

Pendahuluan

Limfoma Burkitt (LB) merupakan limfoma non-Hodgkin tipe *small, non cleaved B cell* difus yang mengekspresikan pertanda permukaan spesifik sel B (*B-cell-specific surface markers*), yaitu imunoglobulin (terutama IgM) dan antigen lain termasuk CD19, CD20, dan CD10/CALLA (*common acute lymphoblastic leukemia antigen*). LB merupakan suatu limfoma yang sangat agresif, diidentifikasi, dan dideskripsikan pertama kali oleh Denis P Burkitt, ahli bedah Inggris pada 1958 di Uganda Afrika pada daerah endemik malaria^{1,2}. LB merupakan 50% dari seluruh keganasan yang menyerang anak dan dewasa di dunia^{2,3}. LB merupakan jenis *high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma* dan secara endemis menyerang anak di Benua Afrika bagian tengah, Amerika Selatan terutama pada Brasil, Papua New Guinea, dan secara sporadis ditemukan di Amerika Serikat serta Indonesia¹. LB mempunyai gambaran epidemiologis, klinis, patologis, imunologis, dan molekuler sitogenetik yang khas (Tabel 1).

LB berhubungan dengan abnormalitas limfosit B, tetapi insidensi LB meningkat secara bermakna pada penderita sindroma imunodefisiensi termasuk yang disebabkan oleh virus HIV, yang menunjukkan bahwa hilangnya fungsi sel T limfosit juga bertanggung jawab pada perkembangan penyakit¹. LB jenis endemik (*African*) dan nonendemik atau sporadik (*American*) mempunyai kesamaan dalam karakteristik sel, sejarah penyakit, dan prognosis, tetapi mempunyai gambaran klinis awal yang berbed^{1,4}. Manifestasi LB pada rahang merupakan ciri khas yang paling sering ditemui dan paling mudah dikenali, yang terjadi sebanyak 50–70 % pada LB endemik di Afrika dan 15-18 % LB non endemik di Amerika¹.

Tabel 1. Gambaran Klinikopatologis Limfoma Burkitt

<i>Subtype</i>	<i>Endemic BL</i>	<i>Sporadic BL</i>	<i>HIV-Associated BL</i>
<i>Incidence</i>	5-15/10 ⁵ -yr	2-3/10 ⁶ -yr	24%-35% of HIV non-Hodgkin's lymphoma CD4 usually > 200/ μ L
<i>Age</i>	Children >> adults	Children > adults: M > F	Adults: M > F
<i>Site</i>	Extranodal Jaw/orbit > abdominal	Extranodal Abdominal (eg, terminal ileum) >> jaw	Often extranodal (eg, GI tract, bone marrow, liver) and nodal at presentation
<i>Bone marrow involvement</i>	~10% at presentation	← — ~30% at presentation — →	
<i>Meningeal involvement</i>	← — — — 20%-30% at presentation — — — →		
<i>EBV association</i>	> 90% EBV	10%-85% EBV	Variable (30%-80%)
<i>c-myc translocation</i>	← — — ~80% t(8;14), ~15% t(2;8), ~5% t(8;22) — →		

Sumber: Heht JL, and Aster JC. 2000⁵

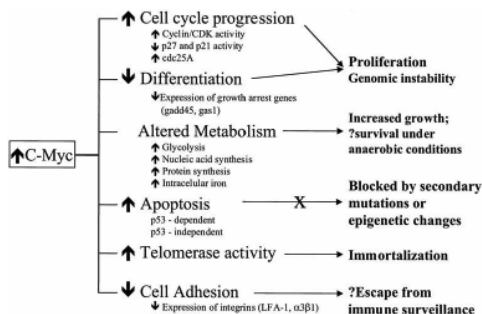
Etiologi dan Patogenesis

Etiologi utama LB endemis diduga kuat adalah virus Eipstein-Barr (EBV) atau *human herpes virus 4* (HHV-4), suatu kelompok virus herpes, sedangkan untuk LB nonendemis adalah reovirus dan oncornavirus tipe C^{6,7}. Faktor predisposisi yang erat kaitannya dengan LB adalah status imunitas penderita, geografi, ras, genetik, dan sosial ekonomi^{1,8}. Pada LB ditemukan sel limfosit B yang mengalami transformasi genetik, yaitu mempunyai reseptor terhadap EBV sehingga EBV dapat masuk ke dalam sel limfosit B dan menghasilkan antigen spesifik dan antigen transplantasi spesifik kanker yang menyebabkan transformasi keganasan.

Kemampuan EBV menyebabkan transformasi keganasan bergantung pada jumlah virus yang masuk. Adanya antigen spesifik serta perkembangan dan ketahanan antigen transplantasi spesifik kanker¹. EBV ditemukan pada hampir semua orang di negara berkembang dan mengalami penyebaran terutama melalui transfer saliva secara individual

sehingga disebut sebagai *kissing disease*^{9,10}. EBV mampu menginfeksi dua sel utama tubuh manusia, yaitu sel epitelial kelenjar saliva dan sel lekosit, yaitu sel limfosit B. Infeksi sel B oleh EBV akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel B, dan bila respons imun penderita tidak dapat mengatasinya maka akan terjadi perkembangan keganasan. Sel limfosit T sitotoksik secara normal akan menghancurkan EBV. Namun, EBV mampu menghasilkan antigen EBNA 1 sehingga sel T tidak dapat mengenali EBV dan akibatnya EBV tidak dapat dihancurkan¹⁰. Secara sitogenetik, LB ditandai oleh adanya translokasi kromosomal resiprokal (*reciprocal chromosomal translocations*) yang mengakibatkan deregulasi fungsi gen *c-myc* sebagai pemacu (*inducer*) proses apoptosis sehingga akan terjadi transformasi keganasan¹¹ (Gambar 1).

Translokasi klasik pada LB adalah translokasi kromosomal dari kromosom 8 ke kromosom 12 t(8;14) (q24;q32), yaitu sebanyak 85%, dan translokasi kromosom 8 ke kromosom 22 t(8;22)(q24;q11) atau ke kromosom 2 t(2;8) (p11;q24) sebesar 16 %^{2,4,6,7}.



Gambar 1. Efek ekspresi berlebih *c-myc* pada fungsi sel yang memacu tumorigenesis.

Klasifikasi Limfoma

Klasifikasi histologis limfoma yang digunakan saat ini adalah menggunakan klasifikasi *the Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)*⁷ (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi limfoma menurut REAL

Indolent non-Hodgkin lymphoma	Cellular Lineage
Follicular lymphoma/follicle center lymphoma (grades I and II)	B cell
Marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue	B cell
Nodal marginal zone lymphoma with or without monocytoid B-cells	B cell
B-cell small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia	B cell
Mycosis fungoides (Sezary Syndrome)	T cell
Aggressive non Hodgkin lymphoma	
Diffuse large B-cell lymphoma (subtype is mediastinal (thymic)	B cell
Mantle cell lymphoma	B cell

Indolent non-Hodgkin lymphoma	Cellular Lineage
Burkitt lymphoma	B cell
Plasma cell myeloma	B cell
Extranodal natural killer(NK)/T-cell lymphoma, nasal type (angiocentric lymphoma)	NK cell/T cell
Peripheral T-cell lymphoma	T cell
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	T cell
Adult T-cell lymphoma (human T-cell lymphoma/leukemia virus type 1 + HTLV -/+)	T cell
Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma	T cell
Systemic anaplastic large-cell lymphoma (T and null cell phenotypes)	T cell
Precursor T/B cell lymphoblastic lymphoma	T cell (90%)/B cell
Hodgkin Disease	
Nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma	B cell
Classic Hodgkin lymphoma :	B cell
Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis (grades I and II)	B cell
Classic Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich	B cell
Hodgkin lymphoma, mixed cellularity	B cell
Hodgkin lymphoma, lymphocytic depletion	B cell

Sumber : Roop Gill, 2001

Gambaran Klinis

Pada umumnya, gambaran klinis penyakit bergantung pada lokasi lesi primer. Gambaran klinis awal LB adalah kombinasi dari pembesaran cepat pada tulang wajah termasuk tulang rahang dan pada daerah abdominal yang pada awalnya tanpa rasa sakit dan disertai dengan limfadenopati yang progresif¹². Bila lokasi tumor pada daerah dada maka dapat menekan jalan napas sehingga sulit bernapas. Pada penderita AIDS, dapat ditemukan tumor pada beberapa tempat yang berbeda. LB endemis menyerang sistem skeletal terutama mandibula dan maksila, sedangkan LB nonendemis atau sporadik menyerang abdomen¹. Organ tubuh lain yang dapat terkena adalah jaringan limforetikuler, kardiovaskuler, respirasi, susunan saraf pusat, alimentari, endokrin, dan genitourinari^{13,14}. LB di rongga mulut terutama ditemukan pada palatum durum, gusi, kelenjar ludah, dan lidah. Manifestasi LB pada rongga mulut adalah kegoyangan dan hilangnya atau ekstrusi

gigi geligi, terutama gigi molar dan premolar serta erupsi prematur gigi tetap. Ditemukan perluasan ke bagian lingual dan konsistensi lunak dan spongius. Edema dan ekimosis kelopak mata atau subkonjungktival merupakan tanda awal invasi lesi ke orbita¹⁴. Dengan berlanjutnya stadium penyakit maka ditemukannya demam tinggi dan malaise, perdarahan spontan, hipertrofi gusi, parestesi dagu, dan bibir, gigi goyang dan sensitif terhadap perkusi¹⁵. Lesi pada rongga mulut dapat mencapai ukuran yang sangat besar sehingga menyulitkan bernapas, makan, dan minum (Gambar 2).



Gambar 2. Gambaran klinis Limfoma Burkitt endemis pada rahang¹⁵

Semua stadium yang digunakan untuk LB adalah berdasarkan perluasan penyakit, saat ini sistem stadium LB yang paling sering digunakan adalah sistem stadium *St. Jude Children's Research Hospital* yang merupakan modifikasi sistem *Ann Arbor for Hodgkin's Disease* dan membaginya menjadi 4 stadium^{1,2,4}. Pada stadium I dan II, lesi terbatas pada satu atau lebih massa yang terdapat pada satu sisi diafragma. Stadium III, terdapat beberapa massa pada kedua sisi diafragma atau daerah intra abdominal. Pada stadium IV, lesi telah mengenai sumsum tulang dan atau susunan saraf pusat² (Tabel 3).

Tabel 3. Stadium limfoma non-Hodgkin pada anak menurut *St. Jude Children Hospital*

Stage I	A single tumour (extranodal) single anatomical area (nodal) with the exclusion of mediastinum or abdomen
Stage II	A single kanker (extranodal) with regional node involvement Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm Two single (extranodal) tumors with or without regional node involvement on the same side of diaphragm A primary gastrointestinal tract kanker, usually the ileocaecal area, with or without involvement of associated Mesenteric nodes only grossly completely resected
Stage III	Two single tumors (extranodal) on opposite sides of diaphragm Two or more nodal areas above or below the diaphragm All the primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic) All extensive primary intra-abdominal disease, unresectable

	All paraspinal or epidural tumors, regardless of other kanker site(s)
Stage IV	Any of the above with initial CNS and/or bone marrow involvement

Sumber : Buyukpamukcu, 1999

Selain itu, ada pula stadium LB menurut sistem *The National Cancer Institute (NCI)* yaitu:

A - Single solitary extra-abdominal site

AR - Intra-abdominal, more than 90% of tumor resected

B - Multiple extra-abdominal tumors

C - Intra-abdominal tumor

D - Intra-abdominal plus one or more extra-abdominal sites