

[Case Report]

## SEORANG PEREMPUAN USIA 61 TAHUN DENGAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA : LAPORAN KASUS

### A 61-Year-Old Woman With Chronic Myeloid Leukemia: Case Report

Zeindhita Arum Anggriyanti<sup>1</sup>, Khairunnisa JC Wijaya<sup>1</sup>, Nahda Aqila<sup>1</sup>, Asna Rosida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Harjono S. Ponorogo

Korespondensi: Zeindhita Arum Anggriyanti. Alamat email: [zeinsanzhaokhyame@gmail.com](mailto:zeinsanzhaokhyame@gmail.com)

#### ABSTRAK

*Chronic Myeloid Leukemia (CML) merupakan jenis leukemia yang berkembang perlahan dan melibatkan sel darah putih myeloid di sumsum tulang. (CML) disebabkan oleh kelainan klonal dari sel pluripoten, menyebabkan terjadinya tranlokasi pada kromosom 9 dan 22 yang menghasilkan onkogen BCR-ABL. Faktor genetik dan faktor lingkungan yang meliputi paparan radiasi dan bahan kimia berbahaya dapat menyebabkan terjadinya CML. Sebagian besar pasien CML merupakan pasien CML fase kronik (CP-CML). Dalam kasus ini dilaporkan seorang perempuan berusia 61 tahun di bangsal seruni RSUD Dr. Harjono S. Ponorogo mengeluhkan badan lemas sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit keluhan disertai adanya perut terasa nyeri dan keras pada bagian kiri atas. Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya splenomegaly serta pemeriksaan darah lengkap didapatkan hasil anemia, dan leukositosis. Pada pemeriksaan hapusan darah tepi didapatkan hasil yang mendukung diagnosis CML fase kronik. Maka dari kasus klinis yang kami temukan, kami tertarik untuk membahas kasus ini beserta kriteria diagnosis dan tatalaksananya.*

**Kata Kunci:** Chronic Myeloid Leukemia, Splenomegaly

#### ABSTRACT

*Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a type of leukemia that progresses slowly and involves myeloid white blood cells in the bone marrow. (CML) is caused by a clonal abnormality of pluripotent cells, causing translocations on chromosomes 9 and 22 that produce the BCR-ABL oncogene. Genetic factors and environmental factors including exposure to radiation and hazardous chemicals can lead to CML. Most CML patients are chronic phase CML (CP-CML) patients. In this case, a 61-year-old woman was reported in the seruni ward of Dr. Harjono S. Ponorogo Hospital complaining of weakness since 3 days before entering the hospital, accompanied by a painful and hard stomach on the upper left side. Physical examination revealed splenomegaly and complete blood test revealed anemia and leukocytosis. Peripheral blood smear examination showed results that support the diagnosis of chronic phase CML. So from the clinical case that we found, we are interested in discussing this case along with the criteria for diagnosis and management.*

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, Splenomegaly

#### PENDAHULUAN

Chronic myeloid leukemia (CML)/ leukemia mieloid kronik merupakan penyakit klonal selinduk

pluripoten yang digolongkan sebagai penyakit mieloproliferatif. Penyakit mieloproliferatif adalah penyakit yang ditandai dengan proliferasi seri granulosit

tanpa gangguan diferensiasi, pada apusan darah tepi dan apusan sumsum tulang dapat terlihat tingkatan diferensiasi seri granulosit, dengan dominasi mielosit dan neutrophil (Wibianto & Prihadi, 2020).

Ciri khas CML adalah translokasi kromosom 9 dan 22 [t(9;22)(q34;q11.2)] yang secara sitogenetik terlihat sebagai kromosom Philadelphia (Ph). Translokasi t(9;22) mengarah pada onkogen ABL1 yang berpindah ke gen BCR pada kromosom 22 dan bagian dari kromosom 22 berpindah ke kromosom 9 (Osman & Deininger, 2021).

CML dapat diklasifikasikan menjadi tiga fase: fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Sebagian besar (90–95%) pasien datang dengan fase kronik. Tanda dan gejala umum CML fase kronik disebabkan oleh anemia dan splenomegaly seperti kelelahan, penurunan berat badan, malaise, mudah kenyang, dan rasa penuh atau nyeri di kuadran kiri atas. Manifestasi yang jarang terjadi meliputi perdarahan (berhubungan dengan jumlah trombosit yang rendah

dan/atau disfungsi trombosit), trombosis (berhubungan dengan trombotosis dan/atau leukositosis yang nyata), artritis gout (akibat peningkatan kadar asam urat), perdarahan retina, dan ulserasi serta perdarahan saluran cerna bagian atas (akibat peningkatan kadar histamin akibat basofilia) (Jabbour & Kantarjian, 2022).

Insidens CML di beberapa negara bervariasi meskipun tidak banyak berbeda. Insidens CML di Afrika, Amerika Latin, negara-negara Asia Pasifik menghasilkan rendah, negara-negara Asia Pasifik menghasilkan tinggi, Eropa, dan Amerika Utara berturut-turut adalah 0,4; 0,7; 0,7; 1,2; 1,4; dan 2 kasus per 100.000/tahun. Angka kejadian di Asia Tenggara adalah 0,39– 0,55 per 100.000 populasi, umumnya dengan median usia 45–50 tahun (Wibianto & Prihadi, 2020).

Tujuan terapi CML yaitu untuk mencapai remisi lengkap, baik remisi hematologi (menggunakan obat-obat mielosupresif), remisi sitogenetik, maupun remisi biomolekular. Setelah

tercapai remisi hematologis, dilanjutkan dengan terapi interferon dan atau cangkok sumsum tulang (Wibianto & Prihadi, 2020).

### LAPORAN KASUS

Seorang perempuan Ny. S usia 61 tahun datang ke IGD (Instalasi Gawat Darurat) di RS (Rumah Sakit) di Ponorogo dengan keluhan lemas sejak 3 hari SMRS (Sebelum Masuk Rumah Sakit). Keluhan lain yang dirasakan pasien berupa adanya mual >3 kali dan sesak sesak. Pasien juga mengeluh demam  $\pm$  2 hari saat sudah berada di rumah sakit, pasien juga mengeluhkan nyeri perut tidak menjalar. Keluhan nyeri dada (-), pusing (-), keringat dingin (-). BAK berwarna kuning dengan frekuensi normal 4-6x sehari. Sebelumnya pasien pernah mengalami hal yang serupa kurang lebih 3 tahun yang lalu. Pasien menyangkal pernah menderita penyakit seperti ini sebelumnya. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit DM (diabetes mellitus), hipertensi, jantung, infeksi

paru, alergi/atopi maupun penyakit lainnya.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum lemah, kesadaran compos mentis, tekanan darah 120/60 mmHg, nadi 141 x/menit, pernapasan 20 x/menit, suhu 36.5°C, Saturasi oksigen 98% dengan Oksigen 3 lpm. Status generalis dalam batas normal. Status lokalis pasien terdapat nyeri tekan pada abdomen regio sinistra dan splenomegaly scuffner 6.

Pasien dilakukan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium darah lengkap, laboratorium kimia klinik, gambaran darah tepi, serta dilakukan pemeriksaan EKG (elektrokardiografi). Hasil darah lengkap : Hb 3.8 (low), eritrosit 1.66 (low), leukosit 68.0 (high), Hct 12.1 (low), trombosit 138 (low), limfosit 5.8 (low), Ureum 213.5 (high), Kreatinin 2.13 (high), GDS 99. Hasil gambaran darah tepi : anemia normositik normokromik anisotisisis dengan plikromsi (+), leukositosis (Didominasi Neutrofil dengan berbagai tahap

maturase, Promielosit 2%, Mielosit 3%, Metamielosit 5%, Sel Blast 2%, Eosinofilia (+), Shift to the left), kesan jumlah trombosit menurun dan giant platelet (+). Kesan dari gambaran darah tepi adalah bisitopenia kesan peningkatan eritropoietik dengan leukositosis dan ditemukan sel Blast menyerupai Mieloblast. Hasil EKG dalam batas normal.

Pasien didiagnosis dengan chronic myeloid leukemia fase kronik dan chronic kidney disease (CKD) stage IV. Terapi yang diberikan kepada pasien berupa infus NaCl 20 tpm, Inj. Asam traneksamat 3x500mg, Inj. Vitamik K 2x2mg, Inj. Ranitidin 2x50mg, sucralfate syrup 3x1cth, transfusi Packed Red Cells (PRC) 2 kolf.

## PEMBAHASAN

Chronic myeloid leukemia (CML) adalah kelainan klonal malignan dari stem cell hematopoetic yang ditandai dengan kelainan proliferasi dan akumulasi imatur granulosit. CML terkait dengan translokasi t (9;22) pada

kromosom Philadelphia. CML sering terjadi pada orang dewasa dengan kisaran usia 50 tahun (Mahayanti & Budiayasa, 2023).

Ada beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya CML antarai lain jenis kelamin dimana laki-laki memiliki risiko CML yang sedikit lebih tinggi daripada perempuan, usia tua, paparan radiasi, imunitas rendah seperti pasien dengan HIV/AIDS, dan penggunaan pesisida. Petani atau pekerja pertanian yang terpapar pestisida memiliki 40% peningkatan risiko CML dibandingkan populasi umum. Kelebihan berat badan/obesitas menyumbang 28,5% dari keseluruhan risiko terjadinya CML (Bintoro, 2019).

Sekitar 50% pasien yang terdiagnosis CML di Amerika Serikat menunjukkan gejala klinik, dan sering diketahui pada waktu pemeriksaan fisik dan darah secara rutin. Manifestasi klinis CML bersifat insidious, selalu berubah sesuai dengan fase penyakit, yaitu fase kronik (CP), fase akselerasi

(AP), dan krisis blastik (BP). Sebagian besar (90%-95%) pasien CML berada dalam fase kronik (CP-CML) (Hocchauss et al., 2017).

Fase kronik ini didapatkan pada sebagian besar pasien (90%-95%). Tanda dan gejala umum dari CP-CML akibat dari anemia dan splenomegali berupa kelelahan, penurunan berat badan, rasa tidak enak, rasa kenyang, dan terasa penuh di kuadran kiri atas. Manifestasi yang jarang adalah perdarahan terkait dengan jumlah trombosit yang rendah dan/atau disfungsi trombosit, trombosis, terkait dengan trombotosis dan/atau leukositosis, artritis gout (dari kadar asam yang meningkat), perdarahan retina, dan ulserasi gastrointestinal bagian atas dan pendarahan. Penulis, pada tahun 2016 mendapatkan data rerata leukosit sekitar 158.000 dari pasien di RSUD Dr. Soetomo (Bintoro, 2016). Gejala leukostatis akibat leukositosis yang umumnya leukosit  $>25.000/mm^3$  pada sebagian besar pasien (30%-50%)

berupa dispnea, mengantuk, kehilangan koordinasi, dan kebingungan karena sludge sel-sel leukemia pada pembuluh darah paru atau otak. Beberapa pasien ( $<5\%$ ) mengalami gejala klinik akibat leukostasis, yaitu priapismus yang pada umumnya sering apabila leukosit melebihi  $250.000/\mu L$ . Splenomegali atau hepatomegali didapatkan pada 46%-76% kasus. Splenomegali bervariasi mulai dari ringan sampai berat yang lebih dari 10 cm di bawah tepi bawah tulang iga. Ukuran limpa ini nampaknya berkorelasi dengan jumlah leukosit dalam darah. Pada fase kronik ini sumsum tulang mengandung sel muda (blast) kurang dari 5%. Fase ini sering berlangsung selama beberapa tahun (Jabour & Kantarjian, 2018).

Diagnosis CML dibuat berdasarkan pada riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik yang secara palpasi termasuk palpasi abdomen, dan pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit. Konfirmasi diagnosis diperoleh dengan

teridentifikasinya kromosom Philadelphia atau fusi gen BCR ABL, atau keduanya, dalam sel darah perifer atau bone marrow (BM). Pada beberapa kasus (5%) kromosom Philadelphia atau pun BCR ABL tidak dapat dideteksi atau spesimen sumsum tulang tidak tersedia atau tidak mencukupi, maka diperlukan konfirmasi diagnosis dengan metode *fluorescent in situ hybriditation* (FISH). Namun bila kromosom Philadelphia atau BCR-ABL1 tetap tidak terdeteksi dengan metode FISH sekalipun, maka pasien-pasien ini menurut klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) disebut sebagai CML Philadelphia-negatif (Ph-), BCR-ABL1 negatif, atau sebagai CML atipikal. Sel-sel leukemia BCR-ABL1 positif secara genetik tidak stabil dan cenderung terjadi kelainan genom multipel dan heterogen, sehingga menimbulkan transformasi fenotip leukemia dari kronis ke akut, sehingga mengarah dari CML fase kronis menjadi fase akselerasi dan fase krisis blastik (Bintoro, 2019).

Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang atau Bone Marrow Aspiration (BMA) bertujuan untuk menentukan morfologi sel darah, menentukan fase CML berdasarkan persentase blas, menentukan kromosom Philadelphia dan kromosom abnormal (analisis sitogenetik). Sedangkan pemeriksaan molekular dengan menggunakan metode RT-PCR quantitative berfungsi untuk menentukan jumlah mRNA BCR-ABL1 sebagai sarana untuk konfirmasi diagnosis. Pemeriksaan RT-PCR quantitative darah perifer merupakan metode yang paling sensitif untuk mengukur mRNA BCR-ABL1 dan dapat mendeteksi satu sel CML di antara > 100.000 sel normal (Bintoro, 2019).

Diagnosis klinis CML harus dikonfirmasi secara sitogenetika yang menunjukkan t(9;22) (q34;q11) dan secara PCR multiplex RT-PCR yang menunjukkan transkrip BCR-ABL1. Diagnosis CML berdasarkan pada temuan klinis, yaitu didapatkan splenomegali, darah lengkap berupa

leukositosis, hapusan darah tepi, dan pemeriksaan BCR ABL kualitatif dan kuantitatif. Dengan PCR Multiplex realtime secara kualitatif sebagian besar terdeteksi BCR ABL1 dengan transkrip e13a2 (b2a2), atau e14a2 (b3a2) (Bintoro, 2019).

Berdasarkan patogenesisnya, Kromosom Philadelphia (Ph) terdapat dalam 90 hingga 95% kasus leukemia myeloid kronis. Kromosom Ph merupakan produk translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan kromosom 22, t(9;22). Selama translokasi ini, sepotong kromosom 9 yang mengandung onkogen ABL ditranslokasi ke kromosom 22 dan menyatu dengan gen BCR. Gen fusi chimeric BCR-ABL bertanggung jawab atas produksi onkoprotein tirosin kinase bcr-abl. Onkoprotein bcr-abl memiliki aktivitas tirosin kinase yang tidak terkendali, yang menderegulasi proliferasi sel dan melindungi sel leukemia dari kematian sel terprogram (apoptosis) yang normal. CML terjadi

ketika sel progenitor hematopoietik pluripoten abnormal memulai produksi berlebihan semua sel garis keturunan myeloid, terutama di sumsum tulang tetapi juga di lokasi ekstrameduler (misalnya, limpa, hati). Meskipun produksi granulosit mendominasi, klon neoplastik mencakup sel darah merah, megakariosit, monosit, dan bahkan beberapa sel T dan sel B. Sel induk normal dipertahankan dan dapat muncul setelah penekanan klon CML dengan obat. Jika tidak diobati, CML mengalami 3 fase: Fase kronis: Periode awal yang tidak aktif yang dapat berlangsung 5 hingga 6 tahun. Fase akselerasi : Kegagalan pengobatan, anemia yang memburuk, trombositopenia atau trombositosis progresif, splenomegali yang terus-menerus atau memburuk, evolusi klonal, peningkatan basofil darah, dan peningkatan sumsum tulang atau blast darah (hingga 19%). Fase blast: Akumulasi blast di lokasi ekstrameduler (misalnya, tulang, sistem saraf pusat,

kelenjar getah bening, kulit); blast dalam darah atau sumsum tulang meningkat hingga  $\geq 20\%$  Fase blast menyebabkan komplikasi fulminan yang menyerupai leukemia akut, termasuk sepsis dan perdarahan. Beberapa pasien berkembang langsung dari fase kronis ke fase blast. Pergantian sel kanker yang tinggi dapat menyebabkan lisisnya sel secara berlebihan dan mengakibatkan pelepasan isi intraseluler (asam urat, K<sup>+</sup>, LDH) ke dalam plasma dan hal tersebut berkontribusi terhadap kerusakan ginjal. (Emadi & Law, 2023; Yu & Lin, 2019).

*Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) merupakan terapi yang efektif dan selektif untuk CML dengan BCR ABL yang positif. Imatinib merupakan TKI generasi pertama yang digunakan untuk pengobatan CML fase kronik. Imatinib bekerja dengan mengikat tempat pengikatan ATP dari BCR-ABL, menguncinya dalam konformasi tertutup atau *self-inhibited*. Imatinib cukup selektif terhadap BCR-ABL. Imatinib

juga menghambat protein ABL dari sel-sel non-kanker, namun sel-sel ini biasanya memiliki tirosin kinase berlebihan, yang memungkinkannya terus berfungsi bahkan jika ABL tyrosine kinase dihambat. Dasatinib adalah TKI generasi kedua dengan kekuatan 350 kali dibandingkan dengan imatinib dengan dosis awal 100 mg sehari sekali. Namun dilaporkan efek toksik yang lebih banyak pada kelompok dasatinib. Dasatinib meningkatkan kejadian perdarahan gastrointestinal akibat trombositopenia. Nilotinib adalah TKI yang berbentuk kapsul yang diberikan per oral dan mempunyai struktur yang analog dengan imatinib. Nilotinib mempunyai afinitas pada ATP- *binding site* pada BCR-ABL1 30 -50 kali lebih kuat dari imatinib secara *in vitro*. Nilotinib ditujukan untuk pasien yang gagal memberikan respons hematologi atau sitogenetik terhadap imatinib (Bintoro, 2019).

TKI yang tersedia sebagai lini pertama untuk terapi CML fase kronis adalah imatinib 400-800 mg/hari, nilotinib 300 mg dua kali sehari atau dasatinib 100 mg/hari. Pemilihan TKI harus didasarkan pada tujuan pengobatan, usia, komorbiditas dan harus mempertimbangkan efek samping dari obat. Sebelum menentukan jenis terapi lini pertama, tujuan terapi harus didiskusikan dengan pasien dan keluarganya. Ketiga TKI tersebut merupakan terapi lini pertama, dengan tingkat survival yang sama (Bintoro, 2019).

Transplantasi sumsum tulang Allogenic masih merupakan terapi pilihan pada pasien CML fase krisis blastik, atau pasien-pasien CML yang resisten terhadap semua jenis TKI yang menunjukkan mutasi T315I dan mutasi BCR-ABL1 lainnya, pasien CML yang intoleran terhadap semua TKI, dan CML fase kronis tertentu (Bintoro, 2019).

Sebelum diperkenalkan dengan imatinib, sebagian besar kasus CML

berkembang ke fase blast, dan kematian terjadi dalam waktu kurang dari 5 tahun. Karena inhibitor tirosin kinase telah menjadi terapi lini pertama untuk CML, kelangsungan hidup 5 tahun telah meningkat dari 33% menjadi lebih dari 90%. Kelangsungan hidup 10 tahun telah meningkat dari 11% menjadi 84%, dan respons sitogenetik lengkap terjadi pada 70% hingga 90% pasien. Individu yang didiagnosis dengan CML fase kronis diharapkan mencapai harapan hidup normal atau mendekati normal (Eden & Coveillo, 2023).

CML dapat menyebabkan komplikasi seperti hematomegaly dan/atau splenomegaly, anemia, komplikasi pada pembekuan maupun pendarahan yang terkait dengan jumlah trombosit, infeksi berulang, nyeri tulang, dan demam (Eden & Coveillo, 2023).

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Dilaporkan satu kasus fase kronik dari chronic myeloid leukemia dengan

manifestasi chronic kidney disease pada perempuan berusia 61 tahun. Diagnosis berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah lengkap dan morfologi darah. Gagal ginjal dapat memperburuk prognosis namun remisi dapat dicapai dengan terapi adekuat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ashkan Emadi. 2023. Chronic Myeloid Leukemia. *West Virginia University School of Medicine*.
- Bintoro, S. U. Y. (2019). *Chronic Myeloid Leukemia : Perkembangan Baru Dalam Tatalaksana dan Implikasi Terhadap Ketahanan Hidup*. Airlangga University Press.
- Eden, R. E., & Coveillo, J. M. (2023, January 16, 2023). *Chronic Myelogenous Leukemia*. Retrieved 29 october from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
- Emadi, A. and J. Y. Law (2023). "Chronic Myeloid Leukemia." Retrieved 10 December, 2024, from <https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/chronic-myeloid-leukemia-cml>.
- Hochhaus, Saussele S, Rosti G., Mahon F.-X, Janssen J.J.W.M, Hjorth-Hansen J, J. Richter and C. Buske. 2017. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*, 28(suppl 4):iv41–iv51.
- Jabbour E, and Kantarjian H. 2018. Chronic Myeloid Leukemia: 2018 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol.*, 93(3):442-459.
- Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2022). Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American journal of hematology*, 97(9), 1236-1256.
- Mahayanti, N. K. S., & Budiyasa, D. G. A. (2023). Avascular necrosis of femoral head (AVNFB): Kasus yang jarang ditemui sebagai gejala fase kronik pada pasien chronic myelogenous leukemia dewasa dengan terapi nilotinib. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, 7(2), 39-44.
- Osman, A. E., & Deininger, M. W. (2021). Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood reviews*, 49, 100825.
- Wibianto, A., & Prihadi, D. G. (2020). Fase Krisis Blast Chronic Myeloid Leukemia dengan Acute Renal Failure. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(10), 766-768.
- Yu, Y. and K. Lin (2019). "Chronic Myeloid Leukemia: Pathogenesis and Clinical Presentation." Retrieved 12 December, 2024, from <https://calgaryguide.ucalgary.ca/chronic-myeloid-leukemia>.