

# "Cerebral Salt-Wasting Syndrome" pada Leukemia Limfoblastik Akut

Bidasari Lubis, Leon Agustian, Nelly Rosdiana, Rusdidjas  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-USU/RS H Adam Malik Medan

## ABSTRAK

Pada pasien leukemia limfoblastik akut (LLA), *cerebral salt-wasting (CSW) syndrome* dapat terjadi disebabkan *renal salt-wasting* karena gangguan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal, yang mungkin dimediasi oleh *brain natriuretic hormone / peptide*. Hiponatremi pada *CSW syndrome* berhubungan dengan peningkatan ekskresi natrium urin, peningkatan volume urin, hipovolemia, kadar asam urat normal atau meningkat, kadar vasopresin berkurang dan konsentrasi *atrial natriuretic peptide* meningkat.

Laporan kasus ini seorang anak laki-laki usia 7 tahun yang menderita LLA dan *CSW syndrome*. Kami mendiskusikan tentang kesulitan dalam menegakkan diagnosis, efek dari hiponatremia, dan tatalaksana untuk menjaga kadar natrium darah dalam batas normal.

Tatalaksana meliputi koreksi dengan NaCl 3% intravena dan pemberian kapsul garam. Diperlukan pemantauan kadar natrium darah yang ketat dan gejala *CSW syndrome*.

**Kata Kunci :** *cerebral salt-wasting syndrome*, leukemia limfoblastik akut.

## ABSTRACT

*In patients with ALL, the cerebral salt-wasting (CSW) syndrome may occur as a result of renal salt-wasting due to defective tubular reabsorption, probably mediated by a brain natriuretic hormone/peptide. Hyponatremia is accompanied by elevated urinary sodium excretion, excessive urine output, hypovolemia, normal or high uric acid, decreased vasopressin and elevated atrial natriuretic peptide concentrations.*

*A 7 years old boy with acute lymphoblastic leukemia and CSW syndrome. Difficulties in determining cause, effect and therapy to maintain the blood sodium concentration were discussed.*

*The treatment consisted of intravenous fluid drips of sodium chloride 3% and salt capsule. Blood sodium concentration and symptoms of CSW syndrome should be followed up closely.*

**Key Words :** *cerebral salt-wasting syndrome, acute lymphoblastic leukemia.*

## PENDAHULUAN

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan penyakit keganasan yang paling sering dijumpai pada anak, angka kejadiannya kira-kira sepertiga dari semua penyakit keganasan pada anak.<sup>1</sup> Pada leukemia, dapat terjadi perubahan regulasi fisiologis banyak sistem dalam tubuh termasuk kadar elektrolit serum.<sup>2</sup> Gangguan elektrolit sering dijumpai pada pasien LLA, sebagai akibat proses penyakitnya, infiltrasi ke organ, kematian sel serta akibat efek samping obat sitotoksik. Milionis (1999), dalam penelitian pada 66

pasien leukemia akut, mendapatkan 6 kasus (9%) mengalami hiponatremia.<sup>3</sup>

Terapi sitotoksik diduga berhubungan dengan terjadinya hiponatremia dan natriuresis, kemungkinan adanya *natriuretic factor* yang dilepaskan oleh sel leukemia, yang mempunyai fungsi yang sama dengan *anti diuretic hormon (ADH)*.<sup>2</sup> Hiponatremia yang terjadi dapat disebabkan oleh *cerebral salt-wasting (CSW) syndrome*, istilah *anti diuretic hormon (ADH)* ini pertama kali dimunculkan oleh Peters dkk pada tahun 1950.<sup>4</sup> Bussmann dkk mendapatkan kejadian hiponatremia yang disebabkan *CSW syndrome* sebanyak 9 kasus (45%)

## ALAMAT KORESPONDENSI

Prof. Dr. Hj. Bidasari Lubis Sp.A(K)  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RS. H. Adam Malik, Medan  
Jl. Bunga Lau No. 17 Medan, 20136. Tel/Fax. 62-61-8361721.  
E-mail : bida\_lubis2@yahoo.co.id

dari 20 kasus hiponatremia pada penyakit sistem saraf pusat (SSP).<sup>5</sup> Patofisiologi yang mendasari sindroma ini belum dimengerti secara jelas, tetapi diduga karena terjadinya gangguan penyerapan natrium di nefron tubulus proksimal ginjal. Karakteristik CSW syndrome adalah volume intravaskular yang berkurang (disebabkan oleh natriuresis), hiponatremia, dan terjadinya diuresis (volume urin yang berlebihan, peningkatan ekskresi natrium urin serta dan osmolalitas urin normal atau meningkat).<sup>4</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki AP, berusia 7 tahun, yang menderita LLA dan telah diterapi sesuai dengan protokol, datang ke RS H. Adam Malik Medan dengan keluhan kejang seluruh tubuh, muntah disertai penurunan kesadaran dan subfebris. Jumlah dan frekuensi buang air kecil meningkat. Volume urin perhari sekitar 5 liter sebelum masuk Rumah Sakit. Riwayat kejang dengan gangguan elektrolit (hiponatremia) pernah dialami pasien sebanyak dua kali dalam satu bulan terakhir. Setelah dikoreksi dengan NaCl 3 %, pasien mengalami perbaikan.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit berat, kesadaran somnolen, berat badan 22 kg, tinggi badan 113 cm, gizi baik, temperatur tubuh 38,5°C. Pada mata, pupil isokorik, reflek cahaya normal, dijumpai strabismus konvergen, edema retina mata kanan dan kiri. Frekuensi jantung 120 kali/menit, reguler, tidak dijumpai desah. Frekuensi pernafasan 48 kali/menit, regular, ronki tidak dijumpai. Pada ekstremitas, turgor kurang, nadi 114 kali/menit, reguler, isi kurang. Tanda-tanda rangsang meningeal tidak ada. Pada pemeriksaan neurologis, reflek fisiologis normal, dan reflek patologis tidak dijumpai.

Pemeriksaan darah didapatkan hemoglobin 11,9 g/dl, hematokrit 35%, leukosit 5500/mm<sup>3</sup>, trombosit 316.000/mm<sup>3</sup>. Kadar gula darah 115 mg/dl, total bilirubin 0,97 mg/dL, bilirubin direk 0,1 mg/dl, SGOT 32 U/L, SGPT 12 U/L, alkali fosfatase 31 U/L. Pemeriksaan fungsi ginjal didapatkan ureum 11 mg/dl, kreatinin 0,3 mg/dl, asam urat 3,3 mg/dl, glomerular filtration rate (GFR) 220 ml/menit/m<sup>2</sup>. Natrium 124 mEq/L, kalium 2,85 mEq/L, klorida 95,4 mEq/L. Pemeriksaan elektrolit urin menunjukkan kalium 10 mmol/L; natrium 26 mmol/L dan klorida 29 mmol/L.

Hasil pemeriksaan cairan serebro spinal (CSS) jernih, none dan pandi negatif, glukosa 65 mg/dl. Jumlah sel 95/mm<sup>3</sup> dengan 53 sel PMN dan 47 sel MN. *Lactate dehidrogenase* 38 U/L. Kultur CSS tidak dijumpai pertumbuhan bakteri. Dari hasil CT scan kepala didapatkan *cortex cerebri* kurang berkembang (*mild cerebral atrophy / leucoencephalopathy*). Pada pemeriksaan neurologis dijumpai paresis ke 2 tungkai, dan strabismus (paresis N.VI)

Pasien didiagnosis dengan hiponatremia ec CSW syndrome, LLA FAB L1, *mild brain atrophy (leucoencephalopathy)*, strabismus konvergen ec paresis nervus abducens.

Pengobatan dengan pemberian cairan NaCl 0,9% untuk resusitasi cairan dan NaCl 3% 181 mEq/L (350 ml) untuk koreksi hyponatremia. Setelah koreksi, kadar natrium darah normal (137 mEq/L). Pasien mendapat kapsul garam (dosis 500 mg natrium/kapsul) tiga kali sehari selama satu bulan untuk mempertahankan kadar natrium darah dalam batas normal. Setelah dirawat selama tiga minggu, pasien dipulangkan dengan keadaan kadar natrium darah yang normal. Satu bulan kemudian pasien dirawat kembali untuk melanjutkan kemoterapi dan tidak dijumpai kejang. Setelah enam bulan pemantauan, pasien tidak mengalami keluhan kejang lagi.

## DISKUSI

Manifestasi klinis leukemia disebabkan akibat langsung dari invasi sumsum tulang, sitopenia dan gangguan organ ekstra medular. Keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) sekitar lima persen.<sup>6</sup> Banyak efek dari keganasan tidak diakibatkan oleh sel tumornya, tetapi akibat pengaruh tidak langsung.<sup>7</sup>

Pada pasien leukemia, gangguan elektrolit (hiponatremia) dapat disebabkan oleh pemakaian natrium oleh sel leukemia, kehilangan air yang banyak, pengeluaran natrium yang banyak melalui ginjal dan ekstra renal (*diuretics senyawats, salt-loss nephritis, defisiensi mineralokortikoid dan cerebral salt-wasting syndrome/CSWS*) dan pemasukan natrium yang kurang. Manifestasi klinis hiponatremi bervariasi dari asimtomatis, ringan sampai disfungsi neurologik yang berat. Gejala SSP sering dijumpai disamping gejala kardiovaskular dan muskuloskeletal. Gejala SSP seperti sakit kepala, mual dan muntah, iritabel serta kejang. Ensefalopati hiponatremik dipengaruhi faktor resiko seperti umur, jenis kelamin dan hipoksia yang bisa menyebabkan kerusakan neurologik yang permanen dan kematian.<sup>3,8</sup>

Disfungsi regulator SSP dapat menyebabkan dua bentuk hiponatremia yang sering sulit untuk dibedakan secara klinis yaitu CSW syndrome dan syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Perbedaan mendasar antara kedua sindroma ini bahwa pada CSW syndrome dijumpai kehilangan natrium berlebihan lewat ginjal, hiponatremia disebabkan berkurangnya kadar natrium serum dan volume intra vaskular yang berkurang. Sedangkan pada SIADH dijumpai retensi air yang berlebihan di ginjal, *dilutional hyponatremia*, dan volume intravaskular normal atau meningkat. Kedua kondisi ini mengakibatkan konsentrasi natrium urin yang tidak normal.<sup>9</sup>

Secara patofisiologi, mekanisme yang mendasari CSW *syndrome* masih belum jelas. Satu hipotesis menduga sindroma ini disebabkan oleh *renal salt-wasting*, karena rusaknya reabsorpsi tubular, yang mungkin dimediasi oleh *brain natriuretic hormone/peptide* (diproduksi pada keadaan *injured brain*).<sup>10,11</sup> Hipotesis lain mengatakan hiponatremia pada CSW *syndrome* berhubungan dengan supresi vasopressin, dan peningkatan konsentrasi *atrial natriuretic peptide* (>20 pmol/L).<sup>11</sup> Sel leukemia sendiri diduga melepaskan *natriuretic factor* yang menyebabkan natriuresis dan *negative free water clearance*.<sup>2</sup> Kondisi lain yang diduga berperan dalam CSW *syndrome* adalah terjadinya *renal pressure-natriuresis response* yang berlebihan, disebabkan oleh peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis dan pelepasan dopamin yang berperan penting dalam kehilangan natrium lewat urin.<sup>12</sup>

Pengobatan CSW *syndrome* meliputi evaluasi dan terapi yang khusus tergantung keadaan pasien, karena banyak pasien datang dengan penyakit yang berat. Anak dengan CSW *syndrome* biasanya dirawat inap untuk penatalaksanaan gangguan pada SSP yang mendasari kondisi ini. Penggantian cairan dan koreksi hiponatremia merupakan dasar pengobatan dengan menggunakan cairan NaCl isotonik atau hipertonik intravena untuk mengganti kehilangan natrium lewat urin.<sup>9,12</sup> Dalam melakukan koreksi hiponatremia, terdapat aturan yang harus diperhatikan. Secara umum, kecepatan koreksi hiponatremia tidak lebih dari 0,5 mmol/L perjam. Bila gejala klinis berat, diperlukan koreksi yang lebih cepat dengan NaCl 3% dalam beberapa jam, untuk mencegah edema serebri.<sup>13</sup> Setelah keadaan pasien stabil, suplementasi garam secara oral dapat diberikan untuk beberapa waktu tertentu. Selama perawatan di RS, pemantauan berat badan, keseimbangan cairan dan kadar natrium serum sangat penting dilakukan.<sup>9,12</sup>

Untuk perawatan setelah dipulangkan, pasien dengan gangguan neurologis yang telah mengalami perbaikan dan menunjukkan kadar natrium serum serta volume intravaskular yang normal dengan pemberian suplementasi garam secara oral (kapsul garam) atau dengan pemberian *fludrocortisone* perlu diobservasi secara ketat sampai gejala CSW *syndrome* mengalami perbaikan.<sup>12</sup>

Mengenai prognosis CSW *syndrome* biasanya baik, dan kondisi ini terjadi dalam minggu pertama kerusakan otak, berlangsung singkat (perbaikan spontan dalam 2-4 minggu), walaupun bisa berlangsung dalam beberapa bulan.<sup>12</sup>

Pada pasien ini dijumpai keluhan dan gejala hiponatremi (mual, muntah, poliuri, polakisuri, kejang dan penurunan kesadaran), strabismus (paresis N.VI), *gait disorder* (neuropati perifer). Pada pemeriksaan CT scan kepala, dijumpai atrofi serebri ringan. Untuk koreksi hiponatremia diberikan NaCl 3%, kapsul garam untuk mempertahankan kadar natrium serum dalam batas normal serta pemeriksaan natrium serum setiap minggu

untuk mencegah hiponatremia. Setelah tatalaksana, kejang dan hiponatremia tidak dijumpai lagi, tetapi pasien masih memerlukan pemantauan lebih lanjut.

## KEPUSTAKAAN

1. Crist WM. The leukemias. Dalam: Behrman RE, Kleigman RM, penyunting. Nelson text book of pediatrics. edisi ke-17. Philadelphia: Saunders, 200; 1694-96
2. O' Regan S dkk. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood*, 1997; 49: 345-53
3. Milionis HJ dkk. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hem*, 1999; 62: 201-7
4. Lenhard T, Kulken S, Schwab S. Cerebral salt-wasting syndrome in patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol*, 2007; 64: 122-5
5. Snodgrass SB. Neurologic manifestation of systemic illness. Dalam: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, penyunting. Child Neurology. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1025-37.
6. Diamond CA. Acute leukaemia. Dalam: Hasting C, penyunting. The childrens hospital Oakland haematology/oncology handbook. St. Louis: Mosby, 2002; 161-9
7. Moasser MM. Neoplasma. Dalam: McPhee SJ, Ganong WF, penyunting. Pathophysiology of disease. An introduction to clinical medicine. Edisi ke-5. New York: Lange Medical Books/McGraw - Hill, 2003; 89-113.
8. Vellaichamy M. Hyponatremia. Diunduh dari <http://www.emedicine.com> Di akses bulan September 2006
9. Rust RS, Chun RWM. Interrelationships between renal and neurologic diseases and therapies. Dalam: Swaiman KE, Ashwal S, penyunting. Pediatric Neurology. Principles & Practice. edisi ke-3. St Louis: Mosby, 1999; 1426.
10. Breault DT, Majzoub J. Other abnormalities of arginine vasopressin metabolism and action. Dalam: Behrman RE, Kleigman RM, penyunting. Nelson text book of pediatrics. edisi ke-17. Philadelphia: Saunders, 2000; 1855-57
11. Milford DV, Robson AM. The child with abnormal urinalysis, haematuria and/or proteinuria. Dalam: Webb NJA, Postlethwaite RJ, penyunting. Clinical Paediatrics Nephrology. Edisi ke-3. New York: Oxford University Press, 2003; 31-7.
12. Springate J. Cerebral salt-wasting syndrome. Diunduh dari: <http://www.emedicine.com> Di akses bulan September 2006
13. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff A. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *NEJM*. 1987; 317: 1190-5.