



Fase Krisis *Blast Chronic Myeloid Leukemia* dengan *Acute Renal Failure*

Anastasia Wibianto,¹ Dinny Gustina Prihadi²

¹Rumah Sakit Umum Daerah Soreang, Kabupaten Bandung

²Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Soreang, Kabupaten Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Leukemia mieloid kronik merupakan penyakit mieloproliferatif dengan komplikasi tersering gagal ginjal. Fase krisis *blast* cukup jarang tetapi terberat dari seluruh fase leukemia mieloid kronik dengan risiko kematian tertinggi. **Kasus:** Perempuan 72 tahun dengan leukositosis 218.700/ μ l dan gagal ginjal akut dengan kreatinin 7,1 mg/dL. Dari morfologi darah tepi disimpulkan leukemia mieloid kronik dengan sel *blast* 54%. Pasien diterapi dengan dua sesi leukapheresis, dan idarubicin selama 3 hari dengan terapi pengganti ginjal berkelanjutan. Selanjutnya pasien diberi sitarabin IV selama 7 hari, dengan hasil remisi.

Kata kunci: Fase krisis *blast*, gagal ginjal akut, leukemia mieloid kronik

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disease with renal failure as the most common complication. Blast crisis is the rarest but worst phase of chronic myeloid leukemia with highest mortality. **Case:** A 72-year-old woman presented with leukocytosis 218,700/ μ l, and acute renal failure with creatinine 7,1 mg/dL. The peripheral blood morphology showed chronic myeloid leukemia with 54% blast cells. The patient was treated with two sessions of leukapheresis, and idarubicin for 3 days in the setting of continuous renal replacement therapy, followed with 7 days of continuous cytarabine infusion. The patient went into a complete remission. **Anastasia Wibianto, Dinny Gustina Prihadi. Chronic Myeloid Leukemia in Blast Crisis Phase with Acute Renal Failure.**

Keywords: Acute renal failure, blast crisis phase, chronic myeloid leukemia

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 neutrofil.¹⁻³

Chronic myeloid leukemia pada dewasa umumnya disertai kromosom Philadelphia (Ph) yang khas beserta gen BCR-ABL. *Chronic myeloid leukemia* dibagi dalam 2 tipe, yaitu leukemia mielositik kronik dengan gen Ph positif (CML Ph+) dan leukemia mielositik kronik dengan Ph negatif (CML Ph-). Perbedaan kedua tipe tersebut adalah adanya kromosom Ph dan translokasi BCR-ABL pada CML Ph+,

sedangkan CML Ph- tidak memiliki kromosom Ph, prognosinya lebih buruk daripada CML Ph+. Kromosom Ph 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}

Chronic myeloid leukemia (CML) memiliki 3 fase perjalanan penyakit, yaitu fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis *blast*. Gejala fase krisis *blast* umumnya paling berat antara lain demam, penurunan berat badan, splenomegali, anemia, trombositopenia (ditandai dengan tanda perdarahan di kulit seperti petekiae dan ekimosis), leukositosis, peningkatan basofil beserta sel *blast* lebih dari 20%.⁴⁻⁶ Penyakit penyerta yang dapat timbul antara lain *acute renal failure*.⁷

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.⁸ Angka kejadian di Asia Tenggara adalah 0,39–0,55 per 100.000 populasi, umumnya dengan median usia 45–50 tahun.⁸

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.⁹

KASUS

Pasien perempuan 72 tahun datang dengan keluhan lemas sejak 6 bulan terakhir, yang



memberat sejak 7 hari. Pasien juga merasa nyeri ulu hati dan merasa begah hilang timbul selama kurang lebih 6 bulan. Pasien sering merasa mual dan mengaku berat badan turun lebih dari 6 kg dalam 6 bulan terakhir. Pasien mengeluh timbul banyak bintik-bintik merah di daerah tangan dan kaki sejak kurang lebih 6 bulan dan terus bertambah banyak sampai sekarang. Bintik-bintik tersebut tidak nyeri ataupun gatal dan tidak hilang dengan penekanan. Riwayat penyakit kronik disangkal.

Pasien sadar (*compos mentis*), namun pucat dan lemah. Tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 111 kali/menit (takikardi), laju pernapasan 21 kali/menit, suhu 36,7°C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, mukosa mulut pucat, nyeri tekan epigastrium (+), hepar kanan teraba 5 jari di bawah *arcus costae*, hepar kiri teraba 4 jari di bawah *proc. xyphoideus*, tepi tumpul, lunak, nyeri tekan (-), dengan *liver span* 20 cm. Lien teraba di *Schuffner* 3, nyeri tekan (-). Akral hangat, terdapat petekie dan ekimosis yang tersebar di daerah abdomen dan keempat ekstremitas. Di ekstremitas bawah dan abdomen terlihat gambaran petekie dan ekimosis yang menyebar regional; sedangkan di ekstremitas atas tampak ekimosis yang hampir tertutup hematom, disertai edema.

Pasien sadar (*compos mentis*), namun pucat dan lemah. Tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 111 kali/menit (takikardi), laju pernapasan 21 kali/menit, suhu 36,7°C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, mukosa mulut pucat, nyeri tekan epigastrium (+), hepar kanan teraba 5 jari di bawah *arcus costae*, hepar kiri teraba 4 jari di bawah *proc. xyphoideus*, tepi tumpul, lunak, nyeri tekan (-), dengan *liver span* 20 cm. Lien teraba di *Schuffner* 3, nyeri tekan (-). Akral hangat, terdapat petekie dan ekimosis yang tersebar di daerah abdomen dan keempat ekstremitas. Di ekstremitas bawah dan abdomen terlihat

gambaran petekie dan ekimosis yang menyebar regional; sedangkan di ekstremitas atas tampak ekimosis yang hampir tertutup hematom, disertai edema.

Pada pemeriksaan laboratorium darah didapatkan hemoglobin 7,3 g/dL, leukosit 218.700/ μ l, trombosit 52.000/uL, hematokrit 22%, SGOT 495 U/L, SGPT 63 U/L, ureum 60,2 mg/dL, kreatinin 7,1 mg/dL. Pada pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan anemia normokrom normositik, dengan sel *blast* 54% yang didominasi oleh sel mielosit dan neutrofil (Tabel 1).

DISKUSI

Seorang perempuan 72 tahun dengan diagnosis utama fase krisis *blast chronic myeloid leukemia* dan diagnosis tambahan *acute renal failure*. Karakteristik fase krisis *blast* yaitu adanya sel *blast* $\geq 20\%$ (menurut WHO) atau $\geq 30\%$ (menurut MD Anderson Cancer Center dan International Bone Marrow Transplant Registry Criteria) baik di perifer maupun sumsum tulang, atau adanya akumulasi sel *blast* ekstramedula, atau ditemukan kumpulan sel *blast* pada biopsi sumsum tulang.¹⁰

Diagnosis CML juga didukung oleh manifestasi klinis lain, seperti pucat, lemah, perut membesar akibat pembesaran hati dan lien, penurunan berat badan (juga berkaitan dengan hepatosplenomegali yang membuat perut terasa penuh sehingga nafsu makan berkurang), disertai petekie dan ekimosis pada ekstremitas dan abdomen akibat trombositopenia.

Pada pemeriksaan darah lengkap pasien didapatkan penurunan hemoglobin, trombositopenia, dan leukositosis yang sangat sesuai dengan perjalanan penyakit leukemia. Pada morfologi darah tepi didapatkan peningkatan *myeloid progenitor* yang ditandai dengan banyaknya sel imatur granulosit

sampai ke sel matur. Selain fungsi hati, fungsi ginjal juga terganggu ditandai dengan meningkatnya ureum dan kreatinin. Pasien tidak mempunyai riwayat hipertensi, diabetes melitus, sulit buang air kecil, atau edema ekstremitas, sehingga *chronic kidney disease* (CKD) dapat disingkirkan. Pada kasus ini, *acute renal failure* dapat karena disfungsi glomerulus dan tubulus ginjal akibat banyaknya sel *blast*.

Pasien dirawat dan diberi terapi cairan NaCl 0,9% 1000 mL/24 jam, natrium bikarbonat 150 mEq/L, seftriakson 2x1 gram iv untuk mencegah infeksi sekunder saat perawatan di rumah sakit, omeprazol 1x40 mg iv dan ondansetron 3x4 mg iv untuk mengatasi masalah lambung, hidroksiurea 1000 mg dua kali sehari iv, serta transfusi *leukodepleted PRC* (*packed red cell*) 500 ml (target Hb 8). Pasien dirujuk untuk rencana leukapheresis serta kemoterapi. Pasien memperoleh 2 sesi leukapheresis dan diberi *rasburicase* iv 9 mg/30 menit selama 5 hari untuk menurunkan kadar asam urat pada pasien yang akan menjalani kemoterapi sambil mendapat terapi pengganti ginjal berkelanjutan (*continuous venovenous hemofiltration with dialysis*/CVVHD) dengan dosis 1 L/jam (20 mL/kgBB/jam). CVVHD dipilih karena perubahan cairan dan elektrolit yang tidak terlalu cepat, sehingga hemodinamik pasien cenderung lebih stabil.¹¹ CVVHD juga dapat membuang metabolit yang tidak dapat dibuang oleh *continuous venovenous hemofiltration* (CVVH),¹¹ sehingga CVVHD dilakukan sebelum CVVH. Selanjutnya pasien diberi idarubicin 9 mg/m² pada hari pertama dan 12 mg/m² pada hari kedua dan ketiga. Idarubicin dipilih karena obat ini tidak dimetabolisme di hepar.¹² Pada hari ke-4 perawatan, leukosit pasien kembali normal, kreatinin 1,2 mg/dL, dan asam urat 5,7 mg/dL, sehingga CVVHD distop. Pada hari ke-5, terapi dilanjutkan dengan sitarabin IV selama 7 hari dengan dosis 100 mg/m²/hari. Sitarabin dipilih karena molekulnya cukup kecil (243.22 kilodalton–KD), sehingga dapat terdialisis saat CVVH.¹² Hal ini penting karena sitarabin dapat meningkatkan akumulasi metabolit toksik Ara-U.^{13,14} Pasien remisi komplisit setelah hari ke-12 perawatan sehingga bisa pulang.

Pada kasus ini disarankan melakukan pemantauan kadar kalsium, kalium, asam urat, fosfor, dan pemeriksaan fungsi ginjal seperti ureum dan kreatinin. Disfungsi organ pada pasien usia lanjut belum tentu merupakan

Tabel 1. Morfologi darah tepi sebelum transfusi darah

Eritrosit	Anemia normokrom normositik, normoblast (+), <i>ovalocyte</i> (+), <i>elliptocyte</i> (+), <i>teardrop cell</i> (+)
Leukosit	Jumlah sel sangat meningkat, tampak sebaran sel leukosit sangat dominan dan didapatkan mulai dari sel muda (<i>myeloblasts</i>) sampai sel dewasa (neutrofil segmen). Sedangkan sebaran sel limfosit dan monosit terdesak/ menurun
Hitung jenis	<i>Myeloblast</i> : 8%, <i>Promyelo</i> : 15%, <i>Myelo</i> : 28%, <i>Metamyelo</i> : 17%, Neutrofil batang: 10%, Neutrofil segmen: 15%, Limfosit: 5%, Monosit: 2%
Sel <i>blast</i>	54%
Trombosit	Morfologi dalam batas normal, jumlah sel dan sebaran sel tampak menurun
Kesan	Anemia normokrom normositer dengan leukositosis berat disertai trombositopenia. Kesan gambaran <i>Chronic Myelogenous Leukemia</i> (CML)



kontraindikasi terhadap pengobatan agresif jika dianggap dapat memberikan hasil remisi.

SIMPULAN

Dilaporkan satu kasus fase krisis *blast chronic*

myeloid leukemia dengan manifestasi *acute renal failure* pada perempuan berusia 74 tahun. Diagnosis berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah lengkap dan morfologi darah. Fase krisis *blast* pada

leukemia mieloid kronik cukup jarang sedangkan gagal ginjal dapat memperburuk prognosis namun remisi dapat dicapai dengan terapi adekuat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffbrand AV, Petit JE, Moss PAH. Kapita selekta hematologi. 4th Ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2005 .p. 221-95.
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;1:113-7.
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 metabolic dan gizi kurang: Suatu laporan kasus. Berkala Ilmu Kedokt. 2005;37(1):43-50
5. Hakiki H. Manifestasi klinis dan gambaran laboratorik leukemia myeloid kronik di RSUP Dr. Kariadi Periode 1 Januari 2005-31 Maret 2007. Karya tulis ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2008.
6. Bakta IM. Leukemia dan penyakit limfoproliferatif. In: Hematologi klinik ringkas. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006 .p. 123-5.
7. Luciano RL, Brewster UC. Kidney involvement in leukemia and lymphoma. Advances in Chronic Kidney Disease. 2014;21(1):27-35.
8. Bintoro SUY. Chronic myeloid leukemia: Penanganan baru dalam tatalaksana dan implikasi terhadap ketahanan hidup. Surabaya: Airlangga University Press; 2014 .p. 5-6.
9. Nafrialdi G, et al. Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
10. BMJ Best Practice. Blast crisis [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1026>
11. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11
12. Product information: Cytarabine for injection, USP, GensiaSicor Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA, 1999.
13. Capizzi RL, Yang JL, Cheng E, Bjornsson T, Sahasrabudhe D, Tan RS, et al. Alteration of the pharmacokinetics of high-dose ara-C by its metabolite, high ara-U in patients with acute leukemia. J Clin Oncol. 1983;1(12):763-71.
14. Lindner LH, Ostemann H, Hiddemann W, Kiani A, Wurfel M, Illmer T, et al. Ara-U accumulation in patients with renal insufficiency as a potential mechanism for cytarabine neurotoxicity. Int J Hematol. 2008;88(4):381-6.