

## EKSPLORASI SUMSUM TULANG PADA KASUS FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO)

### *BONE MARROW EXPLORATION IN FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO)*

**Yuni Prastyo Kurniati**

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Surakarta- Indonesia  
ypk134@ums.ac.id

#### ABSTRAK

Pendahuluan : Demam yang tidak diketahui sebabnya atau dikenal dengan fever of unknown origin merupakan masalah menarik dalam kedokteran klinis, karena tidak ada rekomendasi standar dalam pendekatan diagnosisnya. Pemeriksaan sumsum tulang sendiri hanya dilakukan pada kasus keganasan hematologi dan kelainan granulomatous. Insidensi granuloma pada sumsum tulang sendiri sangatlah jarang, hanya sekitar 0,38-2,2%. Tujuan: Melaporkan kasus sulit tentang penegakan diagnosis demam yang tak jelas. Metode : Pelaporan kasus ini menggunakan pendekatan studi pustaka ditinjau dari bidang Patologi Anatomi. Hasil : laki-laki, 60 tahun dengan panas badan naik turun selama 2 bulan, disertai batuk, nyeri sendi lutut dan tulang belakang. Riwayat kontak penderita tuberkulosis negatif. Radiologi kesan kardiomegali. Laboratorium: anemia, leukopeni. Klinis mendiagnosis suspek multiple myeloma. Biopsi sumsum tulang : normoseluler, tuberkel, sel epitheloid histiosit dan datia langhans. Terdapat sel blast < 10%, dan megakariosit atypik serta positif pada pengecatan Ziehl-Nielsen. Kesimpulan histopatologi myelitis tuberculosis. Ulangan radiologi menemukan tuberkulosis miliar. Ringkasan : Differential diagnosis tuberkulosis pulmonal atau extra pulmonal harus dipikirkan pada kasus demam tak jelas seperti ini. Biopsi memiliki nilai sensitif tinggi sebagai deteksi. Evaluasi klinis yang baik ditambah pemeriksaan radiologis dan histopatologis dapat menegakkan diagnosis dengan tepat, sehingga terapi bisa dilakukan lebih dini.

**Keywords :** Fever of unknown origin, Sumsum tulang, Tuberkulosis

#### ABSTRACT

*Background : The role of tissue biopsy, in the diagnosis of fever with unknown origin has been highlighted in many studies. Bone marrow examination only carried out in hematological malignancies case and granulomatous disorders. The incidence of granuloma bone marrow is very rare, ranges from 0,38%-2,2%. Objective: to explain how to diagnose a difficult Fever case of unknown origin. Method : using the literature study approach in Pathology anatomy terms. Case description : A 60-year-old man, had intermitten fever for two months with non productive cough, knee joint and spinal pain. Negative TB contact and had kardiomegali. The clinical diagnosis suspect was multiple myeloma. Bone marrow biopsy showed normocellular, tubercel, epitheloid histiocyte and Langhans giant cells. Blast cells < 10%, positive atypical megakaryocyte, and stroma were found with positive Ziehl-Nielsen stain. The histopathological diagnosis is myelitis tuberculosis. Repeated chest X-Ray revealed miliary tuberculosis. Discussion and Conclusion : Possibility of pulmonary and extra pulmonal tuberculosis should be considered in this case. Bone marrow biopsy has a high sensitivity in detecting specific lesion. A good clinical evaluation, radiological and histopatology examination can make the diagnosis correctly, so that therapy can be done later.*

**Keywords :** Bonemarrow, Fever of unknown origin, Tuberculosis

#### PENDAHULUAN

Demam yang tidak diketahui sebabnya atau dikenal dengan *fever of unknown origin* (FUO) merupakan masalah yang menarik dalam kedokteran klinis, karena tidak ada guidelines dan rekomendasi standar pendekatan diagnosis (Hersch and Robert, 2014; Dutta *et al*, 2013). FUO

didefinisikan oleh Petersdorf dan Beeson pada 1961 sebagai temperatur  $> 38,3^{\circ} \text{C} / 101^{\circ} \text{F}$  pada beberapa keadaan, lama demam  $> 3$  minggu, tidak dapat didiagnosis pada pasien rawat inap yang telah diobservasi selama 1 minggu di rumah sakit (Hersch and Robert, 2014; Koley *et al*, 1991). Penyebab FUO antara lain infeksi (20-40%) yang disebabkan oleh bakteri, maupun virus (Hersch and Robert, 2014; Dutta *et al*, 2013), keganasan (20-30%) yang disebabkan oleh *colorectal cancer*, leukemia, lymphoma Hodgkin dan non Hodgkin, inflamasi non infeksi (10-30%) yang disebabkan oleh peradangan sendi, penyakit granulomatous, *vasculitis syndrome*, penyakit lainnya (10-20%) yang disebabkan oleh *drug induced*, penyakit tromboembolik dan tiroiditis (Hersch and Robert, 2014; Porwit *et al*, 2011). Pemeriksaan penunjang pada pasien dengan FUO yang dapat dilakukan antara lain sample darah multiple, elektrolit, enzim liver, urinalisis dengan kultur, *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan *C-Reactive protein* (CRP), *lactate dehydrogenase*, *Ferritin level*, *antinuclear antibodies*, *Tuberculin Skin Test* (TST) / *Mantoux Test*. Pemeriksaan radiologi seperti foto thorax, USG abdomen dan pelvic, *echocardiography* dapat membantu menegakkan diagnosis (Hersch and Robert, 2014; Dutta *et al*, 2013). Biopsi sumsum tulang pada pasien dengan FUO sebaiknya dijadikan pemeriksaan rutin terutama bila dicurigai keganasan dan penyakit infeksi terutama tuberkulosis. Pemeriksaan ini masih jarang dilakukan hanya 6% dari kasus. Dari berbagai penelitian, diagnosis melalui pemeriksaan biopsi sumsum tulang pada kasus FUO bervariasi antara 10-20 % (Hersch and Robert, 2014; Dutta *et al*, 2013). Penyakit infeksi terutama tuberkulosis dapat didiagnosis hingga 25%, biopsi liver dapat menegakkan diagnosis antara 14%-17% dan biopsi lymph node dapat menegakkan diagnosis seperti lymphoma, penyakit infeksi dan penyakit granulomatous (Hersch and Robert, 2014). Sedangkan diagnosis melalui biopsi aspirasi hanya mencapai 0%-2% (Hersch and Robert, 2014; Porwit *et al*, 2011). Biopsi tidak hanya memberikan gambaran histologis tetapi dapat menunjukkan proses penyakit (Koley *et al*, 1991).

Tuberculosis (TB) adalah infeksi bakteri yang disebabkan oleh *mycobacterium tuberculosis* (Depkes RI, 2000; Barnes and Gordon, 2008; Aster *et al*, 2013). Sepertiga penduduk dunia terinfeksi tuberculosis. Tuberculosis merupakan penyakit yang banyak dijumpai di negara berkembang. Kematian akibat tuberculosis mencapai 25% dari seluruh kematian, dan 75% penderita tuberculosis adalah kelompok usia reproduktif (15-50 tahun). Di Indonesia penyakit tuberculosis merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit saluran pernafasan (Depkes RI, 2000). Klasifikasi tuberculosis dibagi dua. Tuberculosis paru merupakan infeksi tuberculosis yang menyerang paru (tidak termasuk pleura) dan tuberculosis extraparu menyerang organ selain paru (pleura, selaput otak, pericardium, kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin) (Depkes RI, 2000; Barnes and Gordon, 2008; Aster *et al*, 2013). Tuberculosis milier terjadi ketika basil tuberkel menyebar akut melalui aliran darah. Pada daerah dengan prevalensi tinggi, sebagian besar kasus terjadi segera setelah awal infeksi, tetapi di daerah dengan prevalensi rendah, mayoritas kasus terjadi setelah reaktivasi dan biasanya pada orang tua. Penyakit milier biasanya muncul di antara grup berisiko tinggi, meliputi orang-orang dengan infeksi HIV, neoplasma hematologik, mereka yang menjalani pengobatan immunosupresif, termasuk steroid dosis tinggi. Pasien dapat mengalami penyakit ringan selama beberapa minggu atau bulan. Demam merupakan gejala paling umum pada penyakit milier, tetapi banyak pasien dilaporkan mendapat gejala-gejala nonspesifik seperti *malaise*, anoreksia, penurunan berat badan, dan keringat malam. Diagnosis tuberculosis milier dapat melalui berbagai pemeriksaan antara lain *Tuberculin Skin Test* (TST) / *Mantoux Test*, pemeriksaan bakteriologi, radiologi, biopsi sumsum tulang (Barnes and Gordon, 2008). Insidensi granuloma pada sumsum tulang jarang ditemukan antara 0,38%-2,2%.

## METODE

Pelaporan kasus ini menggunakan pendekatan studi pustaka ditinjau dari bidang Patologi Anatomi.

### Laporan Kasus

Seorang laki-laki, usia 60 tahun datang ke IGD dengan panas badan naik turun selama 2 bulan, panas terutama malam hari, disertai batuk. Batuk tidak disertai darah, tidak disertai penurunan berat badan, menyangkal adanya riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis. Panas badan disertai nyeri persendian lutut dan nyeri tulang belakang.

Pemeriksaan fisik didapat:

TD : 120/80 mmhg  
HR : 80x/m reguler  
RR : 20x/m  
T : 37,8 °C

Hasil laboratorium:

HB : 8,8 mg/dl  
Leukosit : 4300/mm<sup>3</sup>  
Trombosit : 435.000/mm<sup>3</sup>  
Ureum : 65 mmol/L  
Kreatinin : 1,8 mmol/L  
Asam urat : 7,4 mmol/L  
GDS : 164 mg/dl  
Protein Bence Jones : +1

Diagnosa Klinis : Suspek multiple myeloma

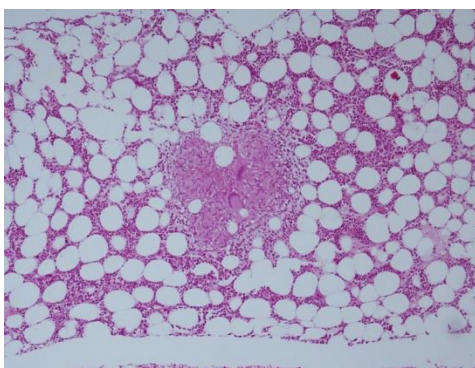
Foto thorax saat datang: Kesan cardiomegali

BMA 5 hari sesudah rawat inap : Kesan Myelodisplasia Syndrome

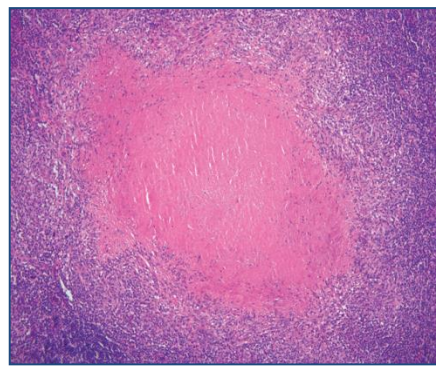
Pada pewarnaan khusus Ziehl Nielsen ditemukan kuman bentuk batang.

Biopsi sumsum tulang menunjukkan makroskopis berupa 1 keping jaringan ukuran panjang 1,5 cm diameter 0,3 cm, putih kecoklatan keras. Mikroskopis menunjukkan normoseluler, ratio sel : lemak 40%;60%, mieloid : eritroid 1:3, ditemukan granuloma tuberkel, sel-sel epitheloid histiosit dan sel datia Langhans, sel blast < 10%, megakaryosit atypik dapat ditemukan, limfosit matur dapat ditemukan, granulosit matur dapat ditemukan, sumsum tulang lamelar, *paratrabecular spaces* normal, stroma sumsum tulang fibrotik ringan sampai sedang.

Kesimpulan : Myelitis tuberkulosis dengan sumsum tulang normoseluler menurut umur

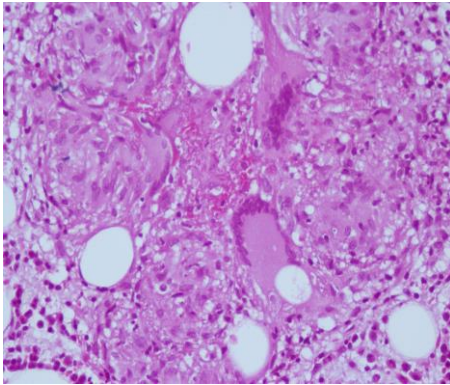


Granuloma tuberkel diantara lemak sumsum tulang (HE 100x)

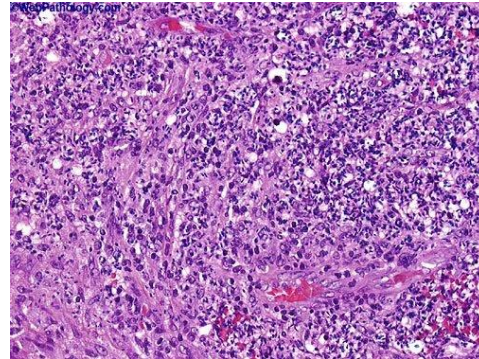


Granuloma dengan nekrosis (HE 400x)

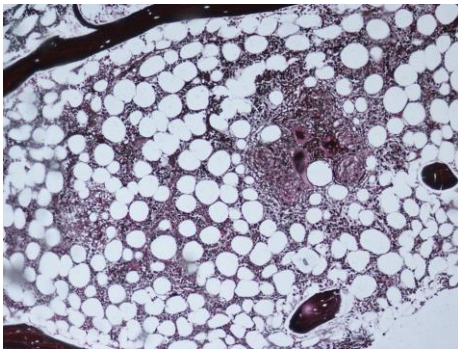




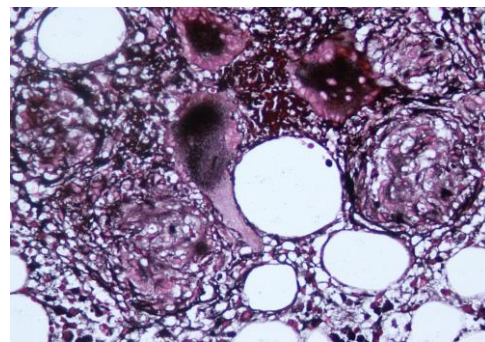
Granuloma tuberkel disertai sel datia Langhan  
(HE 400x)



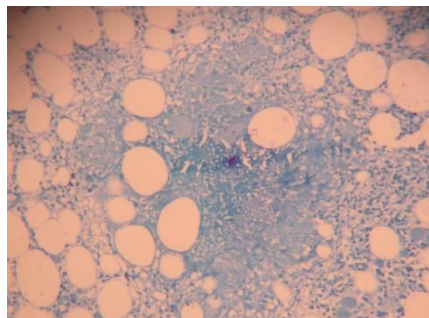
Granuloma tuberkel tersusun atas  
sel-sel epiteloid (HE 400x)



Pengecatan Reticulin



Pengecatan Ziehl Nielsen



Acid Fast Bacilli (+) disekitar nekrosis (ZN 100x)

Dilakukan kembali x-foto thorax, kesimpulan: infiltrat pada kedua lapangan paru DD/TB milier.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Diskusi

Pada kasus yang dilaporkan seorang laki-laki, 60 tahun datang ke IGD RS X dengan panas badan naik turun selama 2 bulan, disertai batuk-batuk. Batuk tidak disertai darah, tidak disertai penurunan berat badan. Menyangkal adanya riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis. Panas badan disertai nyeri persendian lutut dan nyeri tulang belakang. Pemeriksaan radiologi memberikan kesan kardiomegali, laboratorium anemia, leukopeni, peningkatan kadar asam urat dan Bence Jones

protein (+) 1. Klinis mendiagnosis suspek multiple myeloma. Pemeriksaan histopatologis memberi gambaran mikroskopis normoseluler, rasio sel:lemak = 40%:60%, mieloid:eritroid = 1:3, ditemukan nekrosis, granuloma tuberkel, sel-sel epitheloid histiosit dan sel datia Langhans, sel blast < 10%, megakaryosit atypik dapat ditemukan, limfosit matur dapat ditemukan, granulosit matur dapat ditemukan, sumsum tulang lamelar, *paratrabecular spaces* normal, stroma sumsum tulang fibrotik ringan sampai sedang.

Untuk mengkonfirmasi diagnosis dilakukan pengecatan khusus dengan Ziehl Nielsen yang menunjukkan kuman batang tahan asam (*acid fast bacilli*) berwarna kemerahan disekitar nekrosis. Pemeriksaan histopatologi memberikan diagnosis radang granulomatosa *et causa* tuberkulosis. Klinisi kemudian melakukan pemeriksaan radiologi ulang dan memberikan hasil gambaran infiltrat pada kedua lapangan paru DD/TB milier.

Infeksi penyebab dari FUO yang paling sering yaitu tuberculosis hingga 14% (Hersch and Robert, 2014; Dutta *et al*, 2013). *Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab penyakit TB Paru telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia. Menurut WHO sekitar 8 juta penduduk dunia diserang TB dengan kematian 3 juta orang per tahun. Di negara berkembang kematian ini merupakan 25% dari kematian penyakit yang sebenarnya dapat diadakan pencegahan. Diperkirakan 95% penderita TB berada di negara-negara berkembang (Depkes RI, 2000). Di kawasan Asia Tenggara, data WHO menunjukkan bahwa TBC membunuh sekitar 2.000 jiwa setiap hari. Dan sekitar 40% dari kasus TBC di dunia berada di kawasan Asia Tenggara. Laporan WHO pada tahun 2010, mencatat peringkat Indonesia menurun ke posisi lima setelah India, China, Afrika Selatan dan Nigeria dengan jumlah penderita TBC sebesar 429 ribu orang (PPTI, 2012; Depkes RI, 2012; Dinkes Provinsi Jawa Tengah, 2012; Dinkes Kota Semarang, 2012).

Jumlah penderita TB Paru BTA positif di Indonesia secara nasional pada tahun 2010 adalah sebesar 169.213 kasus. Jumlah penderita TB extra pulmonal 11.215 kasus. Secara kasar diperkirakan setiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 130 penderita baru TB paru BTA positif. Sedangkan kematian karena TB diperkirakan 175.000 per tahun (Kemenkes RI, 2010; PPTI, 2012). Penderita tuberculosis di provinsi Jawa Tengah mencapai 106,42/100.000 penduduk, sememntara di kabupaten Semarang penderita tuberculosis mencapai 30.709 orang dan jumlah penderitaa tuberculosis extra paru 146 orang. (Depkes RI, 2012; Dinkes Kota Semarang, 2012).

Klasifikasi tuberculosis dibagi dua. Tuberculosis paru merupakan infeksi tuberculosis yang menyerang paru (tidak termasuk pleura) dan tuberculosis extraparu menyerang organ selain paru (pleura, selaput otak, pericardium, kelenjar lymfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin). Tuberculosis extrapulmonal dibagi menjadi 2 klasifikasi. Tuberculosis extra paru ringan menyerang kelenjar lymfe, pleuritis exsudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi dan kelenjar adrenal. Tuberculosis extra paru berat pada meningitis, milier, pericarditis, peritonitis, pleuritis eksudativa duplex, tulang belakang, usus, saluran kencing dan alat kelamin. Tuberculosis pada bonemarrow merupakan kasus yang jarang terjadi. Insidensi tuberculosis pada bonemarrow antara 0,38%-2,2% (Koley *et al*, 1991; Depkes RI, 2000; Barnes and Gordon, 2008; Aster *et al*, 2013).

Tuberculosis extrapulmonal memberikan gejala klinis yang bervariasi sehingga sulit didiagnosis dan memperlihatkan kelainan hematologi yang bervariasi seperti anemia, leukopenia, trombositopenia. Pada kasus ini kelainan hematologi berupa anemia dan leukopenia. Protein bence jones positif merupakan proteinuria fisiologis. Pada keadaan fisiologis sering ditemukan proteinuria ringan yang jumlahnya kurang dari 200 mg/hari dan bersifat sementara. Misalnya, pada keadaan demam tinggi, gagal jantung, latihan fisik yang kuat terutama lari maraton dapat mencapai lebih dari 1 gram/hari. Gambaran radiologi kasus ini pada awal pemeriksaan memberi kesan kardiomegali, setelah dilakukan pemeriksaan histopatologi dilakukan pengulangan radiologi dan memberi kesan infiltrat pada kedua lapangan paru DD/ tuberculosis milier. Pemeriksaan histopatologis memberikan gambaran yang khas atau spesifik berupa granuloma tuberkel, sel-sel epiteloid histiosit dan sel datia

Langhans. Pewarnaan khusus dengan Ziehl-Nielsen menunjukkan *acid-fast bacilli* disekitar area nekrosis.

Pada kasus FUO, differential diagnosis tuberkulosis baik pulmonal atau extra pulmonal tetap harus dipikirkan dan biopsi sumsum tulang sebaiknya dijadikan pemeriksaan rutin karena memiliki nilai sensitifitas yang tinggi sebagai deteksi. Evaluasi klinis yang baik ditambah dengan pemeriksaan penunjang radiologis dan pemeriksaan histopatologis dapat menegakkan diagnosis dengan cepat dan tepat, sehingga terapi bisa dilakukan lebih dini.

### Ringkasan

Telah dilaporkan sebuah kasus penderita laki-laki, 60 tahun dengan fever of unknown origin et causa *tuberculosis* yang dibuktikan dengan pemeriksaan klinis, radiologi dan histopatologi.

### DAFTAR PUSTAKA

- Aster, Z.C., Pozdnyakova, O., Kutok, J.L., (2013). High Yield Pathology, Hematopathology. Second edition. Saunders Elsevier Inc. Philadelphia
- Barnes, P.F., Gordon, S.B., (2008). Clinical Tuberculosis. Fourth edition. Hanchette UK Company, London;
- Depkes RI, (2000). Buku Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta. April. Halaman xvi.
- Depkes RI. (2012). Kasus Tuberkulosis di Indonesia. [www.depkes.go.id/](http://www.depkes.go.id/).
- Dinkes Kota Semarang. (2012). Profil Kesehatan. Data tuberkulosis. [www.dinkes-kotasemarang.go.id](http://www.dinkes-kotasemarang.go.id).
- Dinkes Provinsi Jawa Tengah. (2012). Kasus Tuberkulosis di Jawa Tengah. [www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL\\_KES\\_PROVISI\\_2012/13\\_Profil\\_kes.Prov.jawatengah\\_2012.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KES_PROVISI_2012/13_Profil_kes.Prov.jawatengah_2012.pdf).
- Dutta, A.K., Sood, R., Singh, U.B., Kapil, A., Samantaray, J.C., (2013). Diagnostic application of conventional and newer bone marrow examination techniques in fever of unknown origin. Original Article. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. Vol 14, No 1.
- Hersch, E.C., Robert, C.O.H., (2014). Prolonged Febrile Illness and Fever of unknown Origin in Adults: a case report. Journal of Medical Case Reports. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp) [15 Juli].
- Kemendes RI. (2010). Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Koley, K.P., Singh, H.P., Karnani, L., Rao, M.K.K., (1991). Bone Marrow In The Diagnosis Of Fever Of Unknown Origin: A case report. Journal of Medical Case report. [www.Irsitbrd.nic.in/IJTb](http://www.Irsitbrd.nic.in/IJTb) (1991).
- Porwit A., McCullough, J., Nertier, W., (2011). Blood and Bone Marrow Pathology. Second edition. Elsevier United. British.
- PPTI, (2012). Tuberkulosis di Indonesia. [www.PPTI.info/2012/og/tbc-di-Indonesia-peringkat-ke-5.html](http://www.PPTI.info/2012/og/tbc-di-Indonesia-peringkat-ke-5.html)