



Juvenile-type Chronic Myeloid Leukemia pada Bayi Usia 3 Bulan

Arfandhy Sanda,¹ Agus Alim Abdullah,² Mansyur Arif,³ Nadirah Rasyid Ridha⁴

¹PPDS Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, ²Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUD Labuang Baji, ³Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, ⁴Departemen Ilmu Kesehatan Anak Subdivisi Hematologi-Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Leukemia mieloid kronik (LMK) pada anak mencakup 2-5% kasus mieloproliferatif pada anak. LMK pada anak dibagi dalam 2 tipe, yaitu tipe dewasa dan tipe remaja, berdasarkan ada tidaknya kromosom Philadelphia beserta fusi gen BCR-ABL dalam kromosom tersebut. **Kasus:** Seorang bayi laki-laki usia 3 bulan dengan keluhan utama perut membesar. Diagnosis berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium: leukosit 41.700/ μ l, hemoglobin 8,6 g/dL, trombosit 46.000/ μ l. Pada apusan darah tepi ditemukan semua tahapan maturasi sel seri mieloid dan mieloblast 5%. Aspirasi sumsum tulang mendapatkan peningkatan leukopoietik dengan semua tahapan maturasi mieloid. Malaria mikroskopik negatif. Hasil pemeriksaan molekular tidak ditemukan fusi gen BCR-ABL.

Kata kunci: Bayi usia 3 bulan, leukemia mieloid kronik, tipe remaja

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) consist of 2-5% of myeloproliferative cases in children. CML in children are divided into two types: adult and juvenile type based on presence of Philadelphia chromosome with fusion gene BCR-ABL in chromosome. Case: A baby boy aged 3 months with chief complaint of enlarged abdomen. Diagnosis was based on clinical symptoms and laboratory tests: leukocytes 41.700/ μ l, hemoglobin 8.6 gr/dL, platelets 46,000/ μ l. Peripheral blood smear shows all stages of cell myeloid series maturation and 5% myeloblast. Bone marrow aspiration shows increased leukopoietic activity and all stages of myeloid cell series. Malaria microscopy was negative. Molecular test results found no BCR-ABL fusion gene. **Arfandhy Sanda, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif, Nadirah Rasyid Ridha. Juvenile-type Chronic Myeloid Leukemia in 3-month old Infant**

Keywords: 3 months old infant, chronic myeloid leukemia, juvenile type

PENDAHULUAN

Chronic myeloid leukemia (CML)/Leukemia mieloid kronik merupakan gangguan mieloproliferatif sel induk pluripoten hematopoetik. Penyakit ini ditandai oleh hiperplasia mieloid pada sumsum tulang dan ditemukannya semua stadium granulosit dengan dominasi mielosit dan neutrofil pada pemeriksaan apusan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang.^{1,2,3}

Dari seluruh kasus mieloproliferatif pada anak, 2-5% kasus merupakan CML.^{1,2,3} *Chronic myeloid leukemia* pada anak dibagi dalam 2 tipe, yaitu *adult-type chronic myeloid leukemia* (*adult type-CML*) dan *juvenile-type chronic myeloid leukemia* (*juvenile type-CML*). Perbedaan kedua tipe tersebut adalah adanya

kromosom Philadelphia yang khas beserta gen BCR-ABL pada *adult-type CML*, sedangkan pada *juvenile-type CML* tidak ada.^{2,5} Kromosom tersebut merupakan translokasi t(9;22), (q34; q11) antara kromosom 9 dan 22 akibat onkogen ABL1 berpindah ke gen BCR pada kromosom 22 dan bagian dari kromosom 22 berpindah ke kromosom 9.^{2,3}

Translokasi sebagian materi genetik pada lengan panjang kromosom 22 ke lengan panjang kromosom 9 akan berdampak sebagian besar onkogen ABL pada lengan panjang kromosom 9 mengalami jukstaposisi (bergabung) dengan onkogen BCR pada lengan panjang kromosom 22 membentuk *chimeric oncogen BCR-ABL*. Gen baru tersebut akan mentranskripsikan *chimeric RNA*,

sehingga terbentuk *chimeric protein* (protein 210 kd). Pembentukan protein baru ini akan mempengaruhi transduksi sinyal terutama melalui *tyrosine kinase* ke inti sel, sehingga terjadi proliferasi berlebihan pada sel-sel seri mieloid dan menurunnya apoptosis.^{3,4}

Chronic myeloid leukemia baik *adult-type* maupun *juvenile-type* memiliki 3 fase perjalanan penyakit, yaitu fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Gejala CML pada anak pada fase kronik, yaitu gejala hiperkatabolik seperti berat badan menurun, lemah, anoreksia, dan berkeringat malam, splenomegali ditemukan pada 60-80% kasus, dan dapat disertai hepatomegali pada 50% kasus. Jumlah trombosit pada kasus CML anak dapat normal, meningkat, atau menurun.^{4,5,6}

Alamat Korespondensi email: arfandhysanda@gmail.com

LAPORAN KASUS



Respons CML terhadap pengobatan ditentukan berdasarkan kriteria *NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology* (Tabel):⁷

KASUS

Seorang anak laki-laki usia 3 bulan dirawat dengan keluhan perut membesar sejak 10 hari. Pasien tidak demam saat datang ke rumah sakit, namun sering mengalami demam sejak 1 bulan. Pasien pucat, sesak napas, batuk, mual disertai muntah frekuensi 2 kali dengan isi sisa makanan dan lendir, buang air besar biasa dan warna feses kuning, buang air kecil lancar warna kuning, riwayat perdarahan hidung dan gusi disangkal. Riwayat penyakit keganasan dalam keluarga disangkal.

Riwayat kehamilan ibu sampai usia kehamilan cukup bulan. Riwayat persalinan lahir spontan ditolong oleh bidan di rumah keluarga, bayi

lahir segera menangis, air ketuban tidak diketahui, berat badan lahir 3000 g, panjang badan lahir tidak diketahui. Riwayat minum ASI dan mendapat vaksinasi.

Pemeriksaan Fisik

Keadaan umum sadar (*compos mentis*), pucat, tidak ada demam, gizi baik. Berat badan 4,3 kg, tekanan darah: 90/60 mmHg, Nadi: 106 x/menit, Pernapasan: 38 x/menit, suhu badan: 36,8°C. Didapatkan limfadenopati: di regio servikal posterior 1 buah ukuran 1x1 cm, regio servikal dekstra 2 buah ukuran 1,5x1 cm, regio aksila sinistra 3 buah ukuran 1,5x1 cm, regio aksila dekstra 2 buah ukuran 1,3x1 cm, regio inguinal sinistra 2 buah ukuran 0,5x0,5 cm, regio inguinal dekstra 1 buah ukuran 1x1 cm. Abdomen *distended*, peristaltik (+) kesan normal. Hepar teraba 8 cm di bawah *arcus costa*, 7 cm di bawah *processus xiphoideus*,

permukaan rata, tepi tajam, tidak nyeri tekan, lien teraba *Schuffner III* kenyal, ditemukan manifestasi perdarahan yaitu petekie. *Rumple Leede test*: positif dengan waktu perdarahan 8 menit 30 detik. Genitalia: teraba 2 buah testis di dalam skrotum dengan konsistensi kenyal ukuran 1x1 cm. Anggota gerak: tidak ada kelainan.

Pemeriksaan Hematologik.

Pemeriksaan apusan darah tepi dengan hasil pada tabel 3.

Gambaran apusan darah tepi pasien dapat dilihat pada **Gambar 1 dan 2**.

Tabel 1. Kriteria respons CML berdasarkan *NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology*⁷

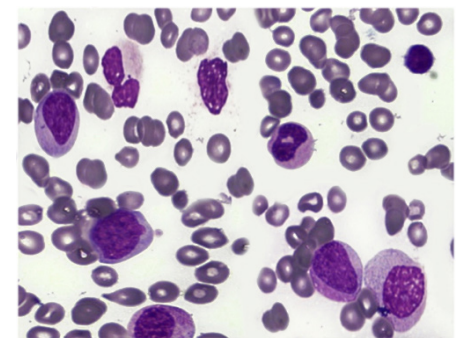
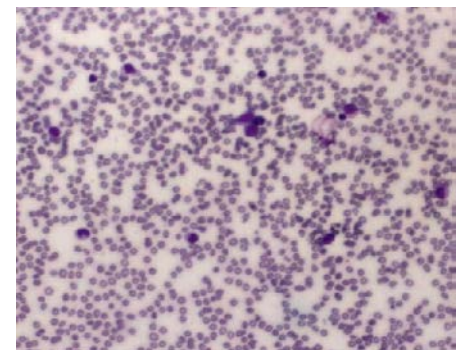
Respons Hematologik Keseluruhan:	
■ Jumlah leukosit di bawah 10.000/ μ l	
■ Jumlah trombosit di bawah 450.000/ μ l	
■ Tidak ditemukan sel muda seperti mielosit, promielosit, atau blast pada apusan darah tepi.	
■ Tidak ditemukan splenomegali	
Respons Sitogenetik:	
■ <i>Complete response</i> : negatif kromosom Philadelphia	
■ <i>Partial response</i> : 1%-35% sel positif kromosom Philadelphia.	
■ <i>Major response</i> : 0%-35% sel positif kromosom Philadelphia	
■ <i>Minor response</i> : lebih dari 35% sel memiliki kromosom Philadelphia	
Respons Molekuler (menggunakan <i>Quantitative-Polymerase Chain Reaction (QPCR)</i>):	
■ Respons molekuler kompli: tidak terdeteksi gen BCR-ABL	
■ Respons molekuler <i>major</i> : terdeteksi gen BCR-ABL pada 0,1% sel	

Tabel 2. Hasil pemeriksaan *complete blood count* (CBC) menggunakan alat hematologi otomatis.

Hitung Darah Lengkap			Nilai Normal
	1	3 hari kemudian	
Hemoglobin (Hb)	8,6 g/dL	7,8 g/dL	12-16 g/dL
Leukosit (WBC)	41.700/ μ l	35.000/ μ l	4.000-10.000/ μ l
Eritrosit (RBC)	3.000.000/ μ l	2.760.000/ μ l	4.000.000-6.000.000/ μ l
Hematokrit (Ht)	27%	25%	37-48%
MCV	91 fL	90 fL	80-97 fL
MCH	29 pg	28 pg	26-35 pg
MCHC	31 gr/dL	31 gr/dL	31,5-35 gr/dL
Trombosit (PLT)	46.000/ μ l	58.000/ μ l	150.000-450.000/ μ l
Neutrofil	46,1%	35,7%	52-75%
Limfosit	30,8%	32,6%	20-40%
Monosit	15,3%	21,7%	2-8%
Eosinofil	6,5%	7,1%	1-3%
Basofil	1,3%	2,9%	0-0,1%

Tabel 3. Hasil pemeriksaan apusan darah tepi (pewarnaan MGG-Giemsa).

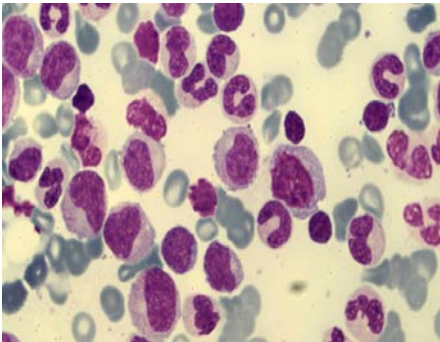
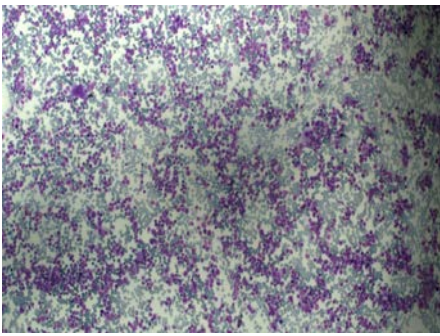
Evaluasi	Hasil Pemeriksaan
Eritrosit	Normositik normokrom, anisositosis, ovalosit(+), benda inklusi(-), normoblast(+)
Leukosit	Jumlah sangat meningkat, PMN>Limfosit, dominasi sel-sel mieloid dengan ditemukan semua tahapan maturasi, mieloblast 6%
Trombosit	Jumlah menurun, morfologi normal
Kesan	Suspek CML
Saran	Konfirmasi <i>bone marrow puncture</i> (BMP)



Gambar 1 dan 2. Apusan darah tepi: ditemukan peningkatan jumlah leukosit dengan eosinofil, dan dominasi seluruh sel seri mieloid, yaitu neutrofil segmen, neutrofil batang, metamielosit, mielosit, promielosit, dan beberapa sel blast (pewarnaan MGG-Giemsa, foto kiri pembesaran 10x, foto kanan pembesaran 100x)

Aspirasi sumsum tulang dengan hasil pada tabel 4.

Gambaran hasil evaluasi aspirasi sumsum tulang dapat dilihat pada gambar 3 dan 4.



Gambar 3 dan 4. Apusan aspirasi sumsum tulang menunjukkan aktivitas leukopoietik meningkat dan ditemukannya seluruh tahapan seri mieloid, yaitu neutrofil segmen, neutrofil batang, mielosit, metamielosit, promielosit, dan beberapa mieloblas (Pewarnaan MGG-Giemsa, foto kiri pembesaran 10x, foto kanan pembesaran 100x).

DISKUSI

Seorang bayi laki-laki usia 3 bulan didiagnosis *Juvenile-type Chronic Myeloid Leukemia (Juvenile-type CML)*. Kasus ini jarang karena CML lebih sering pada kisaran usia 40-60 tahun, meningkat seiring pertambahan usia dengan rasio laki-laki dan perempuan 2:1.^{2,3,4}

Kriteria *World Health Organization (WHO)*,¹³ untuk diagnosis CML fase kronik pada anak adalah sebagai berikut:^{2,5,6}

1. Leukositosis dengan ditemukannya granulosit matur dan imatur.
2. Promielosit, mielosit, metamielosit berjumlah >10% dari leukosit.
3. Jumlah basofil <2% dari leukosit
4. Evaluasi sumsum tulang hiperseluler dengan proliferasi granulosit dan displasia eritroid.
5. Jumlah sel blast <20% dalam apusan darah tepi dan apusan *bone marrow puncture (BMP)*.

Diagnosis *juvenile-type CML* pada kasus ini berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium. Gejala klinis berupa hepatosplenomegali, pucat, sesak napas,

batuk, nafsu makan berkurang, mual disertai muntah dengan frekuensi 2 kali berisi sisa makanan dan cairan serta riwayat demam sejak sebulan. Ditemukan *rumple leede* positif menandakan manifestasi perdarahan karena trombositopenia. Splenomegali pada pasien ini karena peningkatan fungsi limpa untuk menyaring sel darah dan menyingkirkan sel abnormal, yaitu infiltrasi sel-sel ganas; pembesaran limpa ini akan mendesak lambung menyebabkan keluhan cepat kenyang dan mual.^{3,5}

Pada pemeriksaan apusan darah tepi didapatkan anemia normositik normokrom, leukositosis dengan pergeseran ke kiri, dominasi sel seri mieloid dengan ditemukannya semua tahapan maturasi sel seri mieloid serta mieloblas sebanyak 5% dan trombositopenia. Hasil ini sesuai kriteria WHO untuk diagnosis *juvenile-type CML* fase kronik, yaitu leukositosis, ditemukannya seluruh sel seri mieloid, dan jumlah sel blast kurang dari 20%.^{2,7,8} Hasil lain yang mendukung diagnosis yaitu pemeriksaan sumsum tulang yang menyatakan aktivitas eritropoetik tertekan dan aktivitas leukopoetik meningkat dengan ditemukan semua tahapan maturasi sel seri mieloid serta mieloblast 5% dan hasil pemeriksaan molekuler tidak ditemukan fusi gen BCR-ABL pada darah. Karena pemeriksaan molekuler tidak menemukan fusi gen, pasien ini digolongkan dalam *juvenile-type CML*, berbeda dari *adult-type CML* yang pada pemeriksaan molekulernya ditemukan fusi gen BCR-ABL.^{2,9,10,11}

Pasien diterapi dengan *hydroxyurea* 20 mg/kgBB/hari selama 4 hari, menunjukkan respons jumlah leukosit turun menjadi 35.000/ μ l. *Hydroxyurea* berfungsi sebagai kemoterapi untuk mempertahankan jumlah leukosit dalam batas normal, cara kerjanya adalah dengan menghambat aktivitas tirosin kinase, sehingga menurunkan proses proliferasi sel-sel seri mieloid yang berlebihan.¹ Pasien juga mendapat transfusi *thrombocyte concentrate (TC)* dan *packed red cell (PRC)* untuk meningkatkan kadar trombosit dan Hb. Pemberian PRC pada keadaan leukositosis harus hati-hati karena dapat meningkatkan viskositas darah yang berdampak mengganggu sirkulasi darah.^{1,10,12}

Saat pasien pulang, keluarga diberi nasehat untuk kontrol sesuai jadwal, yaitu sekali

Tabel 4. Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang (pewarnaan MGG-Giemsa)

Pemeriksaan	Evaluasi Aspirasi Sumsum Tulang
Selularitas	Hiperseluler
Eritropoietik	Aktivitas tertekan, ditemukan prekursor eritroid satu-satu
Leukopoietik	Aktivitas meningkat, dominasi sel-sel seri mieloid dengan ditemukan semua tahapan maturasi, mieloblas 5%
Trombopoietik	Aktivitas cukup, ditemukan megakariosit
Sel plasma	Tidak ditemukan
Mitosis	Ditemukan
ME Ratio	Sangat meningkat (10:1)
Kesan	<i>Juvenile Chronic Myeloid Leukemia (CML)</i>

Tabel 5. Hasil pemeriksaan kimia klinik

Parameter Kimia Klinik	Hasil	Nilai Rujukan
Glukosa	84 mg/dL	80-140 mg/dL
Ureum	15 mg/dL	10-50 mg/dL
Kreatinin	0,20 mg/dL	L(<1,3 mg/dL), P(<1,1 mg/dL)
Bilirubin total	0,48 mg/dL	<1,1 mg/dL
Bilirubin direk	0,31 mg/dL	<0,3 mg/dL
SGOT	45 U/L	<38 U/L
SGPT	30 U/L	<41 U/L
Protein total	6,4 g/dL	6,6-8,7 g/dL
Albumin	3,8 g/dL	3,5-5,0 g/dL
Elektrolit:		
Natrium	140 mmol/L	136-145 mmol/L
Kalium	5,0 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
Klorida	109 mmol/L	97-111 mmol/L

Pemeriksaan parasitologi: Malaria mikroskopik (DDR): negatif

Pemeriksaan molekuler: Tidak terdeteksi adanya fusi gen BCR-ABL.

Diagnosis: *Juvenile-type Chronic Myeloid Leukemia*.

Pengobatan: Infus dextrose 5% 12 tetes/menit, transfusi *thrombocyte concentrate (TC)* 2 unit, transfusi *packed red cell (PRC)* 30 mL, *hydroxyurea* 20 mg/kgBB/hari,



seminggu. Untuk memantau respons dan evaluasi pengobatan, disarankan pemeriksaan darah lengkap dan apusan darah tepi setiap kali kontrol. Beberapa keadaan pasien ini yang mengarah ke prognosis baik antara lain usia muda dan bukan ras kulit hitam,

namun ditemukan beberapa keadaan yang mengarah ke prognosis buruk, yaitu adanya hepatosplenomegali, anemia, trombositopenia, dan basofilia pada darah tepi. Prognosis jangka panjang pasien ini adalah *dubia ad bonam*.

SIMPULAN

Dilaporkan satu kasus *juvenile type-CML* pada bayi laki-laki usia 3 bulan. Diagnosis berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, apusan darah tepi, aspirasi sumsum tulang, dan pemeriksaan molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Leukemia mieloid kronik dan mielodisplasia dalam Kapita Selektta Hematologi. 4th Ed. Jakarta. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006 .p. 167-76
2. Nikumbh DB, Khsirsagar VY, Wader JV, Khedkar JK. Adult type-chronic myeloid leukemia in childhood: A case report. J Krishna Inst Med Sci University. 2012; 1:113-17
3. Patel AA, Patel KM, Jain A. Chronic myeloid leukemia in childhood: Review article. GCSMC Medical Science. 2013;11:5-8
4. Wirawan R, Indrasari ND, Gatot D. Chronic myelogenous leukemia fase akselerasi pada anak dengan asidosis metabolik dan gizi kurang: Suatu laporan kasus. Berkala Ilmu Kedokt. 2005;37(1):43-50
5. Hakiki H. Manifestasi klinis dan gambaran laboratorik leukemia mieloid kronik di RSUP Dr. Kariadi Periode 1 Januari 2005-31 Maret 2007. Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2008.
6. Bakta IM. Leukimia dan penyakit limfoproliferatif dalam hematologi klinik ringkas. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006 .p. 123-5.
7. Bain BJ. Chronic myeloid leukemia in leukaemia diagnosis. 4th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010 .p. 16, 27, 90,160.
8. Shah NP, Arceci RJ. Chronic myeloid leukemia. San Fransisco: Bristol Myers-Squibb; 2014.
9. Abboud CN, Akhtari M, Berman E, et al. Chronic myelogenous leukemia. Version 3. NCCN Clinical Practical Guidelines In Oncology. 2014
10. Provan D. Chronic myeloid leukemia in ABC of clinical haematology. 2nd ed. London: BMJ Books; 2003 .p. 19-22
11. Anonymous. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). The Leukemia and lymphoma society [Internet]. 2016 Sept 3]. Available from: <http://www.lls.org>.
12. Mehta AB, Hoffbrand AV. Chronic myeloid leukemia in hematology at a glance. Oxford. Blackwell Science. 2000; 56-7
13. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100(7):2292-302