

CASE REPORT

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Budi Darmanta Sembiring¹

1 Departemen Patologi Klinik,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Methodist Indonesia

Korespondensi:
budidarmantasbr@gmail.com

ABSTRACT

Objectives : Describe pathophysiology of chronic myeloid leukemia. Explain the common laboratory finding associated with chronic myeloid leukemia

Clinical Features : The clinical picture is generally non-specific, fluctuating fever, fatigue, night sweats, pain in the lower limbs

Intervention and Outcomes : Chronic Myeloid leukemia, bone marrow aspiration increased myeloid series and found young myeloblast cells

Conclusion: BCR-ABL fusion protein disrupts immature cell adhesion in bone marrow, activates mitosis and inhibits apoptosis, The diagnosis is made by examination of peripheral blood and bone marrow aspiration which is confirmed by conventional and molecular cytogenetic examinations such as FISH (Fluorescence in situ hybridization) for the identification of the Philadelphia chromosome.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Philadelphia BCR-ABL, Bone Marrow Puncture, Cytogenetic

ABSTRAK

Objektif : Menjelaskan patofisiologi Chronic Myeloid leukemia. Menjelaskan temuan laboratorium yang umum yang berhubungan dengan chronic myeloid leukemia

Presentasi Klinis : Seorang laki-laki usia 57 tahun datang ke RSUD Drs. H. Amri Tambunan dengan keluhan sesak nafas yang dirasakan sejak beberapa hari terakhir disertai dengan batuk dan mual.

Intervensi dan Hasil : Chronic Myeloid leukemia, aspirasi sumsum tulang peningkatan seri myeloid dan dijumpai sel muda myeloblast

Kesimpulan : BCR-ABL fusion protein mengganggu adhesi sel imatur di sumsum tulang, mengaktivasi mitosis dan menghambat apoptosis, Diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan darah tepi serta aspirasi sumsum tulang yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan sitogenetik baik secara konvensional maupun molekuler seperti FISH (Fluorescence in situ hybridization) untuk identifikasi kromosom Philadelphia

Kata kunci : Leukemia mieloid kronis, Philadelphia BCR-ABL, Aspirasi sumsum tulang, sitogenetik

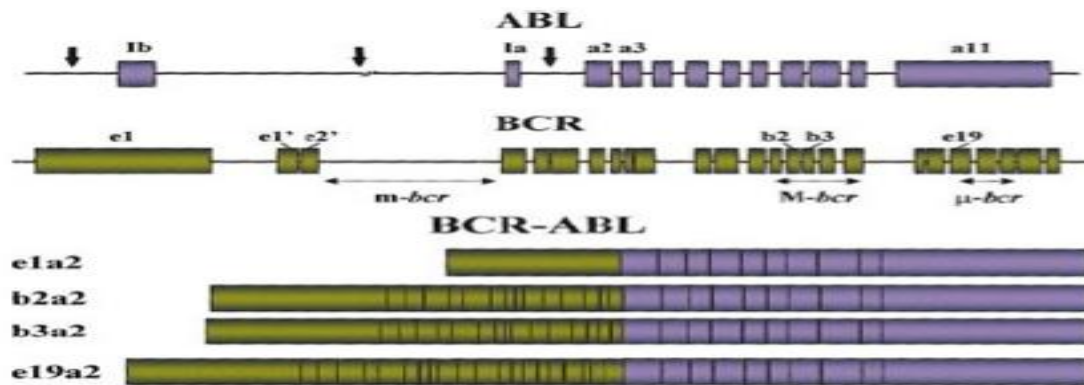
PENDAHULUAN

Secara klinis pneumonia didefinisikan Kelainan klonal akibat perubahan genetik pada pluripotent stem cell yang dikaitkan dengan *Philadelphia chromosome* (Ph), t(9;22)(q34;q11) adalah Chronic myeloid leukemia (CML), yang merupakan salah satu dari penyakit keganasan mieloproliferatif disoder. Transformasi ganas terjadi akibat akumulasi mutasi genetik pada gen selular. Gen yang terlibat dalam perkembangan kanker, secara luas terbagi dua kelompok yaitu onkogen dan gen penekan tumor. Terjadinya translokasi pada kromosom 9 dan 22 ini mengakibatkan proto-oncogen mengalami aktivasi berlebihan. Perubahan yang dikarenakan berlebihan. kromosom *inverted* atau *translokasi* dapat merubah proto oncogen menjadi oncogen . Oncogene yang dihasilkan disebut dengan fiisi protein yang merupakan penyebab terbentuknya sel sel ganas pada penderita CML. Pembentukan fusi protein, yang terjadi pada penderita CML, disebut *Philadelphia chromosome* yang terbentuk dari translokasi kromosom 9 ke kromosom 22, dan dari kromosom 22 ke kromosom 9. Perpindahan dari dua kromosom ini, mengakibatkan

terbentuknya gen resiprokal pada kromosom 9, dan gen hybrid BCR-ABL pada kromosom 22 yang mengekspresikan p190, p210 atau p230. Masa molekul 210 kd (p210) ini spesifik untuk CML. BCR-ABL yang merupakan bagian yang berperan sebagai oncogen pada CML. BCR-ABL adalah oncoprotein yang membentuk enzyme tyrosine kinase abnormal. Tyrosine kinase yang aktif untuk jangka yang lama, akan merubah sinyal kaskade yang menghasilkan deregulasi sel dan kanker. BCR-ABL fusion protein ini mengganggu sel imatur di sum sum tulang, mengaktifasi mitosis dan menghambat apoptosis.^{1,2,3}

Patofisiologi molekuler dan tranlokasi BCR-ABL

Pada tahun 1980, Heisterkamp dkk melaporkan bahwa gen abl dari kromosome 9 disebut Abelson (ABL) dan gen kromosom 22 disebut Breakpoint cluster region (BCR) melakukan fusi sehingga terjadi onkogen BCR-ABL dengan aktivitas tirosin kinase tinggi. Gen BCR-ABL yang terjadi ditranskrip ke dalam mRNA chimeric BCR-ABL, dan kemudian diwujudkan dalam bentuk protein dengan ukuran yang bervariasi yaitu p190^{BCR-ABL}, p210^{BCR-ABL}, p230^{BCR-ABL} tergantung pada lokasi breakpoint dari gen tersebut.



Gambar 1. Menunjukkan lokasi breakpoint di gen ABL pada kromosom 9, menambah segmen 3'(dekat telomere) ke segmen 5'(mendekati sentromer) di gen BCR kromosom 22q11, membentuk suatu gen hibrida BCR-ABL yang di transkripsi menjadi mRNA chimeric BCR-ABL. Lokasi breakpoint pada gen BCR terjadi di tiga lokasi yaitu: m-bcr, M-bcr dan μ -bcr. Minor breakpoint cluster region atau m-bcr berada pada daerah 54.4 kb antara ekson e1 dan e2 dan membentuk e1a2 junction antara BCR (e1) dan ABL (a2), menghasilkan protein fusi berukuran 190 kd yaitu kimerik protein (p190^{BCR-ABL}) *Major breakpoint cluster region* atau *M-bcr* berada pada area 5.8 kb antara exon 12 dan 16 (disebut juga sebagai b1-b5) pada gen BCR di kromosom 22. Breakpoint pada BCR terjadi pada segmen 5 antara b2 dan b3 atau pada segmen 3' antara b3 dan b4, membentuk b2a2 atau b3a2 junction protein berukuran 210 kd yaitu kimerik protein (p210^{BCR-ABL}). Lokasi breakpoint yang ketiga adalah Mikro breakpoint cluster region lokasi terletak antara e19 dan e20 membentuk e19a2 junction, menghasilkan protein berukuran 230 kd yaitu kimerik protein (p230^{BCR-ABL})^(2,3,4,5).

DIAGNOSIS

Diagnosis CML umumnya berdasarkan karakteristik darah hitung dan diferensial (granulositosis berlebihan dengan tipikal kiri pergeseran granulopoiesis). Dijumpai metamyelosit, myelosit, promyelosit dan terkadang myeloblast.¹

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 BCRABL1 dan dapat mendeteksi satu sel CML di antara > 100.000 sel normal.¹

PRESENTASI KASUS

Seorang laki-laki, 31 tahun datang ke Rumah sakit dengan keluhan nyeri pada paha dan lutut, demam naik turun, nyeri sudah dialami 2 bulan terakhir dan keluhan semakin bertambah, disertai perasaan mudah capek. riwayat lebam dikulit (-), gusi berdarah (-), hasil pemeriksaan tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 80 x/menit, pernafasan 22 x/menit dan suhu 36.5 0c, pemeriksaan fisik ikterik (-), pucat (-), pada pemeriksaan jantung tidak dijumpai kelainan dan paru tidak dijumpai ronki dan *wheezing* (-). Pada pemeriksaan ekstremitas atas dan bawah tidak dijumpai kelainan hanya nyeri pada daerah kedua kaki.

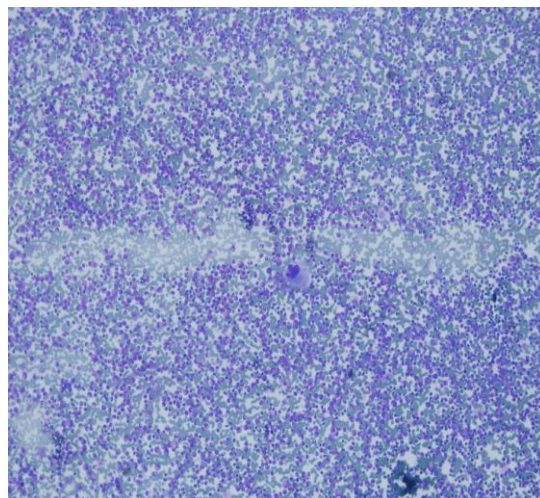
Hasil pemeriksaan darah : Hb 13 g/dl, Leukosit 260.000/mm³, trombosit 684.000/uL, LED 36 mm/jam, waktu perdarahan 2 menit, AST 53 U/L, ALT 44 U/L, Fosfatase alkali 78 U/L, Asam urat 7.8 mg/dl, LDH 2.149 U/L, rheumatic factor (-)

Hasil pemeriksaan morfologi darah tepi dapati kadar Hb 13.90 g%, leukosit : 260.000 /mm³, trombosit 684.000/mm³, LDH 2149 U/L.

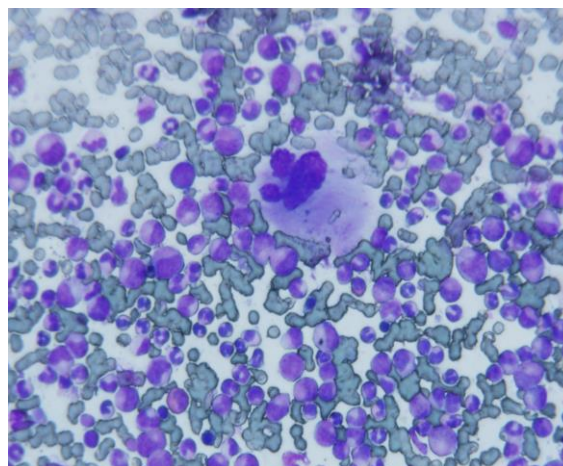
morfologi darah tepi dijumpai mieloblast 2%, promielosit 3%, myelosit 14%, metamyelosit 10%, band 5%. .Kesan darah tepi suatu Myeloproliferative Disorders.

Pada pemeriksaan sumsum tulang didapatkan gambaran sumsum tulang cukup, kepadatan sumsum tulang hiperseluler. Dijumpai megakariosit dan fragment megakariosit. Dijumpai peningkatan seri myeloid dengan myeloblast 2.5%, promyelosit 8.75%, myelosit 22.5% dan netrofil segmen 32.5%. ME ratio 8 : 1

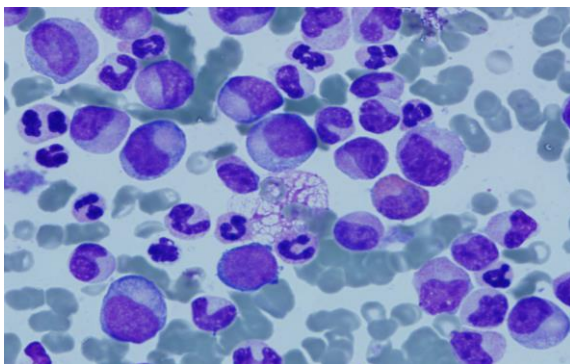
Kesan : Chronic Myelocytic Leukemia



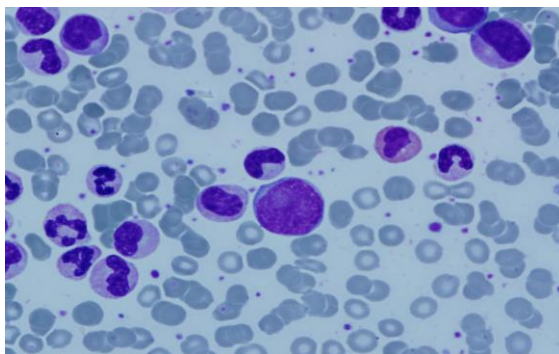
Gambar 2. BMP 10x : Hiperseluler, Megakariosit (+)



Gambar 3. BMP 40x : Hiperseluler, Megakariosit (+) BMP 100x



Gambar 4. BMP 100x



Gambar 5. Darah tepi : Blast (+)BMP 100x

DISKUSI

Leukositosis didominasi oleh neutrofil dengan semua tahap maturasi neutrofil dari mieloblast sampai neutrofil segmen. Mieloblast biasanya tidak lebih dari 3 % dari total jumlah leukosit, Kadar asam urat serum dan urin meningkat. Peningkatan produksi asam urat tersebut dapat menyebabkan arthritis gout, batu asam urat dan nefropati

Pemeriksaan sumsum tulang yang ditandai dengan hiperseluler yang dominan karena proliferasi neutrofil dari mieloblast sampai neutrofil segmen. Aktifitas Laktat Dehidrogenase (LDH) serum juga meningkat. Mieloblast biasanya tidak selalu melebihi 5% pada sumsum tulang. Megakariosit pada CML sedikit lebih kecil dari megakariosit normal dan kadang - kadang terdapat mikromegakariosit. Pada beberapa kasus CML terjadi penurunan jumlah megakariosit. Analisa sitogenetik terbaik dilakukan dari sumsum tulang, meskipun darah perifer dapat dilakukan. Translokasi antara kromosom 9 dan 22 umumnya t(9;22)(q34;q11) membuktikan diagnose, 5

– 10% kasus mempunyai variant translokasi susunan gen BCR.⁹

KESIMPULAN

Chronic myelocytic leukemia adalah penyakit mieloproliferatif menahun dengan kelainan klonal akibat perubahan genetic pada pluripoten sel stem yang dikaitkan dengan kromosom PH atau BCR-ABL fusion gene atau protein 210. Penyakit ini didapatkan pada usia lanjut. Patogenesis dari CML didasarkan atas adanya t(9;22)(q34;q11) dikenal sebagai kromosom Ph yang membentuk BCR-ABL fusion protein dengan berat molekul 210kD. BCR-ABL fusion protein ini mengganggu adhesi sel imatur di sumsum tulang, mengaktifasi mitosis dan menghambat apoptosis. Perjalanan penyakit CML melalui tiga fase yaitu fase kronik, akselerasi, dan blastik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hochhaus at al, Journal of chronic myeloid leukemia : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017
2. David, S Visvanata, at all,: Molecular Diagnosis of Hematopoitic Neoplasma, Dalam: Hendry's Clilical Diagnosis and Management by Laboratory Methodes. 21th ed.Sounders Company, 2007, p : 1295-99.
3. Faderl S, Moshe Talpaz et all: The Biology of Chronik Myeloid Leukemia (review article). Dalam : N Eng J Med 1999 . p : 164- 172.
4. Michael. W.N.Deinenger Goldman JM, The molecular biology of Chronic myeloid leukemia. Dalam The American society of Hematology 2000 ;96: p: 3343-53.
5. Riadi Wirawan : Patogenesis dan Diagnosis Chronic myeloid Leukemia dalam Naskah lengkap Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2007, h: 47-60
6. Constences K, Stein : Application s of Cytogenetics in Modren Pathology, Dalam :

- Hendry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methodes. 21th ed. Sounders Company, 2007.p : 1264-76.
7. Sylwia Flis, Tomasz Chojnacki, Journal of Chronic myelogenous leukemia, astill unsolved problem : pitfalls and new therapeutic possibilities,2019
 8. Ugroseno Yudho Bintoro, Chronic myeoid leukemia, perkembangan baru dan tatalaksana dan implikasi terhadap ketahanan hidup, 2019
 9. Mansyur A: Aspek Molekular Leukemia Mielositik Kronik dalam Forum Diagnosticum Prodia Diagnostics Educational Service ,2007 h: 2-11