kapita Selektta HEMATOLOGI Edisi 7. In: Hartono H, Lestari WA, Alihbahasa. Suyono J, et al. editor. New York: ChurChill Living Stone, 2017.
- 3.Tefferi A et al. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal. 2018. 8:2.
- 4.Harrison C, Okoli S. Emerging Treatments for Essential Thrombocythemia. Journal of Blood Medicine. 2011;2:151-159.
- 5.Meier B, Burton JH. Myeloproliferative Disorders. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Dec;31(6):1029-1044. [PubMed]
- 6.Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014 Mar;55(3):595-600. [PubMed]
- 7.Gohari P, Ashrobi D. Essential Thrombocytosis (Essensial Thrombocythemia, ET). [Online]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/>
- 8.Rodgers GM, Means RT. Thrombocytosis and Essential Thrombocythemia. In:Greer JP, Arber DA, Glader B, et al.

- Wintrobe's Clinical Hematology 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins. New York. 2013: 2593-2602.
- 9.Harrison C, Okoli S. Emerging Treatments for Essential Thrombocythemia. Journal of Blood Medicine. 2011;2:151-159.
 - 10.Setiati S., Alwi I., Sudoyo AW., Simadibrata M., Setiyohadi B., Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 420-6
 - 11.Buku Ajar Penyakit Dalam Edisi VI. Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
 - 12.National Heart, Lung, and Blood Institute. Thrombocythemia and Thrombocytosis. [Online]. 2017. Available from : <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/thrombocythemia-and-thrombocytosis>.
 - 13.Ashorob D, Pouyan G. Essential Thrombocytosis (Essensial Thrombocythemia, ET). New York: StatPearls Publishing LCC. 2019 Mei 2. 1.