

## Hiperleukositosis pada Pasien Anak 7 Bulan dengan Akut Limfoblastik Leukimia (ALL) Tipe L1

Ghazlina Winanda Putri Edwin<sup>1</sup>, Rogatianus Bagus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Abdoel Moeloek

### Abstrak

Penderita akut limfoblastik leukimia (ALL) tipe L1 merupakan tipe paling sering ditemukan pada neoplasma hematolimfopoetik. Dilaporkan seorang anak usia 7 bulan dengan keluhan demam dan pucat. Dari pemeriksaan fisik didapatkan hepatosplenomegali. Pemeriksaan penunjang didapatkan peningkatan leukosit sebesar 285.000/ $\mu$ L. Hasil dilakukan pemeriksaan *Leukemia Phenotyping* didapatkan jenis leukimia termasuk ALL tipe L1, *immunotyping* menunjukkan precursor B cell, tidak dilakukan pemeriksaan fusi gen. Perawatan selama 3 hari ditujukan untuk menemukan diagnosa yang tepat dan perbaikan keadaan umum pasien. Terapi pasien diberikan intervensi dini dan adekuat untuk menangani hiperleukositosis yaitu hidrasi yang agresif, alkalinisasi urin dan akan obat kemoterapi apabila keadaan umum pasien stabil seperti tidak ditemukan anemia, trombositopenia ataupun leukositosis bahkan hiperleukositosis. Apabila kondisi pasien stabil dapat dimulai inisiasi pengobatan kemoterapi sesuai protokol Indonesia ALL HR 2018. Protokol ini terdiri dari fase induksi selama 6 minggu, konsolidasi 4 minggu, reinduksi selama 4 minggu, dan dilanjutkan fase rumatan sampai 110 minggu.

**Kata Kunci:** Akut limfoblastik leukimia, leukositosis, neoplasma

## Case Report Hyperleukosytosis a 7 month old Child with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Type L1

### Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) type L1 patients are the most common type found in hematolymphopoietic neoplasms. Reportedly a child aged 7 months with complaints of fever and pale. Physical examination showed hepatosplenomegaly. Investigations found an increase in leukocytes of 285,000 /  $\mu$ L. The results of Leukemia Phenotyping examination showed that leukemia types included ALL type L1, immunotyping showed precursor B cell, there was no gene fusion examination. Treatment for 3 days at Type A Hospital to find the right diagnosis and improve the general condition of the patient. Therapy can be given early and adequate for the provision of hyperleucocytosis with aggressive hydration, alkalinization of urine and will be given chemotherapy drugs supported by stable general patients such as anemia, thrombocytopenia or leukocytosis and hyperleukocytosis. if the patient's general condition is stable, such as anemia, thrombocytopenia or leukocytosis or even hyperleukocytosis. If the patient's condition is stable, initiation of chemotherapy treatment can be started according to the Indonesian protocol ALL HR 2018. This protocol consists of an induction phase for 6 weeks, consolidation for 4 weeks, reinduction for 4 weeks, and a maintenance phase of up to 110 weeks.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, leukocytosis, neoplasms

Korespondensi: Ghazlina Winanda Putri Edwin, alamat. Email: winandaputri16@gmail.com

### Pendahuluan

Leukemia adalah suatu penyakit neoplasma yang mengenai sel dari sistem hematolimfopoietik dengan karakteristik infiltrasi sel leukosit ke darah, sumsum tulang dan jaringan lain. Hal ini disebabkan oleh proliferasi tidak terkontrol dari klon sel darah imatur yang berasal dari sel induk hematopoietik. Leukemia akut dibagi atas leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia mieloblastik akut (LMA).

Sel leukemik tersebut juga ditemukan dalam darah perifer dan sering menginvasi

jaringan retikuloendotelial seperti limpa, hati dan kelenjar limfe.<sup>1</sup>

LLA merupakan kanker yang paling sering ditemui pada anak, berkisar 30% pada anak dibawah 14 tahun. LLA lima kali lebih sering didiagnosis dibandingkan dengan LMA.<sup>1,2</sup> LLA adalah penyakit keganasan primer di sumsum tulang yang berciri khas infiltrasi progresif dari sel limfoid imatur. Diagnosis dari LLA berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium berupa karakteristik morfologi dan pemeriksaan sitokimia dari

aspirasi sumsum tulang. Presentase sel blast yang didapatkan pada sumsum tulang minimal sebesar 25%.<sup>3</sup>

Terdapat sekitar 80.000.000 anak yang berumur dibawah usia 15 tahun dan diperkirakan terdapat sekitar 3000 kasus leukemia akut limfoblastik baru pada anak setiap tahunnya di Indonesia.<sup>4</sup>

### Kasus

Pasien lelaki usia 7 bulan datang dengan keluhan pucat disertai dengan benjolan di leher dan perut yang mengeras yang disertai demam naik turun selama 2 hari. Orang tua pasien langsung membawa ke RS dikotanya lalu dan dirujuk ke RS tipe A dengan keluhan demam terus menerus, tidak menggigil, tidak ada keringat malam, sistem pencernaan dalam batas normal.

Sejak 2 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien sudah mengalami diare dan muntah yang berulang lalu mengeluh diare yang berwarna coklat ke kuningan dengan konsistensi cair. Penurunan berat badan drastis, nyeri sendi dan tulang disangkal oleh pasien. Tidak ada keluarga yang menderita penyakit kanker, maupun keluhan serupa. Riwayat imunisasi lengkap. Riwayat nutrisi tidak diberikan ASI eksklusif.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan kesadaran kompos mentis, suhu 37,2°C, 150x/menit, 50x/menit, status gizi pasien gizi baik dengan perawakan normal. Konjungtiva anemis (+/+), wajah tampak pucat, terdapat perbesaran kelenjar getah bening parotis dextra dengan konsistensi keras, *mobile*, ukuran 2x3 cm. Pemeriksaan foto thoraks dalam batas normal. Pemeriksaan abdomen tampak cembung, bising usus normal, perkusi pekak, dan terdapat hepatomegali. Ekstremitas superior dan inferior dalam batas normal. Pemeriksaan neurologis didapatkan refleksi fisiologis positif normal, rangsang meningeal negatif dan genitalia externa dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium terjadi hiperleukosit sebesar 285.000/ $\mu$ L, dan penurunan kadar hemoglobin yaitu 9,5 g/dL, eritrosit 3,1 juta/ $\mu$ L, hematokrit 22 % dan trombosit 30.000 / $\mu$ L. Pemeriksaan penunjang

lain yang dilakukan seperti morfologi darah tepikesan leukositosis dengan anemia normokrom anisopoikilositosis disertai trombositopenia dan pemeriksaan Leukemia Phenotyping dengan hasil ALL tipe L1.

Pasien mendapatkan intervensi dini dan adekuat untuk menangani hiperleukositosis yaitu hidrasi yang agresif, alkalinisasi urin dan pemberian allopurinol.<sup>5,6,7</sup> Hidrasi yang adekuat dengan mempertahankan diuresis 2 ml/kg/jam dilakukan dengan cairan parenteral glukosa 5% dalam 0,225% normal salin, sebanyak 2-3 kali kebutuhan cairan rumatan atau 2-3 liter/m<sup>2</sup>/hari untuk mendapatkan diuresis minimal 3 cc/kg/hari.<sup>8,9,10</sup> Alkalinisasi urin dilakukan dengan menambahkan sodium bikarbonat ke dalam cairan parenteral sebanyak 40-60 meq/L untuk mempertahankan pH urin antara 7,0-7,5.

Dekstrosa hipertonik dan insulin juga dapat digunakan untuk menurunkan kadar kalium serum.<sup>6</sup> Untuk menurunkan kadar fosfat dapat digunakan aluminium hidroksida, selain itu dapat juga dipakai dekstrosa hipertonik dan insulin. Dengan mengoreksi hiperfosfatemia secara tidak langsung juga akan memperbaiki keadaan hipokalsemia.<sup>6,10</sup>

Pasien juga diberikan antipiretik dengan Paracetamol 3/4 cth/6jam (prn) dan antibiotik profilaksis Cefotaxim 400mg/12 jam. Lalu pemberian Asam Folat 2 x 1 tablet.

### Pembahasan

Leukemia adalah suatu penyakit neoplasma yang mengenai sel dari sistem hematolimfopoietik dengan karakteristik infiltrasi sel leukosit ke darah, sumsum tulang dan jaringan lain. Leukemia akut merupakan kanker yang paling sering ditemui pada anak, berkisar 30% pada anak dibawah 14 tahun dan 10% pada anak remaja 15-19 tahun.<sup>1,2</sup> Pada pasien ini ditemukan pada saat usia 7 bulan. Angka kejadian Akut leukemia limfoblastik akut (ALL) lima kali lebih sering didiagnosis dibandingkan dengan leukemia mieloblastik.<sup>5</sup>

Diagnosis leukemia akut ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan hitung darah, apus darah tepi, biopsi sumsum

tulang, sitokimia, sitogenetik dan biologi molekular<sup>11</sup>

Pasien datang dengan keluhan yang menunjukkan terdapatnya gangguan di semua elemen darah (pansitopenia) yaitu pucat dan lemas yang dipikirkan adanya anemia yang dapat disebabkan oleh kehilangan darah yang terjadi, namun melihat onset dari gejala yang sudah muncul bahkan sebelum adanya gejala perdarahan, kemungkinan terdapat gangguan pada sel darah merah pasien ini. Keluhan lain yaitu demam tinggi yang merupakan keluhan kronik yang memberikan pemikiran gangguan pada sel darah putih pasien dan tanda perdarahan seperti melena yang semakin hari semakin memberat yang memberikan pemikiran terdapat gangguan pada trombosit

Pemikiran-pemikiran ini juga didukung oleh temuan pada pemeriksaan fisis seperti pembesaran limpa dan ditemukan tanda perdarahan berupa lebam pada tangan dan kaki. Pasien juga mengalami pembesaran kelenjar getah bening, dan berat badan mulai turun.

Pada pemeriksaan laboratorium terjadi hiperleukositosis dan penurunan kadar hemoglobin dan trombosit melihat hasil abnormal ini, pemikiran terhadap leukemia akut sudah muncul terutama setelah kita melihat hitung jenis yang dilakukan. Hiperleukositosis adalah peningkatan jumlah sel leukosit darah tepi melebihi 100 000/uL.<sup>5,12</sup> Peningkatan berlebihan sel leukosit ini terjadi akibat gangguan pengaturan pelepasan sel leukosit dari sumsum tulang sehingga leukosit yang beredar dalam sirkulasi berlebihan.<sup>12</sup>

Hiperleukositosis dapat menyebabkan viskositas darah meningkat, terjadi agregasi serta trombus sel blas pada mikrosirkulasi. Selain itu akibat ukuran sel blas yang lebih besar dibanding sel leukosit matur, serta tidak mudah berubah bentuk menyebabkan sel blas akan mudah terperangkap dan menimbulkan oklusi pada mikrosirkulasi. Keadaan ini disebut dengan leukostasis.<sup>5,13</sup> Gejala klinis yang berhubungan dengan leukostasis pada paru ialah takipnea, dispnea, yang sudah dialami pasien dan dapat mengakibatkan hipoksia dan gagal nafas. Susunan saraf pusat dan paru

adalah organ tubuh yang paling sering mengalami leukostasis yang akan menyebabkan perfusi yang buruk dan terjadi hipoksia, metabolisme anaerob, asidosis laktat, akhirnya akan menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah dan perdarahan. Bila leukostasis terjadi pada susunan saraf pusat maka akan terdapat gejala klinis berupa pusing, penglihatan kabur, tinitus, ataksia, delirium, perdarahan retina dan perdarahan intra kranial.

Membedakan LMA dan LLA hanya dari pemeriksaan apus darah tepi saja masih sulit untuk dilakukan. Untuk diagnosis pasti dari jenis leukemia akut ini diperlukan pemeriksaan lain seperti biopsi sumsum tulang, sitokimia, sitogenetik dan biologi molekular. Tetapi pada dasarnya terdapat beberapa perbedaan morfologi sel blast pada apus darah tepi pasien dengan LLA dan LMA<sup>6</sup>

Pasien dilakukan pemeriksaan *Leukemia Phenotyping* didapatkan jenis leukemia termasuk ALL tipe L1, immunotyping menunjukkan precursor B cell, pasien tidak dilakukan pemeriksaan fusi gen yang biasa digunakan untuk menemukan kromosom Philadelphia.<sup>14</sup>

Pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang merupakan uji diagnostik muktamad (*definitive diagnostic tests*) untuk menentukan (konfirmasi) diagnosis leukemia, meskipun imunofenotiping diperlukan untuk membantu penentuan subtipe.<sup>16</sup>

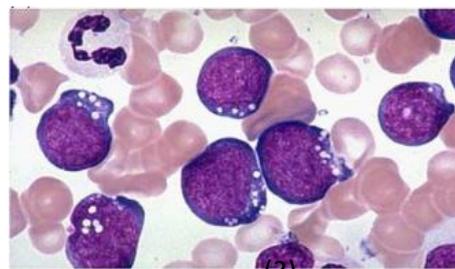
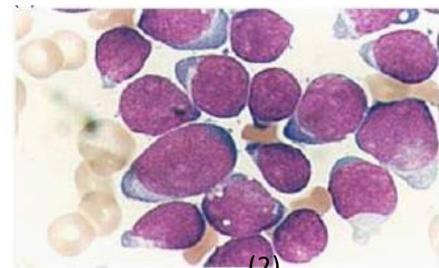
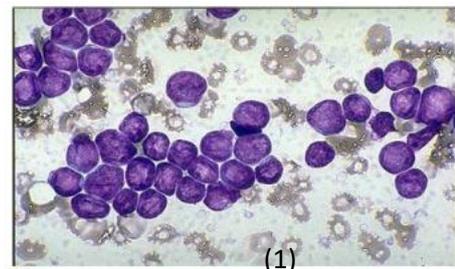
ALL dibagi menjadi beberapa klasifikasi menurut blast terdiri dari LLA-L1, LLA-L2, LLA-L3. Pada tipe yang pertama LLA-L1, sel blas berukuran kecil dengan sitoplasma yang sempit, nukleolus tidak terlihat jelas, dan kromatin yang homogen.<sup>16</sup> Pada pasien ini ditemukan sel blas sebesar 88% yang mana sesuai teori bahwa peningkatan limfoblast >20% menunjukkan diagnosa ALL pada keganasan darah pada anak-anak.<sup>7</sup> Gambaran limfoblast dibawah mikroskop ditunjukkan pada gambar 1,2 dan 3.

Tatalaksana pasien ALL secara umum dengan pemberian obat kemoterapi. Namun pemberian obat kemoterapi harus melihat keadaan umum pasien itu sendiri.

Hiperleukositosis, sebagai salah satu kegawatan onkologi dapat memberikan dampak yang merugikan kepada pasien leukemia akibat komplikasi yang ditimbulkan. Salah satunya adalah gangguan metabolik yang mengikuti sindrom lisis tumor. Manifestasi yang tampak adalah keadaan hiperurikemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia dan kadang dapat ditemukan asidosis laktat. Penanganan segera dan tepat, seperti hidrasi dan alkalinisasi, ditambah pemberian allopurinol, diharapkan dapat mengurangi komplikasi yang terjadi. Tidak kalah penting adalah pemantauan ketat dari zat-zat metabolik serta pH urin, sehingga kita tahu sampai kapan hidrasi dan alkalinisasi dilakukan, dan kapan terapi sitostatik dimulai. Prognosis pasien leukemia dengan hiperleukositosis pada umumnya buruk. Jika terjadi alkalinisasi yang berlebihan, dapat menyebabkan deposisi kompleks kalsium-fosfat yang kemudian akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus. Oleh karena itu perlu dilakukan pemantauan ketat pH urin.<sup>8,10</sup> Pemberian allopurinol dengan dosis 200-300 mg/m<sup>2</sup>/ hari atau 10 mg/kgBB/hari ditujukan untuk menurunkan konsentrasi asam urat plasma.<sup>2</sup> Obat ini diberikan sampai didapatkan pH urin mencapai sekitar 7,5.<sup>4,6,9</sup> Jika dengan allopurinol keadaan hiperurikemia tidak dapat dicegah, keadaan ini akan berkembang menjadi oliguria atau anuria. Bila dengan hidrasi tambahan dan pemberian furosemid tidak membantu, maka dipikirkan untuk dilakukan hemodialisis.<sup>5,6</sup> Pemberian sodium bikarbonat untuk mengoreksi asidosis laktat dapat menyebabkan perpindahan kalium ke dalam sel. Sitostatik diberikan secara bertahap. Pada leukemia limfoblastik akut, beberapa ahli menganjurkan pemberian kortikosteroid dosis rendah untuk mereduksi leukosit setelah hidrasi, alkalinisasi dan pemberian allopurinol dimulai.<sup>5</sup>

Apabila pasien masih dalam kondisi anemia dan trombositopenia maka harus dilakukan transfusi trombosit konsentrat terlebih dahulu. Selain itu kondisi pasien harus dalam keadaan kompos mentis dan tidak ada

gejala seperti diare berulang, demam neutropenia berulang, anemia dan kondisi *immunocompromised* lainnya yang nanti akan meningkatkan risiko perburukan penyakit. Pasien juga biasanya dilakukan foto toraks untuk menyingkirkan tidak adanya infeksi paru, metastasi paru ataupun pada kondisi pasien lain didapatkan batuk berdarah atau curiga kearah TBC, sehingga dokter anak nantinya akan menunda pemberian obat kemoterapi. Pemeriksaan lainnya untuk menyingkirkan penyakit lain seperti ada atau tidaknya limfadenopati dileher, ketiak. Pada pasien ini terdapat limfadenopati regio colli.<sup>14</sup>



**Gambar 1-3.** Klasifikasi LLA berdasarkan morfologinya. (1) L1 Limfoblast ; (2) L2 Limfoblast ; (3) L3 Limfoblast

Setelah pasien bebas demam, tidak ada anemia, neutropenia dan trombositopenia dapat dilakukan kemoterapi. Diberikan pengobatan dengan protokol Indonesia ALL HR 2006-2018. Protokol ini terdiri dari fase induksi selama 6 minggu, konsolidasi 4

minggu, reinduksi selama 4 minggu, dan dilanjutkan fase rumatan sampai 110 minggu.<sup>6</sup>

Penanganan awal dilakukan hidrasi adekuat dengan mempertahankan diuresis 2 ml/kg/jam. Transfusi dianjurkan untuk mempertahankan kadar Hb > 10 g/dl selama pelaksanaan kemoterapi. Pengobatan kemoterapiseperti vinkristin dengan mekanisme kerja dari obat ini adalah menghambat mitosis, Daunorubisin intravena, L-Asparaginase, dan Metotreksat (MTX) triple drug intratekal.<sup>16</sup> Pengobatan dengan radiasi akan meningkatkan risiko terjadinya tumor sekunder.

Evaluasi pada 800 anak yang hidup minimal 10 tahun setelah pengobatan LLA, disimpulkan bahwa tidak ada risiko terjadinya tumor sekunder pada penderita yang tidak menerima radiasi. Pui dkk. menemukan dari 44 tumor sekunder, 41 berhubungan dengan radiasi sebelumnya.<sup>14</sup>

Translokasi kromosom 9 dan 22 menyebabkan terbentuknya hibrid gen abnormal yang menghasilkan protein baru. Protein ini mencegah sel normal berkembang dan membentuk antigen leukemia spesifik yang resisten terhadap pengobatan. Satu-satunya pengobatan yang memuaskan adalah dengan melakukan transplantasi sumsum tulang.<sup>6</sup> Hal inilah yang menjelaskan kemungkinan sebab pasien ini relaps, yaitu adanya mekanisme resistansi terhadap pengobatan.

### Simpulan

Pasien lelaki usia 7 bulan didiagnosa dengan ALL dirawat selama 3 hari di RSUD pemerintah, sebelumnya mengalami demam, hematoma, hematuria, epistaksis, melena dan pucat selama 1 bulan terakhir. Hasil laboratorium menunjukkan anemia, trombositopenia dan hiperleukositosis. Dilakukan pemeriksaan penunjang *Leukemia Phenotyping* didapatkan jenis leukimia termasuk ALL tipe L1. Terapi pasien diberikan intervensi dini dan adekuat untuk menangani hiperleukositosis yaitu hidrasi yang agresif, alkalinisasi urin dan akan diberikan obat kemoterapi.

### Daftar Pustaka

1. Rahmadin B, Wahid I, Yaswir R. Profil Penderita Leukemia Mieloblastik Akut di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2017; 6 (3). Padang : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Rofinda ZD. Kelainan Hemostasis pada Leukemia. *Jurnal Kesehatan Andalas Volume 1 Nomor 2:68-7*. Padang : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2012
3. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5<sup>th</sup> Edition*. New York : Elsevier Inc. 2011
4. Japaries W & Desen W. 2013. *Onkologi Klinis*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
5. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Nathan D, Oski F, penyunting. *Hematology of infancy and childhood*. Edisi ke-4. Philadelphia: WB Saunders; 1993. h. 1249-74.
6. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38:4-8.
7. He H, Li C, Han M. Acute lymphoblastic leukemia complicated with tumor lysis syndrome-four cases report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 1999; 20:310-2. Abstrak.
8. Ludwig H, Fritz E. Oncological emergencies. Dalam: Cavalli F, Hansen H, penyunting. *Textbook of medical oncology*. London: Martin Dunitz Ltd; 1997. h. 395-418.
9. Sarnaik AP, Grupp SA, Konop R, Bergstrom SK, Chan H, Coppes MJ. Tumor lysis syndrome. *Medicine* 2001; 2. Didapat dari: URL: <http://www.tumorlysis.com/syn-drome-from-pediatric-oncology.htm>.
10. Wetzstein GA. Tumor lysis syndrome: a treatment guide. *Oncology special ed* 2001; 4:123-6.
11. Naseem S, Varma N, Das R, Ahluwalia J, Sachdeva MUS, Marwaha RK. *Pediatric Patients with Bicytopenia/Pancytopenia: Review of Etiologies and Clinico-Hematological Profile at a Tertiary*

- Center. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; Vol. 54 No. 1: 75-80.
12. Taylor DS. Oncologic emergencies. *eMedicine J* 2002 March; 3(3). Didapat dari: URL: <http://www.eMedicinejournal.htm>.
  13. Inoue S. Leukocytosis. *eMedicine J* 2002 Jan; 3(1). Didapat dari: URL: <http://www.eMedicinejournal.htm>.
  14. Multasih S, Ritongan S. Perjalanan klinis pasien leukemia limfoblastik akut dengan kromosom ph-positif (philadelphia chromosome). *Indonesian J of Cancer.* 2009; 3 (4): 161-4
  15. Bain BJ. *Leukaemia Diagnosis.* 2nd edition. London: Blackwell Science. 1996; 37-40, 44, 53
  16. *Protokol Pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut Anak.* 2013.