

# Trombosis Vena dan Arteri pada *Myeloproliferative Neoplasms*

## *Arterial and Venous Thrombosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms*

Lugyanti Sukrisman

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Lugyanti Sukrisman. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71 Jakarta, 10430. Email: lugyanti@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Penyakit mieloproliferatif (*myeloproliferative neoplasms/MPN*) merupakan kelainan hematologik yang terdiri dari polisitemia vera (PV), trombositemia esensial (ET) dan myelofibrosis primer (PMF), dan trombosis merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien MPN. Penelitian ini dibuat untuk mendapatkan data komplikasi trombosis pada pasien dengan MPN.

**Metode.** Studi deskriptif dilakukan dengan menggunakan data rekam medis pasien MPN periode tahun 2010-2018 yang berobat pada peneliti di RS *Metropolitan Medical Center* (MMC). Subjek dipilih secara konsekutif. Pemeriksaan mutasi JAK2 dilakukan di Laboratorium Litbang RS Kanker Dharmas atau laboratorium Kalgen®. Komplikasi trombosis didapatkan dari data radiologik yang membuktikan adanya trombosis, kecuali komplikasi *sudden deafness* dan eritromelalgia yang didiagnosis secara klinis.

**Hasil.** Didapatkan 23 subjek dengan MPN yang terdiri dari 12 subjek dengan PV, 8 subjek dengan ET, 2 subjek dengan PMF dan 1 subjek dengan MF post ET. Pemeriksaan mutasi JAK2 dilakukan pada 16 dari 23 subjek, dan 13 subjek menunjukkan mutasi V617F pada gen JAK2. Komplikasi ditemukan pada 12 dari 23 subjek MPN berupa stroke iskemik, trombosis vena dalam (DVT), trombosis vena porta dan mesenterika, *non-ST elevated myocardial infarction* (NSTEMI), penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease/PAD*), *sudden deafness* dan eritromelalgia. Komplikasi trombois ini ditemukan pada subjek dengan PV, ET dan myelofibrosis baik primer maupun post-ET. Stroke iskemik merupakan komplikasi yang paling banyak ditemukan, yaitu 6 dari 12 kasus dan semua pada PV. Terdapat 2 subjek dengan trombosis multipel dengan kategori *unusual site*, yaitu trombosis vena porta dan kemudian mengalami trombosis arteri mesenterika; dan trombosis pada vena porta dan vena mesenterika pada saat yang bersamaan, kemudian mengalami NSTEMI dalam waktu kurang dari 2 bulan. Kedua subjek tersebut mengalami trombosis multipel meskipun masih dalam terapi antikoagulan.

**Simpulan.** Komplikasi trombosis pada pasien MPN dapat berupa trombosis arteri dan vena, dengan stroke iskemik sebagai komplikasi terbanyak pada subjek dengan polisitemia vera. Dapat dijumpai komplikasi trombosis multipel dan trombosis vena splanchnik berupa trombosis vena porta, vena mesenterika, arteri mesenterika pada subjek dengan MPN.

**Kata Kunci:** *Myeloproliferative neoplasm, trombosis vena dan arteri*

### ABSTRACT

**Introduction.** *Myeloproliferative neoplasm (MPN)* is a hematologic disorder that consists of polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) and complication of thrombosis is frequently found in patients with MPN. This study was conducted to observe complication of thrombosis in patients with MPN.

**Methods.** A descriptive study was conducted among patients with MPN at MMC Hospital. Clinical data was obtained from medical records of patients with MPN who sought treatment with investigator between 2010 and 2018 and the data was collected consecutively. Evaluation on JAK2 mutation was performed at either the Research and Development Laboratory of Dharmas Cancer Hospital or Kalgen® Laboratory. Complication of thrombosis was found based on radiological data, which could provide evidences on the presence of thrombosis except for complication of sudden deafness and erythromelalgia, which were found based on clinical diagnosis.

**Results.** We found 23 subjects with MPN during the study period, which consisted of 12 subjects with PV, 8 subjects with ET, 2 subjects with PMF and 1 subject with post-ET MF. Evaluation on JAK2 mutation was performed in 16 out of 23 subjects. Thirteen subjects showed mutation of JAK2 gene except in 2 subjects with PMF and 1 subject with ET, who did not show V617F mutation of JAK2 gene. Subject with JAK2 mutation aged between 45 – 71 years. Complications were found in 12 out of 23 MPN subjects including ischemic stroke, DVT, portal vein thrombosis, thrombosis of mesenteric veins and arteries,

non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI), peripheral artery disease (PAD), sudden deafness and erythromelalgia. The thrombotic complications occurred in subjects with polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis, either primary or the post-ET. Ischemic stroke is the most common complication, i.e. in 6 out of 12 (50%) of those with thrombotic complication and in all of subjects with polycythemia vera. There were 2 subjects experienced 2 multiple thromboses at unusual sites with consecutive episodes despite anticoagulant therapy, i.e. thrombosis of portal vein followed by mesenteric artery; and thrombosis of portal vein and mesenteric vein simultaneously followed by non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) in less than 2 months. Both subjects experienced multiple thromboses during full-dose of anticoagulant therapy.

**Conclusions.** Complication of thrombosis in MPN patients may exist in the form of arterial and venous thrombosis with ischemic stroke as the most common complication in subjects with polycythemia vera. Multiple thrombosis and splanchnic thrombosis as portal vein, mesenteric vein and artery thrombosis can also be found in subjects with MPN.

**Keywords:** myeloproliferative neoplasm, thrombosis

## PENDAHULUAN

Penyakit mieloproliferatif yang dikenal sebagai *myeloproliferative neoplasm* (MPN) merupakan kelainan hematologi yang terdiri dari polisitemia vera (PV), trombositemia esensial (*essential thrombocythemia*/ET), dan mielofibrosis primer (*primary myelofibrosis*/PMF). Kelainan ini ditandai oleh mutasi *Janus kinase 2* (JAK2) atau *JAK2 V617F*, yang merupakan mutasi yang paling banyak ditemukan yaitu sekitar 98% pada PV, 0-60% pada ET, dan 55-65% pada PMF.<sup>1,2</sup>

Umumnya, diagnosis PV atau ET diketahui secara tidak sengaja pada saat pemeriksaan laboratorium, namun pada sebagian pasien, diagnosis ini diketahui karena adanya komplikasi trombotis seperti stroke iskemik atau *transient ischemic attack* (TIA), infark miokard, trombotis vena dalam (*deep vein thrombosis*/DVT), atau terdapat keluhan yang berkaitan dengan gangguan mikrovaskular seperti sakit kepala, nyeri dada, gangguan penglihatan, eritromelalgia, dan lain-lain.<sup>3</sup>

Trombotis pada pasien MPN seringkali ditemukan di tempat yang jarang ditemukan trombotis (*'unusual sites'*). Komplikasi trombotis sering ditemukan pada pasien MPN di RS *Metropolitan Medical Center* (MMC) dan merupakan kasus yang sering dirujuk atau dikonsultasikan. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dibuat untuk melihat komplikasi trombotis pada pasien dengan MPN.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan tujuan mendapatkan data komplikasi trombotis dan karakteristik pasien termasuk mutasi JAK2 pada pasien-pasien MPN di rumah sakit MMC, Jakarta. Data klinis diambil dari rekam medis pasien-pasien MPN periode tahun 2010-2018 yang berobat pada peneliti dan dikumpulkan secara berurutan. Pemeriksaan mutasi JAK2 dilakukan di Laboratorium Litbang RS Kanker Dharmas atau Kalgen®. Komplikasi trombotis didapatkan dari data radiologi yang membuktikan adanya trombotis, kecuali komplikasi *sudden deafness* dan eritromelalgia yang didiagnosis secara klinis.

## HASIL

Didapatkan 23 subjek dengan MPN selama periode penelitian yang terdiri dari 12 subjek dengan PV, 8 subjek dengan ET, 2 subjek dengan PMF, dan 1 subjek dengan MF post ET. Rentang usia subjek antara 31-83 tahun, terdiri dari 14 perempuan dan 9 laki-laki. Splenomegali ditemukan pada 15 dari 23 subjek dan 1 subjek telah menjalani splenektomi saat penelitian dilakukan. Karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Pemeriksaan mutasi JAK2 dilakukan pada 16 dari 23 subjek. Tiga belas subjek menunjukkan mutasi pada gen JAK2 kecuali pada 2 subjek dengan PMF dan 1 ET yang tidak menunjukkan mutasi *V617F* pada gen JAK2. Subjek dengan mutasi JAK2 berusia antara 45–71 tahun (Tabel 2). Sementara itu, komplikasi trombotis ditemukan pada 12 dari 23 subjek MPN berupa *stroke iskemik*, DVT, trombotis vena porta, trombotis vena dan arteri mesenterika, *non-ST elevated myocardial infarction* (NSTEMI), penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease*/PAD), *sudden deafness*, dan eritromelalgia (Tabel 3).

**Tabel 1. Data demografik pasien *myeloproliferative neoplasms* di RS MMC**

Karakteristik	Jumlah
Umur	31-83 tahun
Jenis kelamin	Laki-laki
	Perempuan
Jenis MPN	Polisitemia vera (PV)
	Trombositemia esensial (ET)
	Mielofibrosis primer (PMF)
	Mielofibrosis post- ET
Splenomegali	Ya
	Tidak
	Post splenektomi
Terapi	Hidroksiurea saja
	Anagrelide (pada ET)
	Kombinasi hidroksiurea dan anagrelide

**Tabel 2. Mutasi JAK2 pada myeloproliferative neoplasms**

Diagnosis	Mutasi JAK2			Jumlah
	Ya	Negatif	Tidak diperiksa	
Polisitemia vera (PV)	7	0	5	12
Trombositemia esensial (ET)	5	1	2	8
Mielofibrosis primer (PMF)	0	2	0	2
Mielofibrosis post ET	1	0	0	1
Jumlah	13	3	7	23

JAK2= Janus kinase 2

**Tabel 3. Komplikasi trombosis pada myeloproliferative neoplasms**

Komplikasi	Jumlah	Jenis MPN	Komorbid
Stroke iskemik	6	Polisitemia vera	Merokok, dislipidemia, hipertensi
Trombosis vena dalam (DVT)	1	Polisitemia vera	DM, CKD, CAD, stroke iskemik
Trombosis vena porta + arteri mesenterika	1	PMF	Tidak ada
Trombosis vena porta + vena mesenterika + NSTEMI	1	ET	Dislipidemia
Sudden deafness	1	Polisitemia vera	Dislipidemia
Peripheral artery disease	1	MF-post ET	Hipertensi, dislipidemia
Eritromelalgia	1	Polisitemia vera	Dislipidemia

NSTEMI: non-ST elevated myocardial infarction

Pada Tabel 3 tampak bahwa komplikasi trombosis terjadi pada subjek dengan polisitemia vera, trombositemia esensial dan mielofibrosis, baik primer maupun post-ET. Dua pasien mengalami 2 episode trombosis berturut-turut, yaitu subjek dengan trombosis vena porta yang kemudian mengalami trombosis arteri mesenterika hingga nekrosis usus; sedangkan kasus kedua dengan trombosis vena porta dan vena mesenterika, lalu mengalami infark miokard jenis NSTEMI kurang dari 2 bulan kemudian saat masih dalam terapi antikoagulan. Kedua subjek yang mengalami trombosis multipel tersebut mengalami trombosis berulang meskipun sedang dalam terapi antikoagulan jenis DOAC (*direct oral anticoagulant*) dengan dosis terapeutik.

## DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan rentang usia subjek antara 31-83 tahun, usia yang relatif muda dibandingkan penderita MPN yang umumnya pada usia lanjut. Di Amerika Serikat, usia rerata saat diagnosis MPN berkisar antara 67-72 tahun.<sup>3</sup>

Splenomegali ditemukan pada 15 dari 23 subjek. Splenomegali pada MPN disebabkan oleh hematopoiesis ekstrasplomatik.<sup>3</sup> Data ini menunjukkan bahwa diagnosis MPN harus dipikirkan jika mendapatkan pasien dengan splenomegali yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.

Stroke iskemik merupakan komplikasi yang terbanyak ditemukan, yaitu pada 6 dari 12 (50%) komplikasi trombosis dan semua pada subjek dengan polisitemia vera. Meskipun MPN merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya trombosis, komplikasi ini sering ditemukan pada subjek dengan faktor risiko multipel, seperti pada subjek usia 64 tahun dengan polisitemia vera dan mempunyai penyakit komorbid diabetes melitus (DM), CAD, CKD, dan riwayat stroke iskemik yang mengalami DVT; dan 1 subjek MF-post ET dengan PAD yang pernah menjalani operasi *bypass* pembuluh darah kaki sebelum didiagnosis sebagai ET. Pasien tersebut juga mempunyai komorbid hipertensi dan dislipidemia.

Pada penelitian ini, didapatkan 2 subjek mengalami 2 trombosis multipel dengan episode berturut-turut. Subjek pertama PMF dengan trombosis vena porta yang kemudian mengalami trombosis arteri mesenterika hingga terjadi nekrosis usus dan harus menjalani operasi reseksi usus di RS Cipto Mangunkusumo. Subjek kedua dengan trombosis vena porta dan vena mesenterika pada waktu yang bersamaan yang didapatkan dari hasil CT *scan* abdomen karena subjek mengalami nyeri abdomen menetap. Diagnosis ini dikuatkan dengan pemeriksaan CT angiografi. Tidak didapatkan peningkatan Hb, Ht, atau trombosit pada subjek ini kecuali leukositosis ringan (berkisar 11.000-14.000/mm<sup>3</sup>) yang saat awal diduga karena infeksi berulang pada usus. Subjek tersebut diberikan terapi antikoagulan heparin dilanjutkan dengan *direct oral anticoagulant* (DOAC) setelah berobat jalan, namun mengalami NSTEMI dalam waktu kurang dari 2 bulan kemudian. *Cor-angiografi* subjek tersebut menunjukkan hasil normal sehingga dipikirkan MPN sebagai penyebab trombosis tersebut, mengingat leukositosis yang menetap antara 11.000-14.000/mm<sup>3</sup>. Pada evaluasi lebih lanjut didapatkan mutasi V617F pada pemeriksaan JAK-2 dan diagnosis ET didapatkan berdasarkan pemeriksaan sumsum tulang.

Trombosis pada vena-vena splanchnik (*splanchnic vein thrombosis*) yang mencakup vena hepatika (*Budd-Chiari syndrome*), vena porta, mesenterika, dan splenik mempunyai insidensi antara 0,7 – 2,7 per 1 juta penduduk, dan komplikasi ini relatif sering ditemukan pada pasien MPN.<sup>3,4</sup> Kedua subjek yang mengalami trombosis multipel tersebut mengalami trombosis berulang meskipun sedang dalam terapi antikoagulan. Data ini menunjukkan bahwa trombosis multipel pada vena dan arteri dapat terjadi pada subjek dengan MPN akibat terjadi aktivasi trombosit secara spontan.<sup>3</sup>

Berbeda dengan kasus PV umumnya, eritromelalgia hanya ditemukan pada satu subjek dengan PV.

Eritromelalgia menggambarkan gangguan pada mikrosirkulasi dan keluhan ini umumnya berkorelasi dengan kadar hematokrit, namun pada penelitian ini hanya 1 dari 12 subjek dengan keluhan eritromelalgia meskipun hampir semua subjek dengan PV datang dengan kadar hematokrit yang tinggi.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian telah menyebutkan bahwa mutasi JAK2 V167F merupakan faktor risiko terjadinya trombosis berulang, tetapi pada penelitian ini tidak dapat dilakukan analisis antara mutasi ini dengan risiko trombosis karena hanya 16 dari 23 subjek yang dapat diperiksa untuk mutasi JAK2 (jumlah subjek tidak mencukupi untuk dilakukan analisis).<sup>9-11</sup>

## SIMPULAN

Komplikasi trombosis pada pasien MPN dapat berupa trombosis arteri dan vena, dengan stroke iskemik sebagai komplikasi terbanyak pada subjek dengan polisitemia vera. Dapat dijumpai komplikasi trombosis multipel dan trombosis vena splanchnik berupa trombosis vena porta, vena mesenterika, arteri mesenterika pada subjek dengan MPN.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms. A contemporary review. *JAMA oncology*. 2015;1:1:97-105.
2. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123:14:2220-8.
3. Tefferi A. *Myeloproliferative neoplasms and thrombohemorrhagic complications*. In: Marder VJ, Aird WC, Bennet JS, White GC, eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer; 2013;102:1232-43.
4. De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larran A, Lurlo A, et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood Cancer J*. 2016;6:e493.
5. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology* 2012;571-81.
6. De Stefano V, Za Tommaso, Rossi E, Vannucchi A.M, Ruggeri M, Elli E, et al. Increased risk of recurrent thrombosis in patients with essential thrombocythemia carrying the homozygous JAK2 V617F mutation. *Ann Hematol*. 2010;89:141-6.
7. Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood Reviews*. 2010;24:227-32.
8. Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1215-27.
9. Vannucchi AM. JAK2 Mutation and Thrombosis in the Myeloproliferative Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2010;5:22-8.
10. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. JAK2 Mutations Across a Spectrum of Venous Thrombosis Cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:82-5.
11. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Ponziani V, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21:1952-9.