

CASE REPORT

Stroke Iskemik sebagai Gambaran Awal pada Leukemia Myeloid Akut dengan Trombositosis: Laporan Kasus

Eunike Firyanti¹, Febri Sri Astuti²

¹Puskesmas Sagalaherang, Subang, Indonesia

²RSUD Indrasari Rengat, Riau, Indonesia

Korespondensi: Eunike Firyanti, E-mail: eunikefiryanti@gmail.com

Abstract

Background: Acute myeloid leukemia (AML) commonly leads to complications, primarily due to the underlying disease or chemotherapy. While patients are at high risk for both hemorrhagic and thrombotic events, thrombotic vascular complications as an initial presentation are relatively uncommon. Cerebral involvement in AML is associated with a fivefold increase in mortality risk.

Case: A 54-year-old male presented with left-sided hemiparesis, fever, decreased appetite, and laboratory findings showing marked leukocytosis ($40,990/\text{mm}^3$) and thrombocytosis ($814,000/\text{mm}^3$). A computed tomography (CT) scan revealed an infarct in the right middle cerebral artery territory. The diagnosis of AML was established during further investigation. Despite conservative management, the patient experienced a decline in consciousness and was transferred to the intensive care unit.

Discussion: In a case series of 24 patients, thrombotic events were the first clinical manifestation of leukemia in only 3.4% of cases. Thrombocytosis is an unusual finding in AML; some reported cases have been linked to chromosome 3 abnormalities, although genetic analysis could not be performed in this case. Several studies suggest a causal relationship between elevated platelet count and an increased risk of vascular occlusion. In addition, leukocytosis in the acute phase can induce hyperviscosity, leading to blood stasis and thrombotic complications.

Conclusion: Thrombotic cerebrovascular events can be an early manifestation of AML, potentially triggered by hyperviscosity. These events are associated with increased mortality, particularly in settings with limited diagnostic and therapeutic resources.

Keywords: Ischemic stroke; Acute myeloid leukemia (AML); Thrombocytosis.

Abstrak

Latar belakang: Leukemia myeloid akut (LMA) diketahui menimbulkan komplikasi terutama akibat penyakit yang mendasarinya maupun efek samping kemoterapi. Meskipun pasien berisiko tinggi mengalami berbagai komplikasi hemoragik dan trombotik, komplikasi vaskular trombotik sebagai manifestasi awal tergolong jarang. Keterlibatan system saraf pusat pada pasien LMA, meskipun tidak umum, dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian hingga lima kali lipat.

Kasus: Seorang pasien laki-laki berusia 54 tahun datang dengan keluhan hemiparesis sisi kiri, demam, penurunan nafsu makan, dan hasil laboratorium menunjukkan leukositosis ($40,990/\text{mm}^3$) serta trombositosis ($814,000/\text{mm}^3$). Pemeriksaan CT-scan kepala menunjukkan infark pada area arteri serebri media kanan. Diagnosis LMA ditegakkan selama masa perawatan. Saat menjalani terapi konservatif, pasien mengalami penurunan kesadaran dan kemudian dirawat di unit perawatan intensif.

Diskusi: Dalam sebuah penelitian *case series* yang melibatkan 24 pasien, kejadian trombotik sebagai manifestasi klinis awal leukemia hanya ditemukan pada 3.4% kasus. Hubungan antara trombositosis dan LMA tergolong tidak lazim; beberapa kasus yang dilaporkan menunjukkan adanya kelainan kromosom 3, namun analisis genetik tidak dapat kami lakukan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan jumlah trombosit dapat meningkatkan risiko oklusi vaskular. Selain itu, leukositosis pada fase akut dapat menyebabkan hiperviskositas darah, yang berkontribusi terhadap stasis dan meningkatkan risiko trombosis.

Kesimpulan: Kejadian trombotik pada sistem serebrovaskular dapat menjadi manifestasi awal LMA, kemungkinan besar disebabkan oleh hiperviskositas. Kondisi ini berisiko meningkatkan angka kematian, terutama pada fasilitas layanan Kesehatan perifer yang memiliki keterbatasan dalam sarana diagnostik dan penatalaksanaan.

Kata Kunci: Stroke iskemik; Leukemia myeloid akut (LMA); Trombositosis.

Pendahuluan

Risiko terjadinya perdarahan dan trombosis, termasuk pada sistem serebrovaskular, diketahui meningkat pada keganasan hematologi, dan secara signifikan dapat memperburuk kondisi dan prognosis penderita. Sekitar 15% pasien keganasan juga mengalami gangguan serebrovaskular secara bersamaan dengan frekuensi yang hampir sama antara kejadian infark serebral dan perdarahan serebral. Hal ini juga dijumpai pada kasus Leukemia Myeloid Akut (LMA), namun insiden trombotik sebagai manifestasi awal jarang dilaporkan.^{1,2}

Pada pasien dengan LMA, jumlah trombosit saat didiagnosis bisa sangat bervariasi, namun secara klinis, sebagian besar pasien LMA memiliki trombositopenia, leukositosis, dan anemia pada saat diagnosis, dan hanya sejumlah kecil pasien yang memiliki jumlah trombosit normal atau tinggi.³ Berikut ini akan disampaikan sebuah kasus stroke iskemik pada pasien sebelum didiagnosa LMA dengan temuan trombositosis.

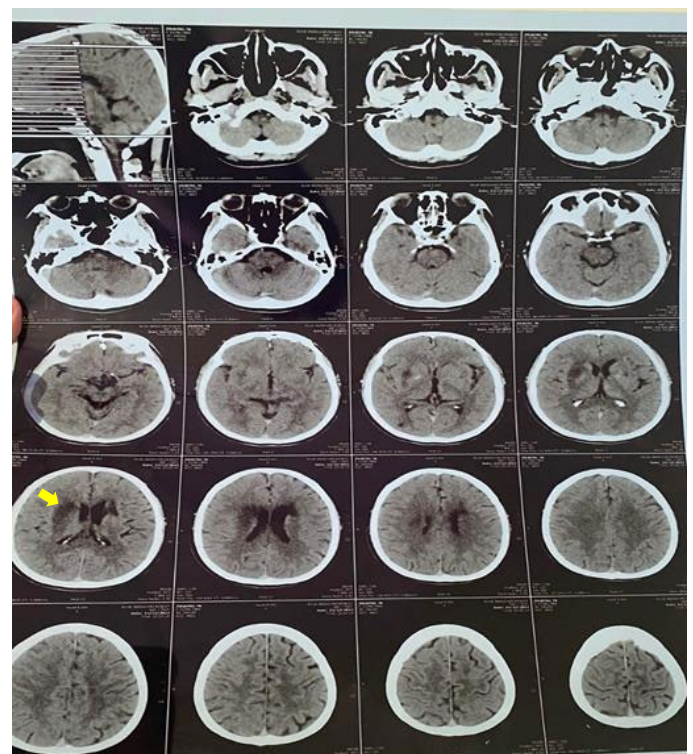
Presentasi Kasus

Pasien laki laki, usia 54 tahun, datang dengan keluhan kelemahan anggota gerak sebelah kiri sejak 12 jam sebelum datang ke IGD. Kelemahan anggota gerak sebelah kiri ini juga diikuti keluhan bicara pelo dan tampak raut wajah yang jatuh ke bawah disebelah kiri. Keluhan tersebut muncul mendadak setelah pasien terbangun dari tidur. Berdasarkan keterangan istri pasien, pasien mengaku beberapa minggu terakhir badan dirasakan demam namun demam naik turun. Mudah lelah meskipun tidak beraktifitas. Selain keluhan di atas, pasien mengeluh penurunan nafsu makan, serta mengalami mual. Mual hampir berlangsung sepanjang hari hampir setelah makan. Keluhan ini merupakan keluhan yang pertama kali dialami oleh pasien. Tidak ada riwayat keluarga dengan kelainan yang sama seperti pasien. Pasien bekerja sebagai pedagang, memiliki riwayat merokok 5-6 batang rokok per hari, dan tidak ada rutinitas berolahraga.

Pada pemeriksaan tanda-tanda vital didapatkan keadaan umum sakit sedang, kesadaran *compos mentis* (GCS: E₄V₅M₆), tekanan darah 149/84 mmHg, dengan temperatur 36.7°C, denyut nadi 87x/menit, frekuensi respirasi 20x/menit, dengan saturasi O₂ 98%. Pada pemeriksaan fisik generalisata didapatkan kepala, paru, jantung, dan abdomen dalam batas normal. Pada pemeriksaan status neurologis tidak didapatkan kaku kuduk, kekuatan tonus otot ekstremitas superior dan inferior kanan 5/5 dan ekstremitas superior dan inferior kiri 2/2. Pada pemeriksaan nervus kranialis

yaitu nervus VII didapatkan hasil *facial palsy* kiri, nervus IX/X didapatkan hasil disartria. Pemeriksaan sensorik menunjukkan hasil dalam batas normal.

Dari pemeriksaan darah lengkap awal didapatkan hitung leukosit $40.99 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 17.0 gram/dl, hematokrit 53.8 %, trombosit $778 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pada pemeriksaan kimia darah didapatkan kreatinin 1.01 mg/dL, ureum 28 mg/dL, gula darah sewaktu 151 mg/dL, kolesterol total 176 mg/dL, trigliserida 172 mg/dL, HDL 55 mg/dL, LDL 90 mg/dL. Pemeriksaan EKG dan foto thorax PA menunjukkan hasil normal. Pemeriksaan CT-Scan kepala tanpa kontras tampak lesi hipodens batas sebagian tegas di basal ganglia kanan sesuai dengan teritori arteri serebri media kanan cabang sentral dan lesi kecil di putamen kiri korona radiata kiri. Pemeriksaan penunjang hapusan darah tepi coba dilakukan karena adanya kecurigaan keganasan, didapati hasil gambaran eritrosit bentuk dan morfologi normokrom normositik, leukosit dengan gambaran peningkatan jumlah leukosit dan sel blast (+),



Gambar 1. CT-Scan kepala tanpa kontras, tanda panah berwarna kuning menunjukkan infark serebral di basal ganglia kanan

peningkatan jumlah trombosit, tidak ada kesan *giant trombosit*, dan ukuran normal.

Selama perawatan pasien mendapat terapi infus asering 20 tetes per menit, injeksi Citicoline 500mg per 12 jam, injeksi antibiotika Ceftriaxone 2gr per 24 jam, Asam asetilsalisilat 80mg per oral, Amlodipine 10mg per oral, dan Asam folat per oral, lalu pasien dikonsultasikan ke bagian Penyakit Dalam. Pada hari ketiga perawatan dijumpai penurunan kesadaran pada pasien, pada pemeriksaan darah terdapat peningkatan trombosit $814 \times 10^3/\mu\text{L}$, lalu pasien dirujuk ke rumah sakit rujukan di kota untuk pemeriksaan dan perawatan lebih lanjut. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan sumsum tulang belakang dan didapati diagnosa LMA. Setelah perawatan di rumah sakit rujukan, pasien diperbolehkan pulang dan melanjutkan perawatan kontrol rutin di Poli Neurologi, didapati perbaikan yang signifikan pada pasien.

Pembahasan

Pasien dengan LMA memiliki banyak komplikasi, baik disebabkan oleh penyakit yang mendasarinya maupun akibat dari kemoterapi. Penelitian menunjukkan sebanyak 5.4% pasien dengan LMA mengalami kejadian trombotik dalam 2 tahun. Namun, hanya ada sedikit kasus dalam literatur yang melaporkan kejadian trombotik sebagai manifestasi awal pada LMA.^{4,5} Dalam sebuah *case series* dari 24 pasien, kejadian trombotik yang menjadi manifestasi klinis pertama pada leukemia ditemukan hanya pada 3.4% kasus.⁶ Muñiz AE melaporkan iskemia miokard dan serebral sebagai gambaran awal dalam kasus AML. Keterlibatan gangguan otak pada pasien dengan LMA, meskipun relatif jarang, dikaitkan dengan 5 kali risiko kematian yang lebih tinggi.^{7,8}

Leukositosis pada fase akut penyakit menghasilkan hiperviskositas yang menyebabkan darah bersifat stasis, faktor lain yang juga berhubungan dengan kejadian trombotik pada LMA adalah peningkatan ekspresi faktor jaringan, aktivasi endotel, kemoterapi, sub tipe leukemia, dan mikropartikel. Pembuluh darah kecil (*microvascular*) adalah yang paling rentan terhadap gangguan ini dikarenakan ukuran diameter lumennya yang kecil, sehingga menjadi ancaman emergensi pada organ-organ vital seperti jantung, paru-paru, dan otak.^{2,9}

Faktor risiko stroke iskemik yang paling umum adalah aterosklerosis dan aritmia jantung, tetapi faktor lain seperti gangguan koagulasi juga terlibat. Mekanisme patogenesis telah dianalisis dalam beberapa penelitian dan menunjukkan hubungan sebab akibat antara peningkatan jumlah trombosit dan kelainan fungsi trombosit yang berhubungan dengan gangguan koagulasi dan peningkatan risiko oklusi pembuluh darah. Pada pasien dalam kasus ini tidak dijumpai adanya faktor risiko yang memperberat seperti kelainan aritmia jantung berdasarkan hasil pemeriksaan EKG dan risiko adanya aterosklerosis berdasarkan hasil profil lipid yang normal. Pada pasien dijumpai adanya leukositosis dan trombositosis dimana keduanya berhubungan dengan kejadian trombotik yang dapat memicu terjadinya stroke iskemik.¹⁰

Hubungan trombositosis dengan LMA juga termasuk tidak biasa, beberapa kasus yang telah diteliti ditemukan adanya kelainan pada kromosom 3 dan 7q. Enkyoung You melaporkan adanya kelainan pada kromosom i(17q) berhubungan dengan kejadian hipertrombositosis pada pasien LMA yang memerlukan penelitian lebih lanjut, namun karena keterbatasan tidak dapat dilakukan analisis genetik pada pasien dalam kasus ini.¹¹

Tidak adanya standar penatalaksanaan stroke iskemik akut pada pasien LMA secara spesifik yang telah ditetapkan dan terutama karena keterbatasan fasilitas serta obat-obatan di rumah sakit perifer, sehingga penatalaksanaan awal yang diberikan pada pasien ini terbatas pada terapi simptomatis dan rehabilitatif pada pasien stroke umumnya, dan meskipun di sebagian besar kasus yang telah dipublikasikan prognosisnya buruk, namun perkembangan klinis pada pasien dalam kasus ini sangat baik (tidak ada defisit neurologis yang besar).

Kesimpulan

Kejadian trombotik pada sistem serebrovaskular pada awal kasus LMA meskipun jarang, tetap dapat terjadi kemungkinan dikarenakan adanya hiperviskositas, dan hal ini dapat meningkatkan resiko kematian sampai 5 kali lipat. Keterbatasan fasilitas serta obat-obatan di rumah sakit perifer menjadi tantangan tersendiri yang membuat pemeriksaan dan terapi menjadi sangat terbatas.

Daftar Pustaka

1. Dardiotis, E., Aloizou, A. M., Markoula, S., Siokas, V., Tsarouhas, K., Tzanakakis, G., Libra, M., Kyritsis, A. P., Brotis, A. G., Aschner, M., Gozes, I., Bogdanos, D. P., Spandidos, D. A., Mitsias, P. D., & Tsatsakis, A. (2019). Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). In *International Journal of Oncology* (Vol. 54, Issue 3, pp. 779–796). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
2. Pankaj, P., Panda, C. K., Karim, H. M. R., Bala, S., & Bidwaikar, A. (2023). Ischemic Stroke as the Presenting Feature for Non-acute Promyelocytic Leukemia Variant of Acute Myeloid Leukemia: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.41083>
3. Park, C. H., & Yun, J. W. (2022). Investigation of Biomarkers Associated with Low Platelet Counts in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147772>
4. Ziegler, S., Sperr, W. R., Knöbl, P., Lehr, S., Weltermann, A., Jäger, U., Valent, P., & Lechner, K. (2005). Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thrombosis Research*, 115(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.07.016>
5. Ku, G. H., White, R. H., Chew, H. K., Harvey, D. J., Zhou, H., & Wun, T. (2009). Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*, 113(17). <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-175745>
6. de Stefano, V., Sorà, F., Rossi, E., Chiusolo, P., Laurenti, L., Fianchi, L., Zini, G., Pagano, L., Sica, S., & Leone, G. (2005). The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(9). <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x>
7. Muñiz, A. E. (2012). Myocardial infarction and stroke as the presenting symptoms of acute myeloid leukemia. *Journal of Emergency Medicine*, 42(6). <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.04.061>
8. del Prete, C., Kim, T., Lansigan, F., Shatzel, J., & Friedman, H. (2018). The Epidemiology and Clinical Associations of Stroke in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Review of 10,972 Admissions From the 2012 National Inpatient Sample. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 18(1). <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.09.008>
9. Manea, M. M., Dobri, A. M., Dragoș, D., Borsaru, G., & Tuță, S. (2018). Multiple acute ischemic strokes as the onset manifestation of acute promyelocytic leukemia. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Medecine Interne*, 56(4). <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0021>
10. Pavaloiu, R. M., & Mogoanta, L. (2017). Repeated Events of Acute Ischemic Stroke in a Patient with Essential Thrombocythemia. *Current Health Sciences Journal*, 43(1). <https://doi.org/10.12865/CHSJ.43.01.16>
11. You, E., Cho, S. Y., Yang, J. J., Lee, H. J., Lee, W. I., Lee, J., Cho, K. S., Cho, E. H., & Park, A. T. S. (2015). A novel case of extreme thrombocytosis in acute myeloid leukemia associated with isochromosome 17q and copy neutral loss of heterozygosity. *Annals of Laboratory Medicine*, 35(3). <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.3.366>