

Histiositosis Sel Langerhans

(*Langerhans Cell Histiocytosis*)

Dhelya Widasmara, Hans Lumintang

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo
Surabaya*

ABSTRAK

Latar Belakang: Histiositosis Sel Langerhans (HSL) merupakan penyakit yang ditandai dengan infiltrasi sel Langerhans ke berbagai organ tubuh, sangat jarang didapat dengan insidensi tahunan diperkirakan 2,0–4,5 per sejuta di seluruh dunia. **Tujuan:** Laporan kasus ini diharapkan mampu memberikan wacana tentang bermacam manifestasi klinis serta manajemen penatalaksanaan HSL. **Kasus:** Bayi perempuan dengan penyakit berat ditandai lesi erosi dan krusta konfluen serta ekstensif, hepatosplenomegali serta Limfadenopati prominen servikalis dan retroaurikularis. Diagnosis HSL multisistem ditegakkan secara klinis, laboratoris dan histopatologis. **Penatalaksanaan:** Prednison 10 mg/oral 2× sehari diikuti vinblastine 5 mg intravena memberikan perbaikan pada lesi kulit. Manifestasi klinis HSL sangat bervariasi dan hampir semua organ tubuh dapat terkena. Prognosis dan terapi tergantung dari keterlibatan sistem organ. HSL multisistem atau ekstensif seperti pada kasus ini dapat diberikan kemoterapi meskipun penatalaksanaannya masih kontroversial. **Kesimpulan:** Penatalaksanaan HSL multisistem masih kontroversial dan memiliki prognosis buruk dengan angka mortalitas berkisar 70–75%. Terapi sesuai protokol HSL menggunakan prednison dan vinblastin, mampu memberikan angka *survival rate* mencapai 100% dan 65–80% bebas rekurensi HSL, jika pasien menunjukkan respons baik terhadap pemberian terapi.

Kata kunci: Histiositosis Sel Langerhans

ABSTRACT

Background: Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) a disorder characterized by infiltration of Langerhans cells into various organ of the body, is very rare and estimated at 2.0–4.5/100 million worldwide. **Purpose:** To give awareness regarding various clinical manifestation and management therapy of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). **Case:** A one day old female baby presented with a severe disease with extensive confluent erosive and crusted lesion, hepatosplenomegaly, prominent cervical and retroauricular lymphadenopathy. Diagnosis of multisystem or extensive LCH was established by clinical appearance, laboratory and histopathology examination. **Case management:** Prednison 10 mg orally twice a day followed by vinblastine 5 mg intravenously made improvement on patients cutaneous lesion. The clinical presentation of LCH highly variabel. Almost every organ of the body can be affected. Prognosis and treatment depend on the number of organ system involved. Multi system disease or extensive LCH as in this case may require chemotherapy although the management is still controversial. **Conclusion:** Management of multi system LCH as in this case is still controversial and has a bad prognosis with mortality rate approximately 70–75%. LCH treatment protocol using prednison and vinblastine increases survival rate approximately 100% and 65–80% free of disease recurrence if patient showed good response to therapy.

Key words: Langerhans Cell Histiocytosis

Alamat korespondensi: Dhelya Widasmara, e-mail: dhelyawidasmara@yahoo.com

PENDAHULUAN

Histiositosis Sel Langerhans (HSL) merupakan proliferasi nonmaligna sel-sel Langerhans yang termasuk dalam anggota sel dendritik dari sumsum tulang dan memiliki karakteristik berupa akumulasi abnormal sel dendritik, limfosit, makrofag serta eosinofil di berbagai sistem organ.¹ Etiologi dan patogenesis HSL masih belum diketahui secara jelas. Beberapa hipotesis melibatkan mutasi somatik, instabilitas kromosom, infeksi virus (HHV 6),

disregulasi sitokin dan apoptosis.^{2,3} Epidemiologi HSL di dunia diketahui cukup bervariasi, diperkirakan sebesar 2,0–5,4 kasus/100 juta populasi di seluruh dunia. HSL dapat timbul pada semua kelompok umur, namun sekitar 50% kasus HSL terdiagnosis pada usia 1–15 tahun serta ditemukan angka kejadian tertinggi pada kelompok umur 1–3 tahun.^{2,4}

Tampilan klinis HSL dapat melibatkan bermacam sistem organ dengan keterlibatan tersering pada area kulit dan tulang. Pemeriksaan histopatologi diperlukan

*Pengarang Utama 2 SKP. Pengarang Pembantu 1 SKP
(SK PB IDI No. 318/PB/A.7/06/1990)*

sebagai pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis HSL.^{5,6} Terapi HSL dilaksanakan berdasar perjalanan penyakit dan keterlibatan sistem organ. Pasien dengan lesi kulit terlokalisir mungkin tidak memerlukan terapi khusus karena dilaporkan adanya penyembuhan spontan pada beberapa kasus.^{5,7} Terapi sistemik diberikan pada pasien HSL multi sistem atau ekstensif, dengan regimen tersering berupa prednison atau metilprednisolon dan vinblastin pada fase induksi selama 6 minggu.^{5,7} Prognosis pasien HSL didapatkan cukup bervariasi.⁵

Kasus HSL sangat jarang didapatkan sehingga perlu ketelitian dalam mendiagnosis dan diharapkan dengan adanya laporan kasus ini mampu memberikan wacana tentang bermacam manifestasi klinis serta manajemen penatalaksanaan HSL.

KASUS

Bayi A, umur 1 hari dibawa ke Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo pada 19 September 2008 dengan keluhan bercak-bercak merah pada sebagian besar kulit tubuh. Bercak-bercak merah muncul disertai dengan panas tubuh. Bercak-bercak merah muncul satu hari sebelum masuk rumah sakit. Awalnya pada punggung, pantat, perut, kedua telapak tangan dan telapak kaki. Didapatkan pula keluhan perut bayi membesar. Terdapat pembesaran kelenjar getah bening di belakang telinga dan leher. Buang air besar dan kencing pasien dalam batas normal. Tidak ada perdarahan gusi maupun epistaksis. Tidak didapatkan penyakit yang sama yang diderita oleh keluarga pasien. Riwayat persalinan lahir spontan, cukup bulan dan berat badan lahir 3000 gram.

Pemeriksaan fisik pada hari pertama saat masuk rumah sakit ditemukan berat badan 3000 gram, nadi 180×/menit, temperatur badan 37,5° C, pernapasan 28×/menit. Ditemukan konjungtiva anemis, sklera tidak ikterus, dan tidak terdapat tanda-tanda distress napas. Didapatkan lesi ulseratif putih di rongga mulut. Terdapat pembesaran kelenjar getah bening retroaurikular dan servikal, konsistensi kenyal, batas tegas. Jantung dan paru-paru dalam batas normal. Hepar teraba 2×2×2 cm di bawah arkus kosta kanan, batas tegas, tepi tajam, konsistensi padat kenyal, permukaan licin serta tidak didapatkan massa. Lien teraba Schuffner IV, batas tegas, tepi tajam, konsistensi padat kenyal, permukaan licin serta tidak didapatkan massa. Pada palpasi kedua ekstremitas ditemukan akral hangat, kering, pucat dan tidak didapatkan sianosis dan edema.

Status dermatologis menunjukkan *ptechie* dan papule berwarna kuning kecoklatan yang tertutup oleh krusta tebal (gambar 1). Papule tersebut konfluen membentuk sebuah erupsi eritematus menyerupai dermatitis seboroik. Papule ini tersebar di seluruh bagian tubuh (gambar 2).



Gambar 1. Tampak *ptechie* dan papule berwarna kuning kecoklatan yang tertutup krusta tebal.

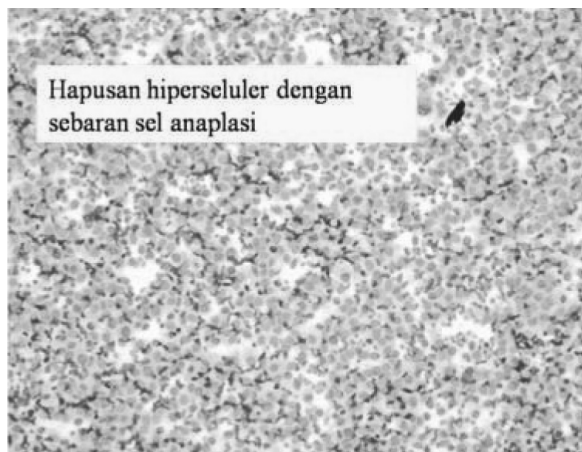


Gambar 2. *Ptechie* dan papule berkonfluen membentuk erupsi eritematus yang tersebar di seluruh tubuh.

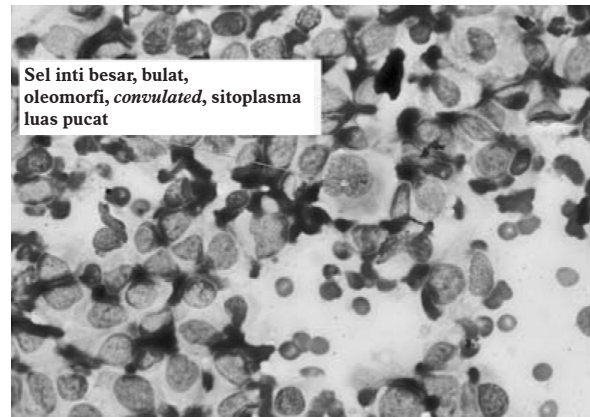
Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan konsentrasi hemoglobin 11,4 g/dl, sel darah putih 4000/mm³, trombosit 151.000/mm³, eritrosit 4.360.000/mm³. Hitung jenis dalam batas normal. Pemeriksaan urine rutin dalam batas normal. Tes fungsi liver dan ginjal mengalami peningkatan (SGOT 23 µl/l; SGPT 22 µl/l; BUN 96 mg/dl; serum kreatinin 1,0 mg/dl), albumin: 2,6 g/dl, globulin 2,6 g/dl, bilirubin direk 2,8 g/dl dan bilirubin indirek 5,7 g/dl). Pemeriksaan feses tidak didapatkan leukosit, eritrosit, cacing askaris dan sisteamuba, namun tes amilum positif.

Pada pemeriksaan penunjang dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan hasil: hapusan hiperseluler terdiri atas sebaran sel-sel anaplasia (gambar 3) dengan inti besar bulat, beberapa tampak pleiomorfik, *convulated*, sitoplasma luas pucat (gambar 4). Banyak didapatkan mitosis serta tampak beberapa eosinofil (gambar 5). Kesimpulan: histiositosis.

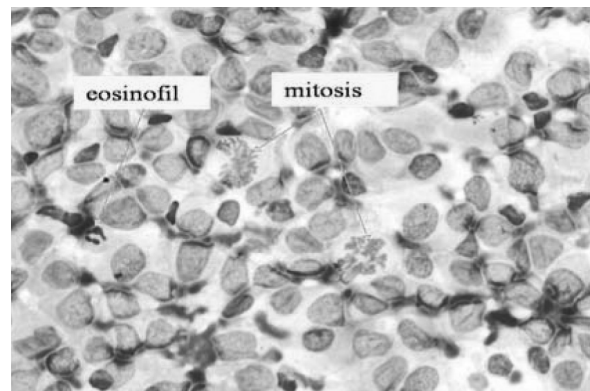
Pemeriksaan penunjang lain adalah foto kepala (*skull*) dan dada (*thoraks*). Pemeriksaan *skull* dan *thoraks* dalam batas normal. Diagnosis banding pada kasus ini adalah dermatitis seboroik. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan histopatologi, menunjang diagnosis *Langerhans Cell Histiocytosis* (LCH).



Gambar 3. Tampak hapusan hiperseluler dengan sebaran sel anaplasia pada pemeriksaan histopatologi.



Gambar 4. Tampak sel inti besar, bulat, pleimorfik, *convulated* dengan sitoplasma luas pucat yang menunjukkan sel Langerhans.



Gambar 5. Tampak eosinofil dan banyak mitosis.



Gambar 6. Perkembangan kondisi penderita selama perawatan. Tampak erupsi papulonodular di kedua telapak tangan dan kaki.

Penatalaksanaan pertama yang diberikan pada penderita adalah pemasangan IV *line* dengan cairan infus D5 1/4S, klaksasiklin 3×150 mg intravena dan diet TKTP. Pemberian prednison per oral 10 mg sehari dua kali dan vinblastin 5 mg intravena. Pemberian terapi memberikan perbaikan lesi kulit dengan gambaran berupa erupsi makula eritema di kedua telapak tangan dan kaki (gambar 6).

PEMBAHASAN

HSL merupakan proliferasi non maligna sel-sel Langerhans yang termasuk dalam anggota sel dendritik dari sumsum tulang.¹ Etiologi dan patogenesis HSL masih belum diketahui secara jelas. Sistem klasifikasi awalnya dibuat berdasarkan keterlibatan sistem organ. Granuloma eosinofilik memberikan tampilan lesi tulang terlokalisasi, keterlibatan kelenjar getah bening dan paru-paru sebagai target utama. Penyakit Hand-Schuller-Christian menunjukkan tampilan lesi multifokal pada tulang (kepala), eksopthalmus dan diabetes insipidus, sedangkan penyakit Letterer-Siwe yang merupakan bentuk histiositosis diseminata akut maupun sub-akut.² Penderita ini termasuk HSL golongan Letterer-Siwe karena menyerang beberapa organ.

Gejala-gejala sistemik HSL termasuk panas, nyeri tulang, penurunan berat badan, telinga berair, gigi tanggal, lesi oral yang nyeri, diare, takipnea, diabetes insipidus atau endokrinopati.⁶ Pasien di atas menunjukkan gejala sistemik berupa panas badan yang diikuti dengan timbulnya bercak-bercak merah dan lesi di rongga mulut.

Pada bayi sering kali tampak bercak menyerupai dermatitis seboroik luas pada kepala, papula kemerahan pada badan, abdomen dan lipatan paha menyerupai kandidiasis diaper atau lesi ulseratif pada daerah lipatan paha.⁸ Pasien ini juga memperlihatkan gejala berupa timbulnya *ptechie* dan papule berwarna kuning kecoklatan yang tertutup oleh krusta tebal dan konfluen membentuk erupsi eritematus menyerupai dermatitis seboroik. Papula-papula ini tersebar di seluruh tubuh. Lesi ulseratif juga didapatkan di daerah lipatan telapak tangan dan telapak kaki.

Kelenjar getah bening servikalis, aksila dan inguinal merupakan area yang paling sering mengalami pembesaran, namun bisa didapatkan pula pembesaran kelenjar getah bening mediastinal yang menimbulkan gejala klinis berupa *wheezing* dan kelemahan sistem pernapasan.⁶ Pada pasien ini ditemukan pembesaran kelenjar getah bening retroaurikular dan servikal,

namun kelenjar getah bening mediastinum tidak ditemukan pembesaran (hasil foto thoraks dalam batas normal). Pada anak sering kali tampak proses osteolitik pada tulang kepala, diikuti tulang panjang pada ekstremitas atas dan bawah, tulang iga dan tulang belakang. Meskipun jarang didapatkan pada HSL diseminata, namun dapat dijumpai keterlibatan mastoid dengan gambaran klinis otitis media berupa telinga berair dan oedema retroaurikularis atau proses osteolitik pada gambaran radiologis.⁸ Namun pada pasien ini tidak ditemukan lesi osteolitik dari foto polos kepala maupun keluhan otitis media.

Pada pemeriksaan palpasi abdomen pasien teraba pembesaran hepar dan lien. Keadaan ini merupakan bukti terjadinya organomegali masif akibat infiltrasi pada hepar dan lien yang menyebabkan disfungsi hepar akibat kerusakan hepatosit.⁸ Keluhan pasien berupa kencing seperti teh dan kuning pada mata yang merupakan tanda klinis ikterus.

Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis HSL. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan hapusan hiperseluler terdiri dari sebaran sel-sel anaplasia dengan inti besar bulat, beberapa tampak pleiomorfik, *convoluted*, sitoplasma luas pucat. Banyak didapatkan mitosis serta tampak beberapa eosinofil dengan kesimpulan suatu histiositosis. Spesimen pemeriksaan histopatologi HSL diperoleh dari jaringan organ yang terkena, di mana kulit merupakan jaringan yang paling mudah diperoleh sebagai spesimen pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi rutin menunjukkan gambaran infiltrat sel Langerhans tipikal, sedangkan diagnosis definitif HSL dibuat berdasarkan pemeriksaan elektron mikroskop yang memberikan gambaran granula Birbeck serta melalui pengecatan imunohistokimia positif terhadap S-100 dan antigen CD1a.^{5,6}

Apabila telah ditegakkan diagnosis HSL maka perlu dipertimbangkan apakah pasien tersebut termasuk pada kelompok risiko rendah atau tinggi. Pembagian kelompok berdasarkan risiko ini bertujuan dalam pemberian terapi. Terapi kelompok risiko rendah berbeda dengan kelompok risiko tinggi. Kelompok risiko rendah adalah penderita HSL dengan manifestasi pada kulit, lesi pada tulang, melibatkan kelenjar getah bening dan pituitari mempunyai prognosis lebih baik setelah pengobatan kombinasi kemoterapi vinblastin dan prednison selama 6–12 bulan, dengan angka *survival rate* mencapai 100% dan 65–80% bebas dari rekurensi HSL.^{5,8,9} Pada kelompok risiko tinggi dengan keterlibatan hati, lien,

paru dan sumsum tulang sebaiknya dipertimbangkan kemungkinan risiko lebih besar tidak memberikan respons terhadap pengobatan yang diberikan. Bila dalam 12 minggu pengobatan tidak ada kemajuan maka angka *survival rate* didapatkan < 20%.⁸ Pasien di atas termasuk dalam kelompok risiko tinggi karena didapatkan pembesaran hati dan lien.

Tujuan pengobatan HSL adalah mengurangi proliferasi histiositosis, limfosit dan makrofag yang berperan dalam timbulnya penyakit ini. Pengobatan diharapkan dapat menghentikan proliferasi atau memodifikasi ekspresi sitokin yang mengendalikan proliferasi sel Langerhans, makrofag dan limfosit. Dengan menghentikan proliferasi dari sel-sel tersebut, lesi tulang biasanya akan sembuh sempurna dan pembesaran organ akan menyusut. Lama pengobatan bervariasi dari 6 bulan hingga 1 tahun dengan protokol pengobatan yang tersering digunakan merujuk pada protokol terapi HSL.^{5,8}

Pada pasien ini yang merupakan pasien dengan risiko tinggi maka protokol pengobatan merujuk pada protokol terapi HSL dengan terapi fase awal berupa prednison per oral 0,05–2 mg/kgBB/hari diberikan selama 4 minggu diikuti *tapering off* dalam waktu 2 minggu serta diberikan vinblastin 0,1–5 mg/kgBB intravena 1 kali per minggu selama 6 minggu. Evaluasi terapi fase awal dilakukan setelah 6 minggu terapi dan jika tidak ditemukan perjalanan klinis aktif, maka dilanjutkan pemberian terapi fase lanjutan berupa prednison per oral 0,05–2 mg/kgBB/hari setiap 3 minggu sekali; hari pertama sampai dengan kelima selama 6–12 bulan sejak pemberian terapi awal. Pada fase lanjutan, vinblastin 0,1–5 mg/kgBB intravena juga diberikan 3 minggu sekali selama 6–12 bulan sejak pemberian terapi awal. Jika didapatkan respons kurang baik terhadap pemberian terapi awal, dapat diberikan terapi tambahan sebelum menuju fase lanjutan berupa prednison per oral 3 kali sehari, 3 hari dalam seminggu selama 5 minggu serta vinblastin intravena 1 kali seminggu selama 6 minggu.^{9,10} Pada pasien ini diberikan prednison per oral 10 mg 2 kali sehari dan direncanakan pemberian vinblastin intravena. Pemberian terapi prednison per oral memberikan perbaikan lesi kulit pada pasien.

HSL merupakan suatu penyakit yang sangat jarang dijumpai dengan keterlibatan berbagai sistem organ. HSL multisistem seperti pada kasus ini dapat diberikan kemoterapi meskipun penatalaksanaannya masih kontroversial dan memiliki prognosis buruk dengan angka mortalitas berkisar antara 70–75%, tetapi juga dipengaruhi oleh keterlibatan organ, usia saat penegakan diagnosis dan respons terhadap pemberian terapi. Terapi sesuai protokol HSL menggunakan prednison dan vinblastine, mampu memberikan angka *survival rate* mencapai 100% dan 65–80% bebas dari rekurensi HSL, jika pasien menunjukkan respons baik terhadap pemberian terapi.

KEPUSTAKAAN

1. McClain KL. Histiocytic disorders. In: Charles M Haskell, editor. Cancer Treatment. 5th ed. Orlando FL: WB Saunders Company; 2001. p. 1236–44.
2. Glotzbecker MP, Carpentieri DE, Dormans JP. Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment from the LCH Etiology Research Group at The Children's Hospital of Philadelphia. The University of Pennsylvania Orthop J 2004; 15: 67–73.
3. Weitzman S, R. Maarten Egeler. Langerhans cell histiocytosis: Update for the pediatrician. Current Opinion in Pediatrics 2008; 20: 23–9.
4. Wollina U. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis with subsequent development of haematological malignancies: Report of two cases. Acta Dermatoven APA 2006; 15(2).
5. Satter EK, Whitney A. Langerhans Cell Histiocytosis: A Review of the Current Recommendations of the Histiocyte Society. Ped Dermatol 2008; 25(3): 291–5.
6. Bansal D. Langerhans' Cell Histiocytosis: Experience from a Single Center. Indian Pediatrics 2008; 45.
7. Stebut EV. Successful Treatment of Adult Multisystemic Langerhans Cell Histiocytosis with Psoralen-UV-A, Prednisolone, Mercaptopurine and Vinblastine. Arch Dermatol 2008; 144(5): 649–53.
8. Ashley Publication. Expert opin. Pharmacother 2005; 6: 2435–41.
9. H-9926-LCH III: Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. <http://www.clinicaltrials.gov/NCT00488605>. Diakses tanggal 13 Juni 2009.
10. Selim MA, Christopher R. Shea. Langerhans Cell Histiocytosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1100579-treatment>. Diakses tanggal 13 Juni 2009.