

***UNEXPECTED MYELITIS TUBERCULOSIS IN FEVER OF UNKNOWN ORIGIN***

(Laporan Kasus)



Oleh :

dr. Shinta Rachma Yoeda  
dr. Yuni Prastyo Kurniati MM.Kes  
dr. Ika Pawitra, Mkes, SpPA  
dr. Indra Wijaya, SpPA (K)

Bagian Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
SEMARANG  
2015

## 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.<sup>1,3</sup> 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.<sup>1,2</sup>

Penyebab FUO antara lain infeksi (20-40%) yang disebabkan oleh bakteri, maupun virus,<sup>1,3</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>1,3</sup>

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%.<sup>1,3</sup> 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.<sup>1</sup> Sedangkan diagnosis melalui biopsi aspirasi hanya mencapai 0%-2%.<sup>1</sup> Biopsi tidak hanya memberikan gambaran histologis tetapi dapat menunjukkan proses penyakit.<sup>2</sup>

Tuberculosis (TB) adalah infeksi bakteri yang disebabkan oleh *mycobacterium tuberculosis*.<sup>4,5,6</sup> Sepertiga penduduk dunia terinfeksi tuberculosis. Tuberculosis merupakan penyakit yang banyak dijumpai dinegara 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 no 3 setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit saluran pernafasan.<sup>4</sup>

Klasifikasi tuberculosis dibagi 2. 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).<sup>4,5,6</sup>

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.<sup>5</sup> Insidensi granuloma pada sumsum tulang jarang ditemukan antara 0,38%-2,2%.

## LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki, usia 60 tahun datang ke IGD pada tanggal 20 April 2015 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

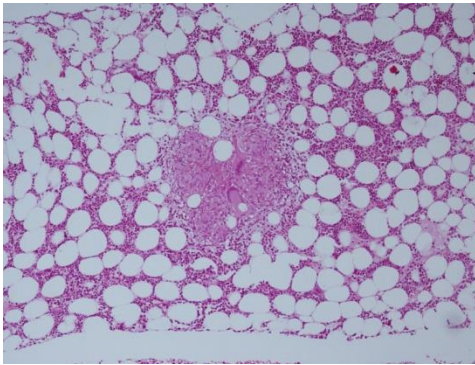
Foto thorax (22 april 2015): Kesan cardiomegali

BMA ( 27 April 2015) : Kesan MyeloDisplasia Syndrome

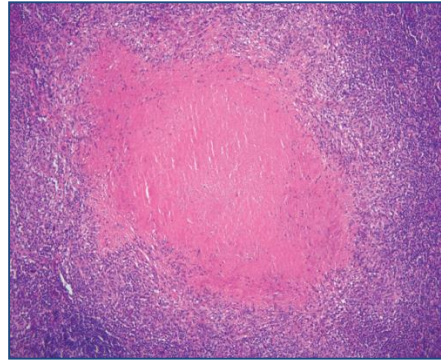
Pada pewarnaan khusus Ziehl Nielsen ditemukan kuman bentuk batang.

Biopsi sumsum tulang pada tanggal 30 April 2015, 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.

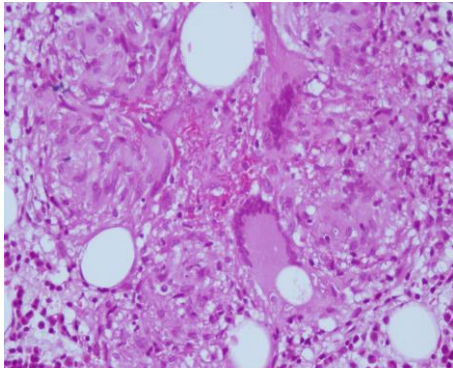
Kesimpulan : Myelitis tuberkulosis dengan sumsum tulang normoseluler menurut umur



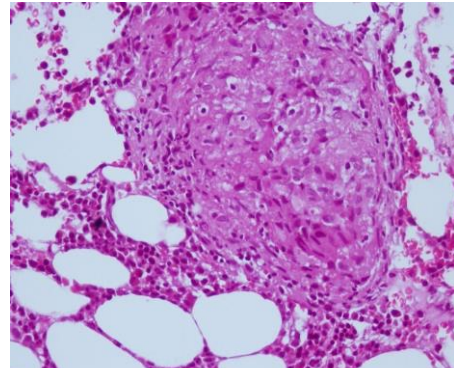
Granuloma tuberkel diantara lemak sumsum tulang. HE 100x



Granuloma dengan nekrosis. HE 400x

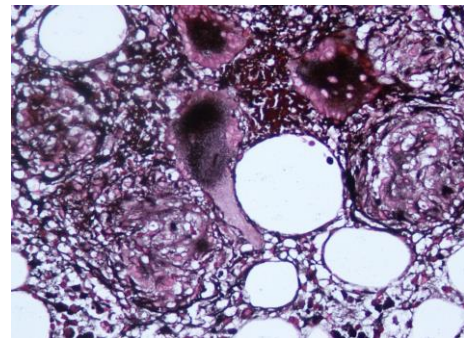
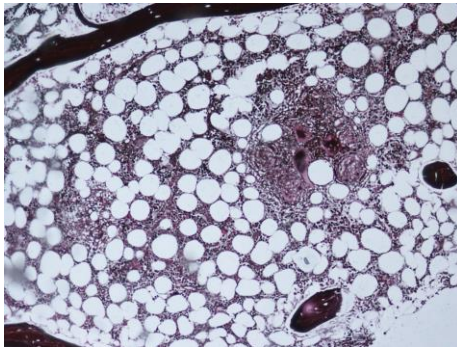


Granuloma tuberkel disertai sel datia Langhan HE 400x

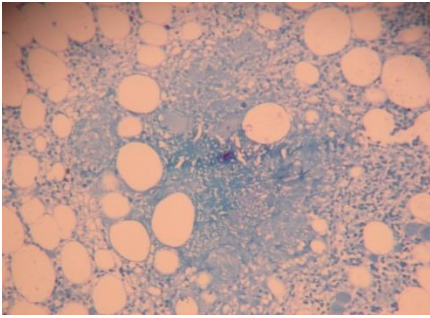


Granuloma tuberkel tersusun atas sel-sel epiteloid . HE 400x

### Pengecatan Reticulin



## Pengecatan Zieh Nielsen



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

Dilakukan kembali x-foto thorax tgl 2 Agustus 2015, kesimpulan: infiltrat pada kedua lapangan paru DD/TB milier.

## DISKUSI

Pada kasus yang dilaporkan seorang laki-laki, 60 tahun datang ke IGD pada tanggal 20 April 2015 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, ratio 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.

Penyebab dari FUO yang paling sering disebabkan infeksi yaitu tuberculosis hingga 14%.<sup>1,3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>9,10,11</sup>

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.<sup>9</sup>

Penderita tuberculosis di provinsi Jawa Tengah mencapai 106,42/100.000 penduduk, sementara di kabupaten Semarang penderita tuberculosis mencapai 30.709 orang dan jumlah penderita tuberculosis extra paru 146 orang.<sup>11,12</sup>

Klasifikasi tuberculosis dibagi 2. 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 eksudativa 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%.<sup>2,4,5,6</sup>

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 pada 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.

Pada pemeriksaan histopatologis memberikan gambaran yang khas atau spesifik berupa granuloma tuberkel, sel-sel epiteloid histiosit dan sel datia Langhans. Gambaran khas tersebut dapat ditemukan pada kasus ini.

Pewarnaan khusus dengan Ziehl-Nielsen menunjukkan *acid-fast bacilli* disekitar area nekrosis. Gambaran ini ditemukan pada kasus ini.

Sementara pemeriksaan dengan *Tuberculin Skin Test (TST) / Mantoux Test*, pemeriksaan bakteriologi pada kasus ini tidak dilakukan.



Oleh karena itu pada kasus FUO, differential diagnosis tuberkulosis baik pulmonal atau extra pulmonal tetap harus dipikirkan dan biopsi pada pasien dengan FUO sebaiknya dijadikan pemeriksaan rutin. 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

1. Elizabeth C. Hersch, Robert C OH. 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 2014].
2. K.C.Koley, H.P. Singh, L.Karnani, M.K.K.Rao. Bone Marrow In The Diagnosis Of Fever Of Unknown Origin : A case report. Journal of Medical Case report. [www.lrsitbrd.nic.in/IJTB](http://www.lrsitbrd.nic.in/IJTB) (1991).
3. Amit K Dutta, rita Sood, urvashi B Singh, Arti Kapil, JC Samantaray. 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. (Januari-Maret 2013).
4. Buku Penanggulangan Tuberkulosis. Depkes. Jakarta. April 2000. Halaman xvi.
5. Peter F Barnes, Stephen B Gordon. Clinical Tuberculosis. Fourth edition. Hanchette UK Company, London; 2008
6. Zon C Aster, Olga Pozdnyakova, Jeffrey L Kutok. High Yield Pathology, Hematopathology. Second edition. Sauder elsevier Inc. Philadephia; 2013
7. Anna Porwit, jeffrey Mc cullough, wendy nertier. Blood and Bone Marrow Pathology. Second edition. Elsevier United. British; 2011.
8. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. 2010
9. PPTI. 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) (2012)
10. Depkes RI. Kasus Tuberkulosis di Indonesia. [www.depkes.go.id/](http://www.depkes.go.id/) (2012).
11. Depkes RI. 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).

12. Dinkes Kota Semarang. Profil Kesehatan. Data tuberkulosis. [www.dinkes-kotasemarang.go.id](http://www.dinkes-kotasemarang.go.id).