

Manifestasi Anemia Hemolitik Autoimun pada Seorang Penderita Mielofibrosis Primer

Ni Luh Mutiara Savrita Dewi¹, Ni Made Renny Anggreni Rena²

Universitas Udayana/RS Ngoerah, Bali, Indonesia^{1,2}

Email: mutsavrita@gmail.com

Abstrak

Mielofibrosis primer (PMF) adalah neoplasma mieloproliferatif langka yang ditandai dengan fibrosis sumsum tulang, hematopoiesis ekstrasmeduler, dan mutasi genetik seperti JAK2. Pada kasus yang jarang terjadi, PMF dapat dipersulit oleh anemia hemolitik autoimun (AIHA), yang menimbulkan tantangan diagnostik dan terapeutik karena mekanisme patofisiologis yang tumpang tindih. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan manifestasi klinis, proses diagnostik, dan pendekatan terapeutik untuk kasus PMF dengan AIHA. Metode laporan kasus deskriptif digunakan, dengan fokus pada pasien wanita berusia 64 tahun yang datang dengan anemia berat, splenomegali, dan hasil positif untuk mutasi JAK2 dan tes Coombs langsung. Diagnosis PMF ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 2016 dan didukung oleh temuan biopsi sumsum tulang. Penatalaksanaan yang dilakukan meliputi transfusi sel darah merah, terapi simptomatik, dan pemberian ruxolitinib, inhibitor JAK2. Kasus ini menyoroti perlunya kewaspadaan dalam mendeteksi komplikasi autoimun pada neoplasma mieloproliferatif dan menunjukkan pentingnya strategi diagnostik dan pengobatan yang terintegrasi. Temuan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pada pengetahuan klinis dan menjadi referensi untuk menangani kasus-kasus kompleks serupa dalam praktik hematologi.

Kata kunci: Mielofibrosis primer, anemia hemolitik autoimun, JAK2

Abstract

Primary myelofibrosis (PMF) is a rare myeloproliferative neoplasm characterized by bone marrow fibrosis, extramedullary hematopoiesis, and genetic mutations such as JAK2. In rare instances, PMF may be complicated by autoimmune hemolytic anemia (AIHA), which poses diagnostic and therapeutic challenges due to overlapping pathophysiological mechanisms. This study aims to describe the clinical manifestations, diagnostic process, and therapeutic approach for a case of PMF with AIHA. A descriptive case report method was used, focusing on a 64-year-old female patient presenting with severe anemia, splenomegaly, and confirmed positive results for JAK2 mutation and direct Coombs test. The diagnosis of PMF was based on WHO 2016 criteria and supported by bone marrow biopsy findings. Management included red blood cell transfusion, symptomatic therapy, and administration of ruxolitinib, a JAK2 inhibitor. This case highlights the need for vigilance in detecting autoimmune complications in myeloproliferative neoplasms and demonstrates the importance of an integrated diagnostic and treatment strategy. The findings are expected to contribute to clinical knowledge and serve as a reference for handling similar complex cases in hematology practice..

Keywords: Primary Myelofibrosis, autoimmune hemolytic anemia, JAK2

PENDAHULUAN

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) merupakan suatu gangguan hematopietik klonal yang ditandai dengan produksi berlebihan dari sel-sel hematopoietik. MPN ini dibagi menjadi tiga subkategori utama, yaitu polisitemia vera (PV), trombositemia esensial (TE), dan mielofibrosis primer / primary myelofibrosis (PMF) (Alshemmari et al., 2016; Grinfeld et al., 2018; Leiva et al., 2022; McMullin & Anderson, 2020; Prakash et al., 2023; Szybinski & Meyer, 2021). Polisitemia vera dan

trombositemia esensial dapat berkembang menjadi bentuk sekunder mielofibrosis, sehingga disebut juga dengan post-polycythemia vera (PPV-MF) dan post-essensial thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) (Guglielmelli et al., 2016; Kim, 2022; Zhang et al., 2023). Mielofibrosis primer merupakan suatu gangguan proliferasi yang ditandai dengan gangguan hematopoiesis, displasia megakariosit, dan hematopoiesis ekstrasplematik yang terutama terjadi di hati dan limpa (Abello Polo et al., 2017; Irhamsyah et al., 2018; Johanis & Hajat, 2018). Berdasarkan WHO, PMF, PV dan TE secara operasional dapat juga dikelompokkan menjadi JAK2 MPN karena adanya mutasi pada gen ini (Tefferi, 2020). Pada MPN, sel-sel dari turunan mieloid ini bermutasi menjadi klon ganas, seperti sel eritroid, megakariosit, neutrofil dan monosit. Limfosit B dan atau limfosit T juga dapat bermutasi namun sangat jarang dan biasanya terjadi pada mielofibrosis primer (Hermouet et al., 2015).

Diagnosis mielofibrosis primer ditegakkan berdasarkan kriteria WHO tahun 2016 dan melibatkan penilaian terhadap gejala klinis dan laboratorium. Manifestasi klinis yang dapat ditemukan yaitu anemia berat, hepatosplenomegali, gejala konstitusional (kelelahan, keringat malam, demam), kaheksia, nyeri tulang, pruritus, trombosis, dan perdarahan.

Pada beberapa kasus keganasan hematologi ditemukan suatu komplikasi autoimun seperti anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Selain itu, komplikasi autoimun lainnya yang dapat terjadi adalah lupus eritematosus sistemik (SLE), artritis reumatoid, dan sindrom antifosfolipid (APS), namun masih harus diteliti lebih lanjut. Komplikasi autoimun seperti AIHA pernah dilaporkan pada pasien MPN, namun kejadiannya sangat jarang sekitar kurang dari 1%. Maka dari itu, kasus ini menarik untuk diangkat sebagai laporan kasus sebagai bahan pembelajaran dikarenakan angka kejadiannya sangat jarang (Barcellini & Fattizzo, 2021).

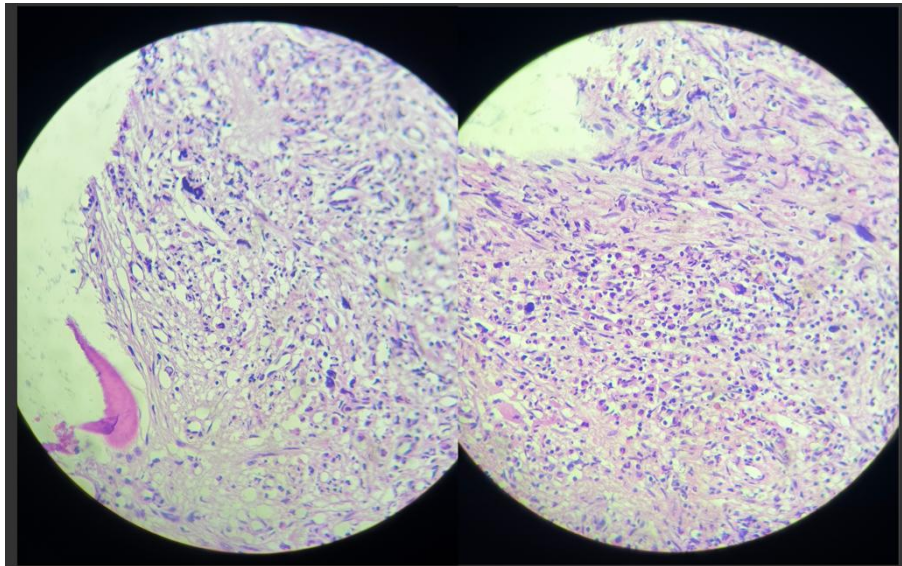
Pasien perempuan, usia 64 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan badan terasa lemas yang dirasakan sejak 2 minggu yang lalu. Badan lemas dirasakan hampir di seluruh tubuh, dikatakan seperti tidak bertenaga dan mudah lelah. Keluhan tersebut membuat pasien sulit beraktivitas. Pasien juga mengalami penurunan berat badan yang sejak 1 tahun terakhir, penurunan berat badan dikatakan sekitar 10 kilogram. Perut juga dikeluhkan membesar sejak 2 bulan terakhir, dikatakan seperti terasa penuh. Pasien juga mengatakan ada riwayat demam sekitar 1 minggu yang lalu, namun saat ini sudah membaik. Awalnya sekitar setahun terakhir pasien mengalami penurunan nafsu makan yang cukup drastis tanpa penyebab yang jelas disertai mual dan muntah, sehingga berat badan pasien menurun. Pasien terkadang mengeluh ada nyeri pada perut hilang timbul yang menjalar hingga ke pinggang. Buang air besar dan buang air kecil dikatakan masih dalam batas normal. Pasien memiliki riwayat batu staghorn pada ginjal kanan dan direncanakan tindakan dari bagian urologi. Pasien memiliki riwayat hipertensi dengan pengobatan amlodipin 1x10 mg, riwayat penyakit kronis lainnya disangkal.

Keadaan umum pasien tampak lemah dan pucat, GCS 15, pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah 110/60 mmHg, denyut nadi 86 kali/menit kuat angkat, laju respirasi 20 kali/menit, dan suhu aksila masih dalam batas normal yaitu 36,7°C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva pasien anemis, sklera tidak ada ikterus, pemeriksaan dinding dada didapatkan suara nafas vesikuler, tidak ada suara tambahan baik ronki maupun mengi. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan bising usus normal, ukuran hepar masih dalam batas normal, lien teraba membesar hingga Scuffner 4, nyeri tekan disangkal. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan ekstremitas hangat dan tidak ada edema.

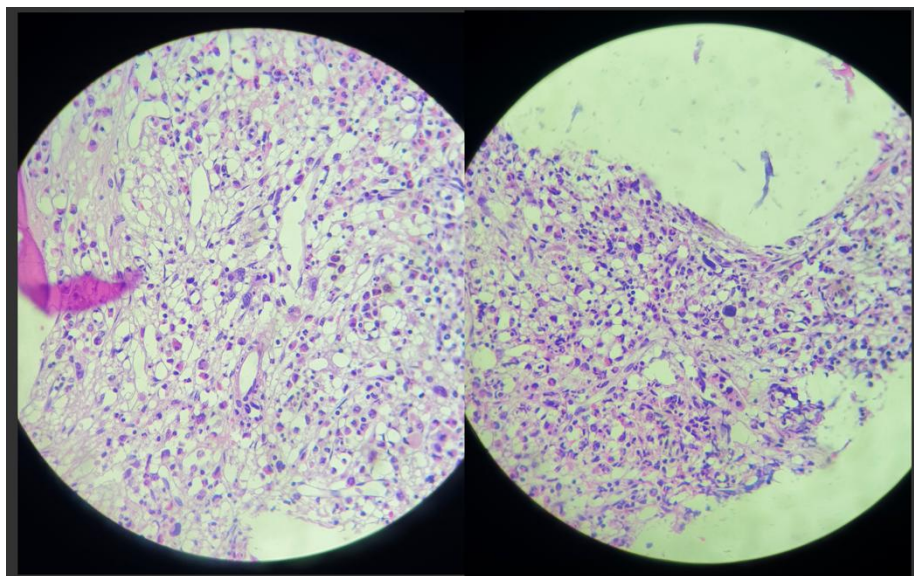
Pada pemeriksaan darah lengkap ditemukan adanya leukositosis dengan nilai leukosit $63,11 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan dominan neutrophil $55,27 \times 10^3/\mu\text{L}$. Kadar hemoglobin cukup rendah dengan nilai 6,7 g/dL dengan morfologi normokromik normositer, trombosit juga didapatkan rendah dengan nilai $65 \times 10^3/\mu\text{L}$, retikulosit meningkat sedikit yaitu sebesar 1,59%. Pada pemeriksaan kimia klinik didapatkan peningkatan fungsi ginjal dengan BUN 105 mg/dL dan kreatinin 5,8 mg/dL, kadar natrium 131 mmol/L, kalium 5,8 mmol/L, laju endap darah 134 mm/jam, bilirubin total masih dalam batas normal, gula darah puasa dan sewaktu dalam batas normal. Pada pasien juga dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi dengan kesan adanya anemia normokromik normositer, leukositosis dan trombositopenia dengan kecurigaan ke arah reaksi leukemoid didiagnosis banding dengan leukemia mieloid kronik. Pada pemeriksaan mutasi JAK2 didapatkan hasil positif dan pada pemeriksaan direct coombs test juga didapatkan hasil positif. Dikarenakan terjadi peningkatan fungsi ginjal yang cukup signifikan disertai adanya keluhan nyeri perut hilang timbul, dilakukan CT-scan abdomen dengan hasil adanya batu staghorn ginjal kanan dan batu multiple di pole atas, tengah, dan bawah disertai

hidronefrosis grade III, batu multiple di pole bawah ginjal kiri disertai hidronefrosis grade II, batu ureter proksimal kiri, multiple kolelitiasis, dan splenomegali.

Pasien juga sudah melakukan bone marrow aspiration (BMA). Berdasarkan hasil patologi anatomi didapatkan gambaran squeezing artefact dengan latar belakang stroma mengesankan fibrosis disertai seri mieloid dengan maturasi serta fokus-fokus sel yang lebih imatur. Selain itu, tampak sebaran dan kluster sel megakariosit atipikal berupa sel dengan ukuran kecil hingga besar. Pada rongga sumsum tulang lainnya menunjukkan gambaran selularitas sebesar 70%.



Gambar 1. Patologi Anatomi pada Mielofibrosis Primer



Gambar 2. Patologi Anatomi pada Mielofibrosis Primer

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan mielofibrosis primer, AIHA, *acute on chronic kidney disease* (ACKD) et causa nefropati obstruktif, nefrolitiasis kanan, dan hipertensi terkontrol. Selama perawatan di rumah sakit, pasien mendapatkan transfusi sel darah merah sebanyak 4 kantong dan terapi simptomatik. Setelah diagnosis ditegakkan, pasien diberikan terapi oral penghambat JAK2, yaitu ruxolitinib 2x5 mg.

Permasalahan utama dalam kasus ini terletak pada diagnosis dan tatalaksana mielofibrosis primer (PMF) yang disertai komplikasi autoimun seperti anemia hemolitik autoimun (AIHA), yang sangat jarang ditemukan namun menimbulkan tantangan klinis yang

kompleks. Kombinasi antara kelainan mieloproliferatif dan gangguan imunologis memperumit proses diagnosis, pilihan terapi, serta evaluasi prognosis pasien, terutama karena keduanya memiliki mekanisme patofisiologi dan manifestasi klinis yang saling tumpang tindih.

Urgensi penelitian ini terletak pada langkanya laporan kasus PMF yang disertai dengan AIHA, terutama di Indonesia, sehingga pengetahuan tentang diagnosis banding, pendekatan pemeriksaan laboratorium, dan pilihan terapi masih sangat terbatas. Meningkatnya jumlah kasus mieloproliferatif yang dikaitkan dengan kelainan imun juga menunjukkan perlunya kewaspadaan lebih tinggi di kalangan klinisi untuk mengenali kemungkinan manifestasi autoimun dalam keganasan hematologi. Selain itu, pemahaman mengenai interaksi antara mutasi genetik (seperti JAK2) dan disregulasi imun menjadi penting untuk memperbaiki pendekatan klinis dan pemilihan terapi yang tepat.

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa komplikasi autoimun seperti AIHA lebih umum pada penyakit limfoproliferatif, namun beberapa studi mulai mengidentifikasi keterkaitannya dengan mieloproliferatif neoplasma (MPN), termasuk PMF. Studi oleh Barcellini (2015) dan Hermouet et al. (2015) mengaitkan inflamasi kronis dan disregulasi imun dengan patogenesis MPN dan manifestasi autoimun. Tefferi (2020) dalam review-nya menegaskan bahwa meskipun mutasi JAK2, CALR, dan MPL telah dipahami perannya dalam PMF, kontribusinya terhadap komplikasi imun masih belum sepenuhnya dipahami. Alshemmari et al. (2016) menunjukkan bahwa autoimunitas dalam MPN bersifat multifaktorial dan memerlukan pendekatan multidisipliner dalam diagnosis dan penatalaksanaan.

Namun, sebagian besar penelitian tersebut dilakukan di luar negeri dan bersifat retrospektif atau berbasis studi populasi besar, yang belum mencerminkan kompleksitas klinis yang dihadapi dalam penanganan pasien secara individual. Laporan kasus di Indonesia yang menyoroti manifestasi klinis spesifik dan pendekatan tatalaksana yang terintegrasi antara PMF dan AIHA masih sangat minim.

Kesenjangan literatur (research gap) terletak pada minimnya laporan kasus yang mendeskripsikan secara rinci keterkaitan antara PMF dan AIHA sebagai manifestasi klinis yang bersamaan, serta langkah-langkah diagnostik dan tatalaksana berbasis bukti yang dapat diterapkan dalam konteks lokal Indonesia.

Kebaruan dari laporan kasus ini terletak pada dokumentasi lengkap mengenai seorang pasien perempuan usia 64 tahun dengan diagnosis PMF yang dikonfirmasi melalui mutasi JAK2 dan temuan bone marrow biopsy, serta adanya AIHA berdasarkan uji Coombs positif dan peningkatan retikulosit. Penatalaksanaan kasus ini melibatkan terapi transfusi, terapi simptomatik, dan penggunaan ruxolitinib sebagai penghambat JAK2, sehingga menyajikan pendekatan komprehensif yang jarang dilaporkan.

Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk mendeskripsikan secara detail manifestasi klinis, proses diagnosis, dan pendekatan terapeutik pasien dengan mielofibrosis primer yang disertai anemia hemolitik autoimun, serta memberikan wawasan klinis yang dapat berguna bagi dokter dalam menghadapi kasus serupa di kemudian hari.

Manfaat dari laporan kasus ini adalah memberikan kontribusi ilmiah terhadap pengetahuan medis mengenai hubungan antara keganasan mieloproliferatif dan gangguan autoimun, memperkaya literatur klinis lokal, serta menjadi referensi penting bagi tenaga medis dalam menangani kasus kompleks yang melibatkan dua mekanisme penyakit utama—hematologi dan imunologi.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode deskriptif berbasis laporan kasus (case report), yang bertujuan untuk mendeskripsikan secara rinci fenomena klinis yang jarang terjadi, yaitu manifestasi anemia hemolitik autoimun (AIHA) pada pasien dengan mielofibrosis primer (PMF). Pendekatan ini digunakan karena AIHA pada PMF merupakan

kombinasi yang sangat langka dan belum banyak dilaporkan, khususnya di Indonesia, sehingga memerlukan penyajian data klinis mendalam dari satu individu guna menambah referensi dan literatur dalam praktik klinis.

Data dalam laporan kasus ini diperoleh dari observasi langsung terhadap pasien selama masa perawatan di rumah sakit, meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap, retikulosit, laju endap darah (LED), fungsi ginjal, uji Coombs, serta pemeriksaan molekuler seperti mutasi JAK2 dan hasil biopsi sumsum tulang. Data tambahan seperti hasil radiologi (CT scan) dan evaluasi terapi juga dijadikan acuan untuk menyimpulkan hubungan antara gejala, temuan laboratorium, serta respons terhadap terapi dengan kondisi klinis pasien.

Analisis dilakukan secara naratif dan interpretatif dengan merujuk pada literatur ilmiah serta pedoman diagnosis mielofibrosis primer dari WHO tahun 2016. Peneliti membandingkan kondisi pasien dengan teori dan temuan studi terdahulu untuk menunjukkan kesesuaian atau perbedaan, serta mendiskusikan kemungkinan mekanisme patofisiologis dari keterkaitan PMF dan AIHA. Melalui metode ini, laporan kasus memberikan kontribusi signifikan untuk pemahaman klinis, serta menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dengan skala dan pendekatan yang lebih luas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mielofibrosis primer adalah suatu kelainan sel induk hematopoietik klonal yang berhubungan dengan mutasi pada JAK2, MPL atau CALR yang ditandai dengan fibrosis pada sumsum tulang, hematopoiesis ekstrasmeduler, dan splenomegali. Mutasi pada JAK2 (V617F), MPL (W515) dan CALR ditemukan pada 90% pasien. Mielofibrosis primer termasuk dalam klasifikasi MPN bersama dengan PV dan TE, dan merupakan kasus yang cukup jarang dibandingkan MPN lainnya. Sekitar 30% kasus bersifat asimtomatik dan biasanya tidak sengaja terdeteksi melalui pemeriksaan laboratorium atau pada pemeriksaan fisik ditemukan splenomegali (Alshemmari et al., 2016; Spivak, 2018).

Pada pasien ini didiagnosis dengan mielofibrosis primer karena berdasarkan anamnesis ditemukan gejala klinis anemia seperti lemas, mudah lelah tanpa penyebab yang jelas sehingga mengganggu aktivitas. Dari pemeriksaan fisik ditemukan tanda-tanda anemia yaitu penampilan umum pasien tampak lemas, kulit pasien tampak pucat, konjungtiva mata anemis, hasil pemeriksaan tersebut ditunjang oleh hasil laboratorium darah lengkap dengan hasil hemoglobin 6,7 gr/dl dengan morfologi normokromik normositer. Selain itu, juga ditemukan adanya leukositosis dan trombositopenia. Pada hasil hapusan darah tepi tidak terlalu signifikan menunjukkan ke arah mielofibrosis. Pada pemeriksaan kimia klinik didapatkan peningkatan laju endap darah (LED). Maka dari itu, untuk menegaskan diagnosis lebih pasti dilakukan pemeriksaan *bone marrow biopsy* yang menunjang ke arah mielofibrosis primer.

Penegakkan diagnosis sesuai dengan kepastakaan dimana berdasarkan klinis dan penunjang sesuai dengan kriteria diagnosis mielofibrosis primer. Mielofibrosis primer selanjutnya diklasifikasikan lagi menjadi *prefibrotic* dan *overtly fibrotic*. Sekitar 15% pasien dengan TE atau PV dapat berkembang menjadi fenotip seperti mielofibrosis seiring berjalannya waktu, disebut sebagai post-ET atau post-PV. Penegakkan diagnosis mielofibrosis primer berdasarkan kriteria WHO tahun 2016 dan melibatkan penilaian terhadap gejala klinis dan laboratorium. Manifestasi klinis yang dapat ditemukan yaitu anemia berat, hepatosplenomegali, gejala konstitusional (kelelahan, keringat malam, demam), kaheksia, nyeri tulang, pruritus, trombosis, dan perdarahan. Pada pemeriksaan hapusan darah tepi ditemukahkan leukoeritroblastosis yaitu adanya sel darah merah berinti, granulosit imatur, dan dakriosit yang merupakan salah satu ciri khas mielofibrosis namun tidak selalu ditemukan. Pada prefibrotik mungkin tidak ditemukan adanya leukoeritroblastosis. Pada pemeriksaan sumsum tulang ditemukan adanya fibrosis yang dikaitkan dengan mutasi JAK2, CALR, atau MPL. Diagnosis ditegakkan bila terdapat 3 kriteria mayor dan minimal 1 kriteria minor.

Pada kasus ini, pasien juga sudah melakukan pemeriksaan mutasi JAK2 dengan hasil positif. JAK2 berperan penting terhadap patofisiologi terjadinya mielofibrosis primer dan termasuk ke dalam kriteria diagnosis. JAK2 berperan penting dalam jalur pensinyalan dari reseptor sitokin mieloid. Selanjutnya akan berikatan dengan reseptor eritropoietin, reseptor trombopoietin, dan reseptor

granulocyte colony-stimulating factor (GCSF). JAK2 adalah satu-satunya JAK yang mampu memediasi pensinyalan antara reseptor eritropoietin dan MPL. Pada mielofibrosis primer terjadi mutasi V617F sehingga terjadi aktivasi dari JAK2 kinase yang akan mengaktivasi reseptor eritropoietin & trombopoietin secara terus menerus sehingga terjadi produksi berlebihan terhadap sel darah merah dan platelet. Gen MPL terletak pada kromosom 1p34 yang bertugas menerjemahkan kode reseptor trombopoietin dan merupakan faktor kunci untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup megakariosit. Calreticulin (CALR) memiliki peran penting dalam sintesis protein. CALR ditemukan di beberapa lokalisasi subseluler di luar retikulum endoplasma, dimana CALR memediasi berbagai proses seluler seperti apoptosis, adhesi sel, dan migrasi sel (Alshemmari et al., 2016).

Pada 20% pasien mielofibrosis dapat berkembang menjadi leukemia dan merupakan salah satu penyebab kematian. Selain itu, kematian juga dapat disebabkan oleh kondisi komorbiditas seperti gangguan kardiovaskular, efek sitopenia termasuk infeksi atau perdarahan.

Tabel.1 Kriteria Diagnosis Mielofibrosis Primer Berdasarkan WHO tahun 2016³

Mielofibrosis Primer (<i>overtly fibrotic</i>)	Mielofibrosis Primer (<i>pre-fibrotic</i>)
Kriteria Mayor:	Kriteria Mayor:
1. Perubahan megakariosit atipikal disertai dengan fibrosis retikulin dan/atau kolagen $\geq$ derajat 2	1. Perubahan megakariosit atipikal disertai dengan fibrosis retikulin dan/atau kolagen $\geq$ derajat 1
2. Terdapat mutasi JAK2, CALR atau MPL, atau penanda klon lainnya, atau tidak ada bukti fibrosis sumsum tulang	2. Terdapat mutasi JAK2, CALR atau MPL, atau penanda klon lainnya, atau tidak ada bukti fibrosis sumsum tulang
3. Tidak memenuhi kriteria keganasan mieloid lainnya menurut WHO	3. Tidak memenuhi kriteria keganasan mieloid lainnya menurut WHO
Kriteria Minor:	Kriteria Minor :
1. Anemia	1. Anemia
2. Leukositosis $\geq 11 \times 10^9/L$	2. Leukositosis $\geq 11 \times 10^9/L$
3. Splenomegali	3. Splenomegali
4. Peningkatan serum laktat dehidrogenase	4. Peningkatan serum laktat dehidrogenase
5. Leukoeritroblastik (hapusan darah tepi)	

Pada pasien ini juga ditemukan kelainan hematologi yang lain yaitu AIHA, karena ditemukan adanya penurunan hemoglobin yang sangat drastis tanpa penyebab yang jelas, peningkatan retikulosit, dan hasil *direct Coombs test* positif. AIHA adalah suatu anemia hemolitik yang timbul akibat adanya autoantibodi terhadap eritrosit sendiri dengan atau tanpa aktivasi komplemen sehingga terjadi penghancuran sel darah merah yang berlebihan. Penyebab pasti AIHA ini belum diketahui, kemungkinan disebabkan oleh gangguan regulasi imun. Autoantibodi diproduksi oleh limfosit B yang reaktif dengan bantuan limfosit T. Selain itu, autoantibodi mampu menghancurkan sel darah merah oleh *antibody dependant cell mediated cytotoxicity* (ADCC) yang diperantarai oleh sel T CD8⁺ sitotoksik dan *natural killer* (NK). Autoantibodi yang berperan terhadap sel darah merah adalah IgG yang menandakan terjadinya hemolisis ekstravaskular melalui ADCC dalam sistem retikuloendotelial yang akan menimbulkan anemia dan ikterus hemolitik (Bakta, 2012; Barcellini & Fattizzo, 2021).

Berdasarkan sifat reaksi antibodi, AIHA dibagi menjadi 2 golongan yang terdiri dari AIHA tipe panas (*Warm AIHA*) yaitu reaksi antigen-antibodi terjadi maksimal pada suhu tubuh 37°C dan AIHA tipe dingin (*Cold AIHA*) yaitu reaksi antigen-antibodi terjadi maksimal pada suhu rendah 4°C.⁹

Diagnosis AIHA tipe panas ditegakkan bila ditemukan gejala dan tanda yaitu :

1. Adanya gejala dan tanda anemia hemolitik : anemia dapat sampai berat dengan morfologi normokromik normositer dan peningkatan retikulosit, hemolisis ekstravaskular (peningkatan kadar bilirubin 2-4 mg/dl dengan dominan bilirubin indirek)
2. Tes antiglobulin direk (Coombs) positif

Kelainan imunologi pada pasien keganasan hematologi dikatakan semakin banyak dilaporkan, misalnya pada kasus leukemia mieloblastik akut (AML), sindrom mielodisplastik (MDS), MPN, dan sindrom kegagalan sumsum tulang (Barcellini & Fattizzo, 2021). Saat ini mulai menjadi perhatian perihai komplikasi autoimun pada keganasan hematologi, seperti anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP), yang merupakan komplikasi umum dari penyakit limfoproliferatif. Selain itu, komplikasi autoimun lainnya yang dapat terjadi yaitu SLE, artritis reumatoid, dan APS, namun masih harus diselidiki lebih lanjut. Komplikasi autoimun seperti AIHA pernah dilaporkan pada pasien MPN, namun kejadiannya sangat jarang sekitar kurang dari 1%.

Secara garis besar, sistem imun berfungsi untuk mempertahankan homeostasis tubuh dengan cara melawan agen infeksi atau mengendalikan pertumbuhan tumor. Autoimunitas dan defisiensi imun merupakan komponen penting yang berperan terhadap disregulasi imun. Autoimunitas terjadi akibat reaksi imunologi yang tidak tepat, sedangkan defisiensi imun merupakan kondisi ketidakmampuan sistem imun untuk menghancurkan patogen dan sel-sel neoplastik, kedua kondisi tersebut dapat mengancam nyawa. Selain itu, terdapat peran dari faktor lingkungan dan genetik yang berkontribusi terhadap peningkatan insiden tumor. Beberapa penyakit autoimun dan pada kasus yang lebih jarang yaitu autoimun sitopenia dapat ditemukan pada keganasan mieloid. Kelainan ini dapat berupa kelainan pada organ spesifik maupun sistemik, seperti RA, SLE, vaskulitis, penyakit tiroid autoimun, sindrom Sjogren (SS), AIHA, ITP, *pure red cell aplasia* (PRCA), dan gangguan hemostatis.¹⁰

Autoimunitas terjadi akibat interaksi kompleks dari faktor genetik dan lingkungan, termasuk infeksi dan obat-obatan. Pasien autoimun memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi, akibat pemberian terapi immunosupresif, memicu lingkaran setan yang semakin memperburuk disregulasi imun.

Mekanisme mutasi pada JAK2, MPL, dan CALR dalam patogenesis, fenotipe, dan komplikasi dari ketiga sub tipe MPN masih belum sepenuhnya dijelaskan. Tidak ada mutasi JAK2, MPL, atau CALR yang spesifik untuk sub tipe MPN tertentu. Dikatakan patogenesis dari MPN diawali oleh adanya inflamasi kronis yang ditandai dengan produksi sel-sel imun dari turunan limfoid dan myeloid serta pelepasan berbagai mediator inflamasi, terutama sitokin di pembuluh darah dan jaringan. Inflamasi kronis menyebabkan hipoksia pada jaringan sehingga terjadi peningkatan produksi progenitor eritroid dan sel darah merah untuk meningkatkan oksigenasi sel dan jaringan.

Seiring berjalannya waktu, terjadi kerusakan genetik pada jaringan dan kerusakan progenitor hematopoietik yang berkembang menjadi keganasan solid, hematopoiesis klonal dan keganasan hematologi. Mekanisme inflamasi pada kasus keganasan bersifat kompleks dan multipel. Inflamasi kronis merupakan mekanisme awal pada banyak kasus keganasan. Cedera fisik, kimia, atau infeksi menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan antiapoptosis yang menghasilkan produksi autokrin, parakrin, sitokin inflamasi, serta kemokin ke lokasi jaringan yang rusak. Inflamasi yang terus-menerus merangsang produksi sel hematopoietik secara berlebihan dan menginduksi lebih banyak jaringan dan kerusakan sel. Dengan demikian, laju duplikasi dan risiko mutasi DNA baik dalam sel dari jaringan yang terkena (peningkatan risiko keganasan solid) dan dalam sel limfoid dan myeloid yang berpartisipasi dalam respon imun/inflamasi (peningkatan risiko keganasan hematologi). Pada kasus MPN, masih diteliti lebih lanjut kemungkinan bahwa inflamasi kronis merupakan mekanisme awal sebelum terjadi mutasi genetik yang berperan penting terhadap patogenesis MPN.

IFN-alpha merupakan salah satu modalitas terapi pada MPN, termasuk leukemia mieloid kronis (CML), penyakit sel mast sistemik, dan sindrom hipereosinofilia. Penggunaan terapi ini dikaitkan dengan beberapa kejadian autoimun dan autoimun sitopenia seperti AIHA, ITP, gangguan hipotiroid atau hipertiroid, SLE, RA, dan penyakit Behçet (Barcellini, 2015).

Penggunaan obat-obatan juga dikaitkan dengan komplikasi autoimun pada keganasan hematologi. Penggunaan penghambat tirosin kinase / *tyrosin kinase inhibitor* (TKI) telah mengubah pendekatan terapeutik pada MPN, dengan *risk-benefit* yang cukup baik, terutama masalah infeksi. Namun, sebagian besar efeknya pada regulasi kompleks sistem imun masih memerlukan penjelasan lebih lanjut. TKI memiliki efek immunosupresif pada fungsi monosit / makrofag, pematangan sel dendritik, dan subset limfosit, dan juga mempengaruhi aktivitas immunomodulator yang menginduksi polarisasi monosit tipe I, meningkatkan fungsi sel *natural killer* dan aktivasi limfosit T. Efek berbahaya dari penggunaan immunomodulator ini dapat terjadi akibat penggunaan terapi agresif seperti transplantasi sumsum tulang, dimana beberapa komplikasi autoimun dianggap sebagai konsekuensi dari badai immunologis yang ditimbulkan oleh pertempuran melawan sel tumor.

Penegakkan diagnosis gangguan autoimun pada keganasan hematologi cukup sulit akibat kondisi yang tumpang tindih seperti kemoterapi, infiltrasi sumsum tulang, dan riwayat transfusi. Diketahui bahwa tes antiglobulin langsung (DAT) atau *direct Coombs test* untuk menegakkan diagnosis AIHA kemungkinan menunjukkan hasil negatif pada 10% kasus, dan deteksi antibodi anti-platelet dan anti-neutrofil memiliki sensitivitas rendah.

Pada pasien ini, tatalaksana awal yaitu dengan memperbaiki kondisi umum pasien dengan memberikan transfusi sel darah merah untuk mengoreksi kadar hemoglobin. Terapi lainnya bersifat simptomatik. Setelah diagnosis sudah ditegakkan, pasien diberikan penghambat JAK2 yaitu ruxolitinib dengan dosis 2x5 mg per oral. Terapi ini berfungsi untuk mengurangi splenomegali dan memperbaiki kondisi umum pasien. Secara garis besar, tidak ada terapi spesifik untuk mielofibrosis primer. Pada pasien, manifestasi klinis timbul akibat terjadinya splenomegali seperti nyeri perut, hipertensi portal, mudah kenyang, dan kaheksia. Tatalaksana dengan splenektomi dikaitkan dengan komplikasi pasca operasi yang signifikan seperti trombosis vena mesenterika, perdarahan, leukositosis dan trombositosis. Dikatakan bahwa splenektomi juga meningkatkan risiko transformasi blastik. Alternatif dengan radiasi limpa bisa dilakukan namun bersifat paliatif sementara dan terkait dengan risiko neutropenia, infeksi, dan risiko perdarahan bila selanjutnya akan dilakukan splenektomi. Penghambat JAK2 yaitu ruxolitinib, telah terbukti efektif dalam mengurangi splenomegali dan mengurangi gejala konstitusional pada sebagian besar pasien mielofibrosis primer. Transplantasi sumsum tulang merupakan satu-satunya pengobatan kuratif dan sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan terutama pada pasien yang masih muda.

Tatalaksana AIHA secara umum yaitu atasi penyebab dasar, jika sudah diketahui penyebab yang dicurigai. Pemberian steroid dosis tinggi merupakan salah satu obat pilihan yang bekerja dengan menghambat fungsi makrofag dan menurunkan sintesis antibodi, lebih dari 50% kasus memberikan respons baik. Jika tidak ada respons terhadap terapi steroid, splenektomi dapat dipertimbangkan. Selain itu, pada pasien juga dapat diberikan imunosupresan, seperti mikofenolat mofetil yang bekerja menekan sintesis antibodi dan selektif menekan proliferasi limfosit T dan B. Obat ini dapat dikombinasikan dengan steroid atau obat imunosupresan yang lain. Dalam keadaan darurat, dapat dipertimbangkan transfusi sel darah merah apabila terdapat anemia berat.

Selain itu, penting untuk dilakukan penelusuran apakah seseorang memiliki kecurigaan memiliki kondisi imunodefisiensi. Imunodefisiensi primer merupakan gangguan kekebalan tubuh bawaan saat lahir yang dapat berkembang seiring bertambahnya usia, sedangkan imunodefisiensi sekunder merupakan penurunan jumlah dan atau fungsi sel imun yang terjadi akibat kondisi lain yang mendasarinya atau sebagai efek samping dari obat yang digunakan untuk mengobati keganasan hematologis dan gangguan autoimun. Diketahui bahwa pasien dengan imunodefisiensi primer memiliki risiko tinggi menderita keganasan hematologi dan penyakit autoimun, sehingga perlu dipertimbangkan kemungkinan defisiensi imun pada pasien dengan keganasan hematologi atau penyakit autoimun (Ballow et al., 2022).

Kelangsungan hidup pasien mielofibrosis primer tergantung dari faktor risiko yang ditemukan saat penegakkan diagnosis. Prognosis kasus ini lebih buruk dibandingkan dengan penderita PV dan TE. Penyakit ini dapat berkembang dari fase kronis ke fase akselerasi disertai gejala konstitusional dan peningkatan kegagalan sumsum tulang. Sekitar 10% kasus secara spontan dapat berubah menjadi bentuk leukemia akut yang agresif dimana terapi biasanya sudah tidak efektif. Faktor-faktor lain yang memperburuk prognosis penyakit yaitu adanya kelainan sitogenetik kompleks, trombositopenia, dan anemia yang bergantung pada transfusi. Mutasi pada gen ASXL1, EZH2, SRSF2, dan IDH1/2 dikatakan sebagai faktor risiko kematian dini dan menunjukkan terjadinya transformasi menjadi leukemia akut.

KESIMPULAN

Mielofibrosis primer merupakan suatu kelainan sel induk hematopoietik klonal yang berkaitan dengan mutasi pada JAK2, MPL atau CALR yang ditandai dengan fibrosis pada sumsum tulang, hematopoiesis ekstrasmeduler, dan ditemukan pada 90% pasien. Mielofibrosis primer ini termasuk dalam klasifikasi MPN bersama dengan PV dan TE, dan merupakan kasus yang cukup jarang. Keganasan MPN ini bisa menimbulkan komplikasi berupa kelainan autoimun salah satunya AIHA, namun kasusnya sangat jarang. Mekanisme penting yang dianggap berperan terhadap patogenesis pada kasus ini yaitu inflamasi kronis yang terjadi secara terus menerus sehingga terjadi kerusakan sel dan jaringan serta mutasi DNA pada jaringan yang rusak. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih

lanjut. Pada laporan kasus ini telah dilaporkan seorang perempuan, usia 64 tahun dengan mielofibrosis primer, AIHA, *acute on chronic kidney disease* (ACKD) et causa nefropati obstruktif, nefrolitiasis kanan, dan hipertensi terkontrol. Kasus keganasan sel hematopoietik disertai komplikasi autoimun ini sangat jarang dan laporan kasusnya masih belum banyak. Pada pasien, terapi terakhir yang diberikan adalah terapi oral penghambat JAK2, yaitu ruxolitinib 2x5 mg

DAFTAR PUSTAKA

- Abello Polo, V., Saavedra Ramirez, D., Quintero, M., Lobaton, J. F., Sossa Melo, C. L., Lopera, D., Quintero, G., Romero Villa, R., Espinosa, D., Peña, A., Solano, M. H., & Casas, C. P. (2017). Epidemiología de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPC): Primer reporte del Registro Colombiano de NMPC. *Acta Médica Colombiana*, 42(1). <https://doi.org/10.36104/amc.2017.624>
- Alshemmari, S. H., Rajan, R., & Emadi, A. (2016). Molecular pathogenesis and clinical significance of driver mutations in primary myelofibrosis: A review. *Medical Principles and Practice*, 25, 501–509. <https://doi.org/10.1159/000448447>
- Bakta, I. M. (2012). *Hematologi klinik ringkas*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ballow, M., Ramon, S. S., & Walter, J. E. (2022). Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: Hematological malignancies and autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.771003/full>
- Barcellini, W. (2015). New insight in pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 42, 287–293. <https://doi.org/10.1159/000438825>
- Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2021). Immune phenomena in myeloid neoplasms: An “egg or chicken” question. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.636363/full>
- Grinfeld, J., Nangalia, J., Baxter, E. J., Wedge, D. C., Angelopoulos, N., Cantrill, R., Godfrey, A. L., Papaemmanuil, E., Gundem, G., MacLean, C., Cook, J., O’Neil, L., O’Meara, S., Teague, J. W., Butler, A. P., Massie, C. E., Williams, N., Nice, F. L., Andersen, C. L., ... Campbell, P. J. (2018). Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 379(15). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716614>
- Guglielmelli, P., Rotunno, G., Pacilli, A., Rumi, E., Rosti, V., Delaini, F., Maffioli, M., Fanelli, T., Pancrazzi, A., Pieri, L., Pietra, D., Salmoiraghi, S., Mannarelli, C., Passamonti, F., Rambaldi, A., Barosi, G., Barbui, T., Cazzola, M., & Vannucchi, A. M. (2016). Differences in Clinical and Molecular Characteristics and Outcome in Prefibrotic and Overt Primary Myelofibrosis According to 2016 WHO Criteria. a Study on 639 Patients of the Agimm Group. *Blood*, 128(22). <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.943.943>
- Hermouet, S., Corbel, E. B., & Gardie, B. (2015). Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: Role and mechanism of chronic inflammation. *Clinical and Developmental Immunology*. <https://doi.org/10.1155/2015/103403>
- Irhamisyah, M., Muhadi, D., & Arif, M. (2018). Primary myelofibrosis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 25(1).
- Johanis, J., & Hajat, A. (2018). Patogenesis Dan Pemeriksaan Laboratoprium Mielofibrosis Primer. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 17(2). <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v17i2.1025>
- Kim, T. Y. (2022). *Clinical features, gene alterations, and outcomes in prefibrotic and overt primary and secondary myelofibrotic patients*.
- Leiva, O., Hobbs, G., Ravid, K., & Libby, P. (2022). Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. In *JACC: CardioOncology* (Vol. 4, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.002>

- McMullin, M. F., & Anderson, L. A. (2020). Aetiology of myeloproliferative neoplasms. In *Cancers* (Vol. 12, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/cancers12071810>
- Prakash, S., Arber, D. A., Bueso-Ramos, C., Hasserrjian, R. P., & Orazi, A. (2023). Advances in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. In *Virchows Archiv* (Vol. 482, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03465-7>
- Spivak, J. L. (Ed.). (2018). *Harrison's principles of internal medicine* (20th ed.). McGraw-Hill.
- Szybinski, J., & Meyer, S. C. (2021). Genetics of Myeloproliferative Neoplasms. In *Hematology/Oncology Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.12.002>
- Tefferi, A. (2020). Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 96, 145–162. <https://doi.org/10.1002/ajh.26035>
- Zhang, L., Ye, X., Luo, S., Xu, X., Wang, S., Jin, K., Zheng, Y., Zhu, X., Chen, D., Jin, J., & Huang, J. (2023). Clinical features and next-generation sequencing landscape of essential thrombocythemia, prefibrotic primary myelofibrosis, and overt fibrotic primary myelofibrosis: a Chinese monocentric retrospective study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(6). <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04067-1>



© 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)