

LAPORAN KASUS LEUKEMIA MYELOID KRONIS FASE KRONIS

Mulyadi¹, Renillia¹, Dessy²

Departemen Patologi Klinik, Rumah Sakit Umum Daerah M. Yunus¹
Departemen Patologi Klinik, RS Bhayangkara Bengkulu²

Korespondensi email : dr.dessy85@gmail.com

CASE REPORT CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Mulyadi¹, Renillia¹, Dessy²

Department of Clinical Pathology, M.Yunus General Hospital¹
Department of Clinical Pathology, Bhayangkara Hospital, Bengkulu²
dr.dessy85@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : *Chronic myeloid leukemia* (CML) sebagian besar ditemukan pada kelompok usia dewasa dengan rata-rata usia 65 tahun. Meskipun jarang, CML juga dapat terjadi pada usia anak-anak dengan angka insiden rata - rata sebesar 2,5 kasus per juta orang pertahun di dunia. Di Indonesia sendiri, kasus CML anak mencapai 2,7% dari total kasus kanker pada tahun 2020-2024.

Kasus : Kami melaporkan seorang anak perempuan berusia 15 tahun yang datang dengan keluhan lemas sejak 3 hari sebelum dibawa ke rumah sakit dan sudah berulang 5 tahun terakhir ini. Keluhan disertai rambut sering rontok, berat badan tidak naik, perut semakin membesar, kulit terlihat menghitam setiap hari dan demam berulang tanpa sebab yang jelas. Dari anamnesis ditemukan paman pasien mengalami keluhan serupa. Pemeriksaan fisik didapatkan kedua konjungtiva anemis dan splenomegali. Pemeriksaan hematologi didapatkan anemia, leukositosis dengan sel blast 9% dan trombositosis. Hasil pemeriksaan molekuler BCR ABL didapatkan positif dari fusi gen BCR ABL exon e14a2, sehingga pasien di diagnosis sebagai chronic myeloid leukemia phase kronis. Pasien dirawat di rumah sakit serta diberikan terapi cairan dan Imatinib.

Kata Kunci: Chronic myeloid leukemia, anemia, leukositosis, trombositosis, BCR ABL

ABSTRACT

Background : *Chronic myeloid leukemia* (CML) is primarily found in adults, with an average age of 65 years. Although rare, it can also occur in children, with an average incidence of 2.5 cases per million people per year worldwide. In Indonesia, 2.7% of total cancer cases between 2020 and 2024 was pediatric CML.

Case : We report a 15-year-old girl who came to hospital with complaints of weakness for three days prior to hospitalization, which had recurred over the past five years. Associated symptoms included frequent hair loss, no weight gain, abdominal distension, daily skin darkening, and recurrent fever without a clear cause. Family history revealed similar complaints were found in the patient's uncle. Physical examination showed conjunctival pallor and splenomegaly. Anemia, leukocytosis with 9% blast cells, and thrombocytosis were found in hematological test. Molecular testing for BCR ABL fusion gene was positive for BCR ABL exon e14a2, leading to a diagnosis of chronic myeloid leukemia at chronic phase. The patient was hospitalized and was given fluid therapy and Imatinib.

Keywords : Chronic Myeloid Leukemia, Anemia, Leukocytosis, Thrombocytosis, BCR ABL

PENDAHULUAN

Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan salah satu jenis keganasan hematologi yang berasal dari sumsum tulang¹ dan merupakan bagian dari keganasan mieloproliferatif ditandai dengan pertumbuhan sel mieloid yang tidak terkendali pada berbagai tahap maturasi sel².

Berdasarkan literatur dari Suttorp dkk 2021, angka kejadian CML secara global adalah 15/1.000.000 per tahun dengan rasio laki-laki dan perempuan sebesar 1,34 sedangkan angka kejadian berdasarkan usia untuk kelompok umur <18 tahun adalah 1,0 per 1.000.000. Penyakit CML jarang terjadi pada anak-anak, persentase kasus hanya sekitar 2-3% dari seluruh kasus leukemia pediatrik³.

Data di Indonesia menunjukkan insiden leukemia pada anak sekitar 4 per 100.000 anak dengan estimasi jumlah kasus baru sekitar 2.000 – 3.200 per tahun⁴. Selama tahun 2020 – 2024 kasus CML anak - anak mencakup 2,72 % dari seluruh kasus kanker pada anak di Indonesia⁵.

Faktor predisposisi penyakit CML pada anak belum diketahui dengan jelas. Sekitar 90% pasien CML mengalami translokasi resiprokal T (9;22)(q34;q11.2) sehingga menyebabkan pemendekan kromosom 22 atau kromosom Philadelphia yang mengandung onkogen BCR-ABL1⁶.

Gejala klinis yang sering ditemukan pada pasien CML yaitu demam, kelelahan, pembesaran limfa dan hati, penurunan berat badan serta keringat di malam hari^{1,7}.

Chronic myeloid leukemia (CML) dikategorikan menjadi tiga fase berdasarkan jumlah ditemukannya jumlah *blast* pada sediaan morfologi darah tepi perifer yaitu :

- Fase kronis merupakan fase yang sering dijumpai pada pasien dan dapat berlangsung selama beberapa tahun. Pada fase kronis sel mieloid berdiferensiasi dengan jumlah sel *blast* di sumsum tulang kurang dari 10%.
- Jika tidak diobati CML fase kronis biasanya akan berkembang menjadi fase akselerasi. Sel-sel berkembang biak secara agresif dan sel *blast* meningkat menjadi 10-19%.
- Dari CML fase akselerasi, leukemia akan berkembang ke fase blastik yang tidak dapat dibedakan dengan leukemia akut dengan jumlah sel *blast* >20%³.

Diagnosis CML pada umumnya mudah ditegakkan dengan ditemukannya leukositosis persisten atau bisa diikuti dengan trombotosis, adanya kromosom Philadelphia (Ph) yang abnormal, atau kelainan molekuler BCR ABL. Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang atau *Bone Marrow Aspiration* (BMA) pada CML bertujuan untuk menentukan morfologi sel darah, menentukan fase CML berdasarkan persentase *blast* dan basophil⁸.

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) merupakan obat pilihan utama untuk pengobatan CML di setiap fase penyakit. Terdapat enam jenis golongan TKI yang bisa digunakan seperti imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib dan radotinib⁷. Pengobatan dengan TKI secara signifikan dapat menurunkan angka kematian pada pasien CML^{9,10}.

LAPORAN KASUS

Pasien inisial D. A, perempuan, 15 tahun, datang dengan keluhan utama lemas sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai mual dan nafsu makan menurun. Muntah (-). Demam (-). BAB dan BAK dalam batas normal. Pasien juga mengalami keluhan rambut sering rontok, berat badan

tidak naik ,tampak pucat, perut semakin membesar dan kulit terlihat menghitam setiap harinya. Pasien juga sering demam berulang tanpa penyebab yang jelas dan setiap pulang sekolah pasien terlihat mengantuk dan selalu tidur. Keluhan ini sudah berlangsung sejak 2 bulan terakhir.

Riwayat Penyakit Dahulu :

Pasien mengalami keluhan yang sama berupa lemas dan lesu dirasakan hilang timbul sejak 5 tahun yang lalu. Pasien sudah dibawa berobat ke puskesmas dan dicurigai kekurangan gizi

Riwayat penyakit keluarga:

Alloanamnesis dengan keluarga (ibu pasien), paman pasien mengalami keluhan yang sama seperti pasien tapi tidak diperiksa lebih lanjut.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 128/83 mmHg, denyut jantung 119x per menit, frekuensi pernapasan 20x/menit, suhu 36,6°C, saturasi oksigen 98%. Didapatkan anemis pada konjungtiva di kedua mata pasien. Pada pemeriksaan bagian abdomen didapatkan bising usus meningkat, kembung dan lien teraba membesar Schuffner 2

Pemeriksaan Penunjang

Hasil pemeriksaan hematologi lengkap didapatkan anemia, leukositosis dan trombositosis (Tabel 1). Hasil pemeriksaan laboratorium kimia dan urine lengkap dalam batas normal (Tabel 2 dan 3). Pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan gambaran keganasan hematologi curiga CML fase kronis dapat dilihat pada gambar 1. Hasil pemeriksaan BCR ABL menunjukkan hasil positif (Gambar 2)

Tabel 1. Hasil Laboratorium Hematologi

Parameter	7/08/2024	10/08/2024	12/08/2024	14/08/2024	15/08/2024	17/08/2024	Nilai Rujukan
Hb (g/dL)	12,1	12,1	12,5	11,9	11,9	10,8	12,0 - 15,0
RBC (10 ⁶ /μl)	3,89	-	3,69	3,70	3,80	3,50	4,00 - 5,60
HCT (%)	35	33	33	35	33	31	40 – 54
MCV (fL)	-	-	-	89,1	85,2	86,5	80 – 100
MCH (pg)	-	-	-	32,2	31,2	30,9	26 – 32
MCHC (%)	-	-	-	36,1	36,6	35,8	32 – 36
RDW-CV(%)	-	-	-	16,4	17,5	17,1	12,2-14,8
WBC	174.000	174.000	189.100	175.200	190.700	168.200	4.000–10.000
% Basofil	1,0	2,0	-	-	-	3,0	0,0-1,1
%Eosinofil	3,0	5,0	-	-	-	9,0	1,0-6,0
% Batang	7	3	-	-	-	3	3-5
% Segmen	57,0	78,0	-	-	-	74,0	35,0 – 70,0
% Limfosit	4,0	6,0	-	-	-	7,0	20,0 – 45,0
% Monosit	2,0	6,0	-	-	-	4,0	2,0 – 10,0
Plt	999.000	999.000	1.014.000	741.000	514.000	732.000	150.000 - 450.000

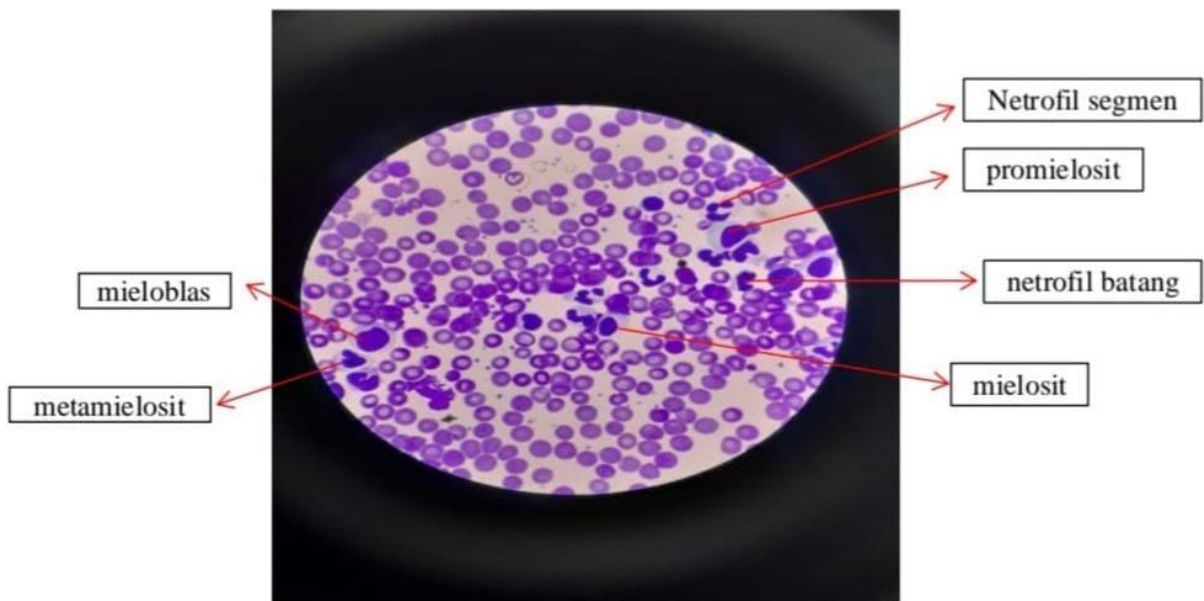
Tabel 2. Hasil Laboratorium Kimia Klinik

Parameter	12/08/2024	14/08/2024	15/08/2024	16/08/2024	17/8/2024	Nilai Rujukan
Glukosa darah sewaktu (mg/dL)	94	-	-	-	-	<180
Na (mmol/L)	-	138	-	-	135	135-145
K (mmol/L)	-	4,9	-	-	4,5	3,4-5,3
Cl (mmol/L)	-	104	-	-	108	50-200
Uric acid (mg/dl)	-	-	5,0	-	-	2,3-6,6
Ureum(mg/dl)	-	-	-	17	-	20 – 40
Creatinin(mg/dl)	-	-	-	0,6	-	0,5 – 1,2

Tabel 3. Hasil Laboratorium Urinalisa

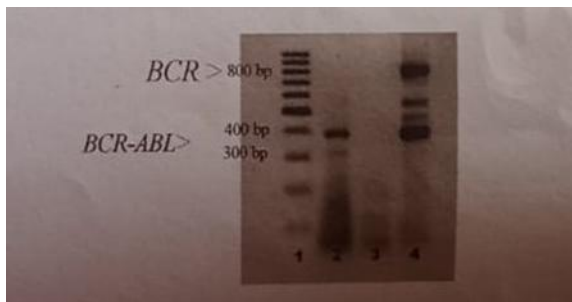
Parameter	14/08/2024	15/08/2024	16/08/2024	17/08/2024	18/8/2024	Nilai Rujukan
PH Urine	7,5	-	6,0	5,5	6,6	4,6 – 8,0
Makroskopis						
Warna	-	Kuning	-	Kuning	Kuning	Kuning Muda – Tua
Kejernihan	-	Jernih	-	Jernih	Jernih	Jernih
Kimia						
Protein Urin	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Reduksi	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Urobilinogen	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Bilirubin	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Keton	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Mikroskopis						
Epitel	-	Positif	-	Positif	Positif	Positif
Leukosit	-	4-7	-	1-3	2-4	1 – 6 / LPB
Eritrosit	-	3-5	-	5-10	7-12	0 -1 / LPB
Silinder	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Kristal	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Bakteri	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
Jamur	-	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif

Gambar 1. Morfologi darah tepi



semua tahapan seri granulosit dan blast 9 %. Jumlah trombosit meningkat, penyebaran tidak merata, trombosit besar dan kelompokan trombosit (+). Kesimpulan pemeriksaan morfologi darah tepi adalah gambaran keganasan hematologi curiga CML fase kronis

Gambar 2. Pemeriksaan BCR ABL



Hasil Pemeriksaan BCR ABL : Positif (dapat dilihat pada lane 2 berupa *band* 385 bp yang berarti transkrip dari fusi gen BCR/ABL exon e14a2, transkrip ini menghasilkan protein p210)

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien di diagnosis CML fase kronis. Terapi yang diberikan selama pasien dirawat inap adalah infus dekstrosa 5% drip bicnat 10 meq/kolf kecepatan 120 cc/jam, injeksi omeprazole 1x20mg, balance cairan per 6 jam. Pasien mendapati perawatan selama 7 hari dan diberikan Imatinib 1 x 600 mg.

PEMBAHASAN

Diagnosis CML ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Sebagian besar (90–95%) pasien mengalami CML fase kronis. Gejala klinis yang umum ditemukan pada pasien CML fase kronis disebabkan oleh anemia dan splenomegali seperti kelelahan, penurunan berat badan dan rasa penuh atau nyeri di perut bagian kiri atas. Manifestasi yang jarang terjadi meliputi perdarahan, trombosis, artritis gout, priapisme, perdarahan retina, dan ulserasi serta perdarahan gastrointestinal bagian atas. Gejala leukostatik seperti sesak, sering mengantuk, kehilangan koordinasi dan kebingungan terjadi karena sel-sel leukemia yang mengendap di pembuluh paru atau otak. Splenomegali adalah tanda fisik paling konsisten yang terdeteksi pada 20–40% kasus⁸. Adapun penegakan diagnosis CML pada pasien ini dilakukan dengan pemeriksaan klinis dimana didapatkan keluhan lemas dan sering mengantuk, berat badan tidak naik, perut membesar, rambut rontok, kulit terlihat menghitam serta adanya konjungtiva anemis dan pembesaran lien pada pemeriksaan fisik. Pemeriksaan laboratorium hematologi pada pasien didapatkan anemia, leukositosis dan trombositosis. Leukositosis terjadi karena sel-sel mieloid dewasa bertambah jumlahnya, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah sel darah putih¹. Kriteria diagnosis *staging* CML fase kronis menurut klasifikasi WHO adalah jumlah sel *blast* < 10 % pada darah tepi atau *bone marrow* dan tidak ada kriteria yang terpenuhi untuk CML fase akselerasi atau CML fase krisis *blast*³.

Hasil pemeriksaan morfologi darah tepi pada pasien didapatkan anemia normositik normokromik, leukositosis dengan didapati semua tahapan maturasi sel seri myeloid dan trombositosis. Berdasarkan kriteria klasifikasi WHO diatas, pasien termasuk dalam fase kronik CML dengan sel *blast* sebanyak 9 %. Sebagian besar kasus CML dapat didiagnosis menggunakan pemeriksaan darah tepi yang dikombinasikan dengan teknik genetik molekuler yang mendeteksi t(9; 22) (q34.1; q11.2) atau, lebih khusus lagi, BCR ABL^{11,12}. Pasien juga dilakukan pemeriksaan molekuler BCR – ABL dan ditemukan positif, dapat dilihat pada lane 2 berupa *band* 385 bp yang berarti transkrip dari fusi gen BCR/ABL exon e14a2, transkrip ini menghasilkan protein p210.

Pasien diberikan terapi imatinib 1x600mg. The *International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)* merandomisasi 1106 pasien CML fase kronik untuk menerima imatinib 400 mg/hari atau IFN-alpha ditambah sitarabin dosis rendah. Hasil dengan terapi imatinib secara signifikan lebih baik, terutama tingkat CCyR (dan bebas dari perkembangan ke fase akselerasi atau fase *blast* pada 12 bulan^{8, 13}. Modifikasi regimen imatinib dengan meningkatkan dosis standar dari 400mg/hari hingga 600-1000mg/hari disarankan¹³. Sebelum diperkenalkannya imatinib, sebagian besar kasus CML berkembang ke fase *blast*, dan kematian terjadi dalam waktu kurang dari 5 tahun. Karena TKI telah menjadi terapi lini pertama untuk CML, angka harapan hidup 5 tahun telah meningkat dari 33% menjadi lebih dari 90%. Angka harapan 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 hampir normal^{14, 15}.

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus CML fase kronik pada anak Perempuan usia 15 tahun. Diagnosis berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, morfologi darah tepi dan pemeriksaan molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khalid, R., & Riasat, S. (2023). Molecular Pathogenesis and Treatment Strategies of Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Sudan Journal of Medical Sciences*, 18(4), 525–538. <https://doi.org/10.18502/sjms.v18i4.14741>
2. Minciacchi, V., Kumar, R., & Krause, D. (2021). Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells*, 10, 117. <https://doi.org/10.1007/BF01532014>
3. Suttorp, M., Millot, F., Sembill, S., Deutsch, H., & Metzler, M. (2021). Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers*, 13(4), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers13040798>
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Pedoman Penemuan Dini Kanker pada Anak*.
5. Indonesian Pediatric Cancer Registry. (2024). Mengungkap tantangan dan peluang dalam perawatan kanker anak di Indonesia: Data IPCAR 2020-2024.
6. Rinaldi, I., & Winston, K. (2023). Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. *Journal of Blood Medicine*, 14(April), 261–277. <https://doi.org/10.2147/JBM.S382090>
7. Osman, A. E. G., & Deininger, M. W. (2021). Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Reviews*, 49, 1–36. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825>
8. Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2022). Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*, 97(9), 1236–1256. <https://doi.org/10.1002/ajh.26642>
9. Cortes, J. E., Saglio, G., Kantarjian, H. M., Baccarani, M., Mayer, J., Boqué, C., Shah, N. P., Chuah, C., Casanova, L., Bradley-Garelik, B., Manos, G., & Hochhaus, A. (2016). Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-Naïve chronic myeloid leukemia

- patients trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(20), 2333–2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
10. Hochhaus, A., Saglio, G., Hughes, T. P., Larson, R. A., Kim, D. W., Issaragrisil, S., Le Coutre, P. D., Etienne, G., Dorlhiac-Llacer, P. E., Clark, R. E., Flinn, I. W., Nakamae, H., Donohue, B., Deng, W., Dalal, D., Menssen, H. D., & Kantarjian, H. M. (2016). Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*, 30(5), 1044–1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>
 11. Bintoro, S. U. Y. (2019). Chronic Myeloid Leukimia. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
 12. Urgessa, F., Lengiso, B., Tsegaye, A., Gebremedhin, A., Abdella, F., Tadesse, F., Radich, J., Nigussie, H., & Kuru Gerbaba, T. (2024). Hematological, clinical, cytogenetic and molecular profiles of confirmed chronic myeloid leukemia patients at presentation at a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Cancer*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12282-x>
 13. Vaidya, S. (2014). Imatinib resistant Chronic Myeloid Leukemia and therapeutic approach. *ICMR*, 45(1), 1–20.
 14. Eden, R., & Coviello, J. (2023). Chronic myelogenous leukemia. *StatPearls*.
 15. Iezza, M., Cortesi, S., Ottaviani, E., Mancini, M., Venturi, C., Monaldi, C., De Santis, S., Testoni, N., Soverini, S., Rosti, G., Cavo, M., & Castagnetti, F. (2023). Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. *Cells*, 12(13), 1–25. <https://doi.org/10.3390/cells12131703>