



Histiositosis sel langerhans pada seorang anak

Luciana, Luh Mas Rusyati

Bagian / SMF Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /

Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

email: medicina_fkundayana@yahoo.co.id

Abstrak

Histiositosis sel Langerhans (HSL) adalah penyakit akibat proliferasi sel Langerhans yang terjadi di berbagai organ dan jaringan. Penyakit HSL memiliki manifestasi klinis bervariasi dari lesi tunggal hingga multisistem. Manifestasi kulit sering menunjukkan gambaran tidak khas, menyerupai banyak penyakit kulit lain dan sering dianggap sebagai penyakit tidak berbahaya sehingga tidak mendapatkan pengobatan tepat. Seorang anak lelaki 2 tahun 4 bulan dirawat dengan keluhan bintik-bintik merah di seluruh tubuh dan bercak merah gelap pada telapak tangan dan telapak kaki. Kuku tampak kehitaman. Pasien juga menderita penyakit hati kronis, hipertensi portal, tuberkulosis paru, serta malnutrisi marasmus-kwasiorkor. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang biopsi kulit yang sesuai dengan HSL. Pasien diberikan monokemoterapi vinblastin dan hari ke-15 pasien meninggal karena *disseminated intravascular coagulation* dan kegagalan multiorgan. [MEDICINA.2016;50(1):144-50]

Kata kunci: *histiositosis sel Langerhan, anak*

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease caused by the proliferation of Langerhans cell in various organs and tissues. Langerhans cell histiocytosis disease has various clinical manifestation from single lesions to multisystem. Skin manifestations is not pathognomonic, resembling many other skin disease and considered non-threatening, thus delaying access to appropriate treatment. A 2-year and 4 month old boy presented with red spots all over the body and dark red patches on the palms, soles, and blackish nails. The patient was also suffered from chronic liver disease, portal hypertension, pulmonary tuberculosis, as well as marasmic kwasiorkhor. Diagnosis was based on history, physical examination, and skin biopsy. The patient was given vinblastine monochemotherapy, and on day 15, the patient died due to disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. [MEDICINA.2016;50(1):144-50]

Keywords: *LCH, child, organ, multisystem*

Pendahuluan

Histiositosis sel Langerhans (HSL) ditandai dengan proliferasi klonal dan akumulasi sel langerhans patologis yang berlebih. Istilah histiositosis digunakan untuk menunjukkan suatu kelompok kelainan yang ditandai oleh proliferasi sel yang berasal dari sistem fagositosis mononuklear yang termasuk sel dendritik.¹

Histiositosis sel Langerhans dapat mengenai semua usia, tetapi paling sering terjadi pada anak-anak usia 1 hingga 3 tahun.¹ Insidens penyakit ini pada anak-anak adalah sekitar 0,5 per 100.000 anak di Amerika Serikat dan anak lelaki lebih sering terkena dibandingkan perempuan. Mekanisme terjadinya penyakit HSL masih

belum diketahui dengan jelas. Dasar dari kelainan ini masih menjadi perdebatan

antara suatu kelainan yang bersifat reaktif atau neoplasia.²

Penyakit HSL memiliki manifestasi klinis yang bervariasi, dari lesi tunggal hingga melibatkan multisistem.³ Selain pada kulit, HSL juga dapat menunjukkan gejala pada berbagai organ seperti paru, tulang, hati, limpa, saluran gastrointestinal, mukosa, kuku, bahkan sistem saraf pusat.⁴ Terapi pada penyakit HSL didasarkan pada luas lesi dan keterlibatan organ.⁵ Pada keterlibatan multisistem organ yang berat, kemoterapi dengan agen tunggal maupun regimen multiagen dapat menjadi salah satu pilihan.¹

Kasus ini dilaporkan karena HSL sering menyerupai banyak penyakit kulit

lain sehingga menyulitkan diagnosis; selain itu, HSL memiliki angka harapan hidup yang rendah sehingga para klinisi perlu memahami cara diagnosis dan penanganan yang tepat.

Ilustrasi kasus

Anak lelaki, 2 tahun 4 bulan, suku Bali, warga negara Indonesia, dikonsulkan dari Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Sanglah Denpasar pada tanggal 20 Desember 2014 dengan keluhan utama bintik-bintik merah di seluruh tubuh.

Heteroanamnesis dari ibu penderita didapatkan keluhan bintik-bintik merah sejak 3 minggu sebelumnya, awalnya di kulit kepala meluas ke wajah, telinga, belakang telinga, leher, badan, punggung, tangan, dan kaki. Sejak 2 minggu sebelumnya terdapat bercak merah gelap pada telapak tangan, telapak kaki dan kuku menjadi kehitaman. Awalnya kecil dan sedikit, namun akhirnya bertambah banyak dan ukurannya membesar. Keluhan gatal dan nyeri disangkal, namun keluhan memberat saat demam. Penderita mengalami penurunan berat badan, nafsu makan menurun, rewel, lemah, pucat, perut bengkak, kulit kuning, batuk lama, diare, dan demam hilang timbul sejak 2 bulan yang lalu. Pasien dirawat oleh Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Sanglah sejak 1 bulan yang lalu dengan diagnosis penyakit hati kronis, hipertensi portal, tuberkulosis

paru, serta malnutrisi tipe marasmus-kwasiorkor.

Pasien sadar baik dengan kesadaran kompos mentis dan keadaan umum lemah, berat badan 11 kg. Pemeriksaan fisis didapat laju nadi 110x/menit, laju napas 40x/menit, suhu 37⁰C. Pada pemeriksaan fisis lainnya didapat mata anemia dan ikterus, paru terdengar *rales*, abdomen terlihat distensi, ada asites, dan hepar membesar teraba 4 cm di bawah arcus kosta serta 3 cm di bawah prosesus *xyphoideus* dengan konsistensi kenyal, tepi tajam, permukaan berbungkuldungkul, tidak terdapat nyeri tekan. Limpa membesar pada *schuffner II*, dan suara peristaltik normal. Pembesaran kelenjar limfe regional tidak ditemukan.

Status dermatologis pada kulit kepala, wajah, belakang telinga, telinga, badan, punggung, ekstremitas superior dan inferior didapat papul eritema, multipel, bentuk bulat, ϕ 0,1 cm-0,3 cm, diskret, beberapa terdapat erosi multipel, bentuk bulat, ϕ 0,3 cm-0,4 cm, batas tegas, beberapa tertutup krusta kehitaman. Pada palmar manus dan plantar pedis dekstra dan sinistra didapatkan purpura, multipel, bentuk bulat, ϕ 0,1-0,5 cm, batas tegas, diskret. Pada kuku tangan dan kaki didapatkan makula hiperpigmentasi dan purpura pada *nail bed*, serta hiperkeratosis subungual. Pada mukosa gusi tampak udem dan purpura (**Gambar 1A-1F**).



Gambar 1A. Lesi kulit kepala, **1B.** Lesi badan, **1C.** Purpura telapak tangan, **1D.** Purpura telapak kaki, **1E.** Lesi kuku, **1F.** Lesi mukosa gusi.

Pemeriksaan KOH kulit kepala tidak menemukan adanya elemen jamur. Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan penurunan hemoglobin, eritrosit, hematokrit, dan trombosit. Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan peningkatan SGOT, SGPT, alkali fosfatase, bilirubin total, bilirubin direk, prokalsitonin, dan CRP, serta penurunan albumin, natrium, dan kalsium. Pemeriksaan fungsi perdarahan dalam batas normal. Pemeriksaan hapusan darah menunjukkan anemia normokromik-normositer dan trombositopenia. Pemeriksaan HbsAg dan anti-HCV dilakukan dengan hasil non-reaktif. Pemeriksaan USG abdomen menunjukkan penyakit hepar kronis dengan hipertensi portal, splenomegali, hipertrofi kantung empedu, dan asites.

Diagnosis ditegakkan dengan suspek histiositosis sel Langerhans dengan diagnosis banding leukemia kutis. Pasien dirawat bersama dengan tata laksana krim hidrokortison 2,5% + kloramfenikol 2% 2 kali sehari, dengan rencana pemeriksaan biopsi kulit. Diagnosis dari Bagian Ilmu Kesehatan Anak adalah anemia normokromik-normositer *et causa* suspek leukemia limfoblastik akut dengan diagnosis banding leukemia mieloblastik akut, malnutrisi marasmus-kwashiorkor tipe V, penyakit liver kronis suspek sirosis hepatis, hipertensi portal, hipertrofi kantung empedu, tuberkulosis paru, dan infeksi saluran kemih, dengan kecurigaan histiositosis sel Langerhans. Penatalaksanaan meliputi pemberian cairan 700 ml/hari, kebutuhan kalori 880

kkal/hari, sefepim 85 mg @ 12 jam intravena, kolestiramin 1,25 gram @ 8 jam per oral, asam ursodeoksikolat 70 mg @ 8 jam per oral, ambroksol 3x1/2 sendok takar, propranolol 7 mg @ 12 jam per oral, furosemid 8,5 mg @ 12 jam intravena, spironolakton 106 mg @ 12 jam per oral, vitamin A 5000 IU @ 24 jam per oral, vitamin D 0,25 mg @ 72 jam per oral, vitamin E 150 IU @ 24 jam per oral, serta vitamin K 2 mg tiap 2 minggu. Penderita direncanakan untuk dilakukan aspirasi sumsum tulang.

Pada *follow up* 14 hari kemudian, ditemukan bintik-bintik di tubuh masih tetap, bercak-bercak kemerahan di telapak tangan dan kaki bertambah banyak disertai panas badan, penurunan kesadaran, sesak napas, dan kulit penderita tampak lebih kuning dari sebelumnya. Pada pemeriksaan fisis didapatkan kesadaran menurun, *Glasgow coma scale* E2V3M4, dan keadaan umum tampak lemah. Pemeriksaan nadi didapat laju nadi 120x/menit, frekuensi napas 50x/menit, suhu aksiler 38⁰C. Pada status generalis didapatkan mata anemia dan ikterus, paru didapatkan retraksi subkostal dan *rales*, abdomen distensi dengan pembesaran hepar dan lien masih teraba.

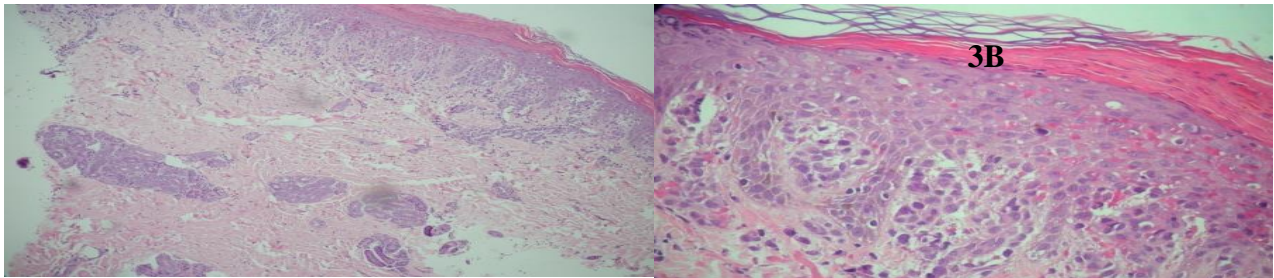
Status dermatologis, lokasi kulit kepala, wajah, telinga, badan, punggung, ekstremitas superior dan inferior didapatkan papul eritema, erosi, beberapa tertutup krusta kehitaman, sedangkan pada palmar manus dan plantar pedis dekstra dan sinistra, didapatkan purpura (**Gambar 2A-2C**).



Gambar 2A. Lesi badan, **2B.** Purpura telapak tangan, **2C.** Purpura telapak kaki.

Pemeriksaan foto rontgen tulang kepala tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan foto rontgen dada menunjukkan infiltrat interstisial, dengan diagnosis tuberkulosis paru dan diagnosis banding pneumonia interstisial dengan manifestasi histiositosis. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan parakeratosis epidermis, pada lapisan papiler dermis tampak sel-sel

Langerhans dengan gambaran sel besar, ovoid, sitoplasma luas eosinofilik, nukleus *indented* atau *reniform*, *coffee bean* dan vesikuler. Simpulan pemeriksaan adalah gambaran morfologi sesuai untuk *Langerhans cell histiocytosis* dengan infiltrasi pada epidermis dan dermis papiler (**Gambar 3A-3B**).



Gambar 3A. Tampak epidermis dan dermis, **3B.** Sel Langerhans histiosit di dermis.

Diagnosis histiositosis sel Langerhans akhirnya ditegakkan, dengan penatalaksanaan krim hidrokortison 2,5% + kloramfenikol 2% dioleskan 2 kali sehari. Bagian Ilmu Kesehatan Anak mendiagnosis pasien dengan histiositosis sel Langerhans, malnutrisi marasmus-kwashiorkor tipe V, penyakit hati kronis *et causa* sirosis hepatis, hipertensi portal, hipertrofi kantung empedu, serta tuberkulosis paru dengan penatalaksanaan kemoterapi vinblastin 1,25 mg dalam 10 ml NaCl 0,9% sejak 1 minggu, terapi lain masih dilanjutkan. Pada pengamatan hari ke-15 pasien meninggal karena *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan kegagalan multi organ.

Diskusi

Histiositosis sel Langerhans ditandai dengan proliferasi klonal dan akumulasi sel Langerhans patologis yang berlebih. Histiositosis sel Langerhans merupakan penyakit yang mengancam jiwa jika melibatkan banyak organ.⁶ Histiositosis sel Langerhans merupakan kelainan spektrum luas yang dapat bersifat lokal, asimtomatis, terbatas pada lesi tulang, atau dapat bersifat sistemik dan agresif melibatkan organ multipel.

Berdasarkan hal tersebut, HSL dibagi menjadi 4 kelompok penyakit yaitu penyakit *Letterer-Siwe*, penyakit *Hand-Schuller-Christian*, granuloma eosinofilik, dan penyakit *Hashimoto-Pritzker*. Penyakit *Letterer-Siwe* atau *Letterer-Siwe disease* (LSD) adalah bentuk kelainan HSL akut dan diseminata yang melibatkan multisistem, biasanya terjadi pada bayi atau neonatus dan anak usia kurang dari 3 tahun, ditandai dengan hepatosplenomegali, limfadenopati, ruam kulit, lesi tulang, anemia dan diatesis perdarahan.⁷ *Histiocyte Society* membagi HSL menjadi penyakit sistem tunggal dan penyakit sistem multipel. Penyakit sistem multipel dibagi menjadi kelompok risiko rendah yaitu penyakit diseminata dengan keterlibatan organ risiko rendah seperti tulang, kulit, kelenjar limfe, pituitari, dan kelompok risiko tinggi yaitu penyakit diseminata dengan keterlibatan 1 atau lebih organ risiko tinggi seperti sistem hematopoetik, paru, hati, limpa.¹ Kasus yang kami laporkan kali ini termasuk HSL tipe penyakit *Letterer-Siwe* karena perjalanan penyakit yang akut, diseminata, dan melibatkan multisistem yaitu hepatosplenomegali, ruam kulit, anemia pada anak berumur 2 tahun 4 bulan.

Klasifikasi *Histiocyte Society* menempatkan pasien ini dalam kelompok multisistem risiko tinggi.

Histiositosis sel Langerhans kulit dapat menyerupai sejumlah penyakit kulit umum. Lesi kulit kepala khas berupa papul kecil, ukuran 1-2 mm, berwarna kuning disertai sisik atau krusta, sehingga sering salah diagnosis dengan dermatitis seboroik.^{6,7} Manifestasi kulit lainnya termasuk papul, vesikel, plak, nodul dan purpura. Adanya purpura menunjukkan tanda prognostik yang buruk. Timbulnya ruam pada kulit sering berhubungan dengan demam.¹ Pada kasus didapatkan adanya papul eritema dan erosi multipel pada kulit kepala, wajah, badan, punggung, ekstremitas dan purpura pada telapak tangan dan kaki.

Membran mukosa terutama mengenai area perioral dan gingiva berupa nodul ulseratif. Perubahan kuku meliputi lamina yang rapuh, paronikia, pustul subungual, kerusakan lipatan kuku, onikolisis, hiperkeratosis subungual, cekungan longitudinal, dan striae berpigmen atau purpura pada dasar kuku. Adanya gambaran pada kuku menunjukkan prognostik yang kurang baik.¹ Adanya lesi pada intertriginosa ketiak, inguinal, vulva, atau anogenital dengan eritema dan erosi sering salah didiagnosis sebagai eksim, psoriasis, infeksi candida, atau intertrigo. Erupsi kulit luas dapat menyerupai prurigo nodularis, psoriasis gutata atau liken planus. Meskipun lesi kulit mungkin merupakan keluhan utama, harus diselidiki kemungkinan adanya kelainan sistemik.⁸ Pada kasus didapatkan udem dan purpura mukosa gusi, dan pada kuku tangan dan kaki didapatkan makula hiperpigmentasi, purpura serta hiperkeratosis subungual.

Pada penelitian kasus-kasus HSL oleh Li dkk⁹ didapatkan manifestasi yang paling sering terjadi adalah demam, hepatomegali, splenomegali, kerusakan tulang dan kelainan pada paru. Gejala paru berupa batuk dan sesak napas. Hepatosplenomegali sering terjadi pada HSL multisistem, dan dapat terjadi infiltrasi sel Langerhans di periportal sehingga

menyebabkan kolestasis ringan hingga gagal hati. Tulang tengkorak, mastoid, dan periorbital sering terlibat pada HSL.⁶ Keterlibatan sumsum tulang sangat jarang, dan ketika terjadi trombositopenia, leukopenia, dan anemia, maka prognosinya sangat buruk.¹ Gejala lain yaitu adanya keterlibatan telinga, eksoftalmus, poliuria dan polidipsi, ikterus, malnutrisi, gusi bengkak, ulserasi pada mulut, edema, ascites, jari tabuh, retardasi pertumbuhan, dan kebutaan.⁹ Gejala gastrointestinal jarang terlibat dan cenderung tidak spesifik berupa *hematochezia*, konstipasi, atau diare. Limfadenopati jarang terjadi, dengan kelenjar getah bening servikal merupakan regio yang paling sering terkena.¹ Pada kasus ini, didapatkan demam, sesak napas, pembesaran hati dan limpa, ikterus, asites, malnutrisi, dan diare.

Pada penderita yang dicurigai HSL harus dilakukan beberapa pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis, fungsi hati, faktor pembekuan, osmolalitas urin, foto *rontgen* tulang dan dada, serta pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan tersebut diperlukan untuk memastikan keterlibatan multisistem pada HSL. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan "sel HSL" yang khas, sel besar, berukuran 4-5 kali lebih besar dari sel limfosit, memiliki nukleus vesikulasi, ireguler, reniformis, serta sitoplasma eosinofilik.¹ Pemeriksaan *rontgen* dada menunjukkan pneumonia interstitial, pneumotoraks, bronkitis, dan efusi pleura.⁹ Pemeriksaan penunjang tambahan berupa pewarnaan antibodi monoklonal terhadap S-100 dan antigen CD1a dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis penyakit ini.¹ Pada pasien dilakukan pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis, fungsi hati, faktor pembekuan, foto *rontgen* tulang dan dada, serta pemeriksaan histopatologi.

Pengobatan HSL didasarkan pada usia pasien, luas penyakit, dan lokasi lesi.¹ Penyakit HSL multi-sistem dapat diterapi dengan imunomodulator seperti

glukokortikoid sistemik, kemoterapi (vinblastin), antagonis folat (metotreksat), dan analog purin (6-merkaptopurin).⁴ Saat ini monokemoterapi dengan menggunakan vinblastin atau etoposid dengan atau tanpa glukokortikoid mungkin merupakan pilihan terapi yang paling sesuai. Vinblastin diberikan intravena 0,1-0,2mg/kgBB (6,5 mg/m²) setiap minggu selama 1-3 bulan. Etoposid diberikan intravena atau peroral 200 mg/m² 3 hari berturut-turut setiap 3-4 minggu minimal 3-4 siklus.¹ Regimen multiagen diberikan hanya pada pasien yang tidak mengalami perbaikan dengan monoterapi.⁴ Pada pasien diberikan kemoterapi vinblastin 1,25 mg dalam 10 ml NaCl 0,9%.

Komplikasi infeksi seperti kandidiasis, dermatofitosis, abses piogenik dapat terjadi. Prognosis HSL didasarkan pada gambaran klinis, usia mulai timbul, perjalanan penyakit, jumlah sistem organ yang terlibat, tipe dan jumlah area penyakit, disfungsi organ, dan respons terhadap terapi yang diberikan.¹ Diagnosis dini dapat meningkatkan angka harapan hidup. Penderita HSL multisistem sering tidak memberikan respons yang baik terhadap terapi yang diberikan. Adanya keterlibatan limpa, paru, hati, atau sistem hematopoietik dan usia kurang dari 2 tahun menunjukkan prognosis yang buruk.⁵ Penyakit HSL dapat mengancam jiwa dan menyebabkan kematian. Penyebab kematian yang utama adalah kegagalan multiorgan, pneumonia, gagal jantung, gagal napas, perdarahan gastrointestinal, sepsis, dan syok DIC.⁹ Pasien pada hari ke-15 meninggal karena DIC dan kegagalan multiorgan.

Ringkasan

Telah dilaporkan satu kasus histiositosis sel Langerhans pada anak usia 2 tahun 4 bulan yang melibatkan organ multisistem. Manifestasi penyakit HSL ini sangat bervariasi dan menyerupai banyak penyakit lain sehingga menyulitkan dalam penegakan diagnosis. Beberapa manifestasi kulit yang telah disampaikan di atas semestinya memberikan kecurigaan klinisi terhadap diagnosis HSL dan seharusnya

telah dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk memastikan diagnosis. Prognosis HSL multisistem buruk bahkan memiliki harapan hidup rendah apabila tidak ditangani dengan baik.

Daftar pustaka

1. Gelmetti C. Langerhans cell histiosytosis. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill Companies; 2012. h. 1782-95.
2. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, Jeng M, Jubran R. An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1324-6.
3. Kim SY, Kim HJ, Kim HJ. Role of p16 in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Korean J Hematol*. 2010;45(4):247.
4. Cook R, Berkow RL, Kelly DR, Friedman GK. Long-term complete response after treatment with cytarabine, vincristine, and prednisone in an infant with refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(1):180-1.
5. Choi WI, Jeong YC, Kim SY. New clinical score for disease activity at diagnosis in Langerhans cell histiocytosis. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):186-91.
6. Weizman S, Egeler RM. Langerhans cell histiositosis : update for pediatrician. *Current Opinion in Pediatric*. 2008;20:23-29.
7. Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2007;83(1):79-86.
8. Drutz JE. In Brief: Histiocytosis. *Pediatrics in Review*. 2011;32(5):218-19.

9. Li Z, Yanqiu L, Yan W. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. *International Journal of Dermatology*. 2010;49:1169–74.