

Chronic Myeloid Leukemia – Chronic Phase (CML-CP) yang didahului dengan Varicella

Andrea Evans Khosasih^{1,*}

¹ Dokter Kesdam XVIII/Kasuari, Papua Barat, Indonesia

*korespondensi email: andreaevansk@gmail.com

ABSTRAK

Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan penyakit mieloproliferatif. Insiden penyakit CML di seluruh dunia sekitar 0,87 kasus per 100.000 orang dan meningkat menjadi 1,52 kasus pada kelompok usia di atas 70 tahun. Didapatkan peningkatan kasus insiden penyakit CML pada korban yang selamat dari bom atom, namun untuk faktor predisposisi penyakit CML masih belum diketahui. Pembahasan terkait Varicella dapat menyebabkan CML belum pernah ada, sebaliknya pasien dengan kanker termasuk limfoma, leukemia akut, dan yang sedang menjalani stem cell transplantasi (SCT) beresiko tinggi terkena infeksi virus Varicella. Laporan kasus *Chronic Myeloid Leukemia - Chronic Phase (CML-CP)* ini didahului dengan paparan penyakit varicella. Kebanyakan kasus CML biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada saat pemeriksaan darah rutin, namun pada pasien mempunyai riwayat pemeriksaan kesehatan lengkap 4 bulan yang lalu dengan batas nilai normal. Rentang waktu 4 bulan juga tergolong sempit untuk menimbulkan kejadian CML. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai apakah apakah varicella mempunyai etiopatogenetik langsung yang dapat menyebabkan CML.

Kata kunci: chronic myeloid leukemia; varicella

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease with the incidence of CML worldwide is around 0.87 cases per 100,000 people and increases to 1.52 cases in the age group over 70 years. There has been an increase in the incidence of CML in atomic bomb survivors, but the predisposing factors for CML are still unknown. There has never been a discussion regarding whether Varicella can cause CML, on the other hand, patients with cancer including lymphoma, acute leukemia, and those undergoing stem cell transplantation (SCT) are at high risk of contracting Varicella virus infection. This case report of *Chronic Myeloid Leukemia - Chronic Phase (CML-CP)* was preceded by exposure to varicella disease. Most cases of CML are usually discovered accidentally during routine blood tests, but the patient had a complete medical examination history four months ago with normal values. The period of four months is also relatively narrow to cause a CML incident. Further research is needed to assess whether varicella has a direct etiopathogenetic cause that could cause CML.

Keywords: chronic myeloid leukemia; varicella

PENDAHULUAN

Varicella, yang disebabkan oleh virus varicella-zoster (VZV), merupakan penyakit yang biasa diderita pada anak-anak di populasi yang tidak mendapatkan vaksin varicella. Karakteristik penyakit varicella berupa timbulnya ruam vesikel papul pada kulit disertai demam dan malaise. Varicella umumnya menimbulkan gejala ringga hingga sedang pada pasien imunokompeten, namun dapat menimbulkan komplikasi yang serius pada individu yang imunokompromaise. Varicella merupakan penyakit yang cepat sekali menular dengan tingkat penularan 61%-100%. Setelah infeksi primer, virus varicella menetap di nervus ganglia dorsal root dan dapat menimbulkan penyakit di kemudian hari dan menyebar secara unilateral sepanjang dermatom yang dikenal dengan Herpes Zoster. Penyakit varicella dapat dicegah dengan vaksinasi ketika masa kanak-kanak.¹

Chronic myeloid leukemia (CML)/ leukemia mieloid kronik merupakan penyakit klonal sel induk pluripoten yang digolongkan sebagai penyakit mieloproliferatif. Penyakit mieloproliferatif ialah penyakit yang ditandai dengan proliferasi seri granulosit serta mempengaruhi darah di perifer dan darah di sumsum tulang. *Chronic myeloid leukemia* pada dewasa umumnya disertai kromosom Philadelphia (Ph) yang khas

beserta gen BCR-ABL. *Chronic myeloid leukemia* dibagi dalam 2 tipe, yaitu CML dengan gen Ph positif (CML Ph+) dan CML dengan Ph negatif (CML Ph-). Perbedaan kedua tipe tersebut ialah terdapat atau tidaknya kromosom Ph. Prognosis lebih buruk pada CML Ph-. Kromosom Ph terjadi karena translokasi t(9;22), (q34; q11.2) melibatkan fusi dari gen Abelson (ABL1) dari kromosom 9q34 dengan gen *breakpoint cluster region* (BCR) pada kromosom 22q11.2. Konsekuensi dari translokasi penggabungan gen BCR-ABL1 onkogen ini selanjutnya disebut dengan BCR-ABL onkoprotein.²

Chronic myeloid leukemia memiliki 3 fase perjalanan penyakit, yaitu fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis *blast*. Fase kronis merupakan fase CML yang paling sering ditemukan, kurang lebih sekitar 90% kasus CML didiagnosa pada fase kronis. Ciri khas CML-CP (CML fase kronik) ialah ditemukannya sel blast <5%, eritroid precursor menurun, dan peningkatan rasio perbandingan myeloid dan erytroid pada pemeriksaan sample darah sumsum tulang.³

Insiden penyakit CML di seluruh dunia sekitar 0,87 kasus per 100.000 orang dan meningkat menjadi 1,52 kasus pada kelompok usia di atas 70 tahun.³ Peningkatan insiden penyakit CML

didapatkan pada korban yang selamat dari bom atom Hiroshima dan Nagasaki, namun untuk faktor predisposisi penyakit CML masih belum diketahui.⁴

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.⁵

STUDI KASUS

Pasien laki-laki Tn.Y umur 21 tahun dievakuasi ke RS dengan keluhan nyeri perut hebat regio epigastrik, regio kanan atas, dan regio kiri atas. Pasien sebelumnya sedang dalam pemantauan isolasi di klinik karena terdiagnosis varicella yang didahului demam sehari sebelumnya. Pasien seorang calon tentara yang sehari-hari tinggal di dalam barak. Riwayat kesehatan sebelumnya pada saat pemeriksaan kesehatan untuk mendaftar menjadi calon siswa tentara empat bulan yang lalu didapati hasil dalam batas normal. Pemeriksaan yang dilakukan sebelumnya berupa pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa lab darah lengkap, pemeriksaan rontgen, pemeriksaan USG (*ultrasonography*). Pasien sadar (*compos mentis*), mengeluh demam dan nyeri perut. Tekanan darah

110/70 mmHg, nadi 99 kali/ menit, laju pernapasan 21 kali/menit, suhu 36,9⁰C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, nyeri tekan pada epigastrium (+), RUQ (+), dan LUQ (+), palpasi hepar dan lien tidak teraba membesar. Lesi vesikulopapul tersebar di seluruh tubuh.

Pada pemeriksaan penunjang di RS Papua Barat didapatkan hasil rontgen dalam batas normal, laboratorium darah hemoglobin 12,5 g/dL, leukosit 112.060/ μ l, trombosit 317.000/ μ L, hematokrit 36%, DDR (-). Urinalisa didapatkan sedimen leukosit 47,55 HPF, VDRL (-), HbsAg (-), HIV (-), HCV (-). Hasil pemeriksaan BMP atau aspirasi sumsum tulang berupa hiperseluler, dengan mieloblas 1,6%, promyelosit 4,6% dengan kesan *leukemoid reaction*. Keterbatasan alat pemeriksaan penunjang RS Papua Barat menyebabkan 1,5 bulan kemudian pasien dirujuk ke RS Jakarta. Pasien menjalani serangkaian tes lab berupa hematologi lengkap didapatkan hemoglobin 10,4 g/dL, leukosit 91.080/ μ L, trombosit 565.000/ μ L, hematokrit 36%; kimia darah LDH (laktat dehidrogenase) 647 U/L; asam urat 8,0 mg/dL; gambaran darat tepi didapatkan anemia hipokrom mikrositik, leukositosis dengan *blast* 2% dan granulosit imatur, trombositosis; *bone marrow puncture* didapatkan myeloblast 3%, eosinophilia

dan basofilia. Pemeriksaan biopsi sumsum tulang didapatkan hasil *bone marrow hyperselular*. Pemeriksaan dilanjutkan dengan pemeriksaan molekuler BCR-ABL quantitative PCR dengan hasil positive [22,68% (IS) and MR 0,64].

PEMBAHASAN

Hampir setengah pasien dengan CML asimtomatik dan terdiagnosa pada saat pengecekan darah rutin.³ Menariknya pada kasus di atas, pasien mempunyai riwayat pemeriksaan kesehatan lengkap 4 bulan sebelumnya berupa pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang darah lengkap, rontgen thoraks, USG dengan hasil dalam batas normal, sedangkan CML pada pasien baru terdiagnosa setelah terpapar penyakit Varicella yang didiagnosa secara klinis dari timbulnya gejala prodromal dan bercak vesikopapul yang menyebar secara merata di badan pasien. Beberapa literatur menyampaikan adanya peningkatan insiden penyakit CML pada korban yang selamat dari kejadian bom atom, namun faktor predisposisinya belum diketahui secara pasti.⁴ Sepengetahuan penulis tidak banyak yang membahas Varicella dapat menyebabkan CML, sebaliknya pasien dengan kanker termasuk limfoma, leukemia akut, dan yang sedang menjalani stem cell transplantasi (SCT)

beresiko tinggi terkena infeksi VZV.⁶ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui apakah varicella mempunyai etiopatogenetik langsung yang dapat menyebabkan CML. Hal ini dapat didukung dengan artikel yang ditulis oleh David A. Helft et all dengan judul “*Acute lymphocytic leukemia after fulminant varicella associated with severe neutropenia*” yang diterbitkan di Southern Medical Journal tahun 2002.⁷

Selama perawatan di RS Papua Barat, pasien tidak mengeluh demam, keluhan nyeri perut perlahan berkurang setelah diberikan terapi injeksi ketorolac, injeksi ceftriaxone, tablet acyclovir 5 x 800 mg. Selanjutnya pasien melanjutkan rawat jalan dan rangkaian pemeriksaan dengan diberikan obat pulang berupa acyclovir 5 x 800 mg, ibuprofen 3 x 400 mg, ciprofloxacin 2 x 500 mg, omeprazole 2 x 20 mg. Pengobatan Varicella dilanjutkan hingga vesikel mengering menjadi krusta dan pemberian antibiotik injeksi dan oral berdasarkan hasil laboratorium leukositosis dan diagnosa CML belum tegak.

Selama periode rawat jalan pasien dilakukan pemeriksaan berupa HbsAg (-), HIV (-), VDRL (-), HCV (-). Hal ini bertujuan untuk menyingkirkan kecurigaan anemia karena penyakit kronik.

Pada pemeriksaan BMP di Papua Barat menunjukkan hasil kesan *leukemoid reaction*. *Leukemoid reaction* ialah kondisi kelainan darah yang ditandai dengan leukositosis di atas 50.000/ μ L yang menyerupai suatu leukemia namun penyebabnya berasal dari luar sumsum tulang. *Leukemoid reaction* dapat disebabkan oleh infeksi berat (disseminated TBC, *Clostridium collitis*, dan lain-lain), keganasan (karsinoma paru, lymphoma hodgkin), intoksikasi (etilen glikol), dan perdarahan hebat/hemolisis akut.⁸

Selanjutnya pasien dirujuk ke RS di Jakarta dan dari hasil pemeriksaan lab darah didapatkan hasil asam urat tinggi dan LDH tinggi dari batas normal. Pasien mendapatkan terapi allopurinol 300mg perhari yang diminum setelah makan siang mulai dari hari pertama. Gout dapat ditandai dengan adanya hiperurisemia, deposit dari sodium urat di dalam dan sekitar sendi, serta nyeri berulang pada sendi. Gout digolongkan menjadi gout primer dan gout sekunder. Gout sekunder disebabkan produksi berlebih atau penurunan eksresi asam urat, penyebab lainnya berupa kelainan mieloproliferatif, psoriasis, kemoterapi sitotoksik, hemodialisa, dan rhabdomyolisis.⁹ Pada pasien sendiri digolongkan ke dalam gout sekunder yang disebabkan oleh kelainan mieloproliferatif. Kondisi leukositosis,

hiperurisemia dan LDH serum yang meningkat dapat menjadi faktor predisposisi suatu kejadian *Tumor Lysis Syndrome* (TLS).¹⁰ Faktor predisposisi lainnya berupa splenomegaly dan serum kreatinin yang meningkat. *Tumor Lysis Syndrome* merupakan suatu keadaan kedaruratan medik pada bidang onkologi dengan karakteristik abnormalitas metabolik yang dapat mengarah ke gagal ginjal akut atau disfungsi organ lainnya dengan rentang mortalitas 23% sampai 79%. *Tumor Lysis Syndrome* juga dapat terjadi selama atau setelah paska pengobatan kanker yang berkaitan dengan keadaan *high grade/low grade lymphoma*, leukemia akut/kronik, dan tumor solid. Profilaksis kejadian TLS menjadi prioritas utama ketika memulai terapi kanker yang mana agen hydroxyurea yang diberikan pada pasien juga meningkatkan resiko terjadinya TLS, selain itu resiko terjadinya TLS bergantung pada faktor pasien seperti umur pasien saat terdiagnosa kanker, fungsi renal, fungsi liver, dan penyakit penyerta lainnya. Kunci utama profilaksis pada TLS ialah melakukan control level kadar asam urat, memperbanyak hidrasi cairan, dan alkalinisasi urin. Allopurinol yang diberikan pada pasien sudah menjadi standar pelayanan untuk profilaksis kejadian TLS selama lebih dari 4 dekade terakhir sampai akhirnya

digantikan oleh Rasburicase pada kasus resiko tinggi. Allopurinol dengan cara kerja hipoxantin analog masih tetap dipakai pada kasus profilaksis TLS resiko rendah-sedang dikarenakan efikasi dan harganya yang murah.¹¹

Selain allopurinol, pasien juga mendapatkan terapi hydroxyurea. Pemberian hydroxyurea pada pasien dimulai dari hari pertama juga saat mulai pengobatan di RS Jakarta. Pemberian hydroxyurea diberikan terhadap pasien yang dicurigai dengan kondisi CML. Obat hydroxyurea pada pasien diberikan 3 x 500 mg setelah makan. Hydroxyurea bekerja di tingkat seluler melalui cara menghambat perbaikan sel DNA kanker yang rusak sehingga sel kanker yang rusak tersebut mengarah ke apoptosis.¹¹ Selanjutnya setelah hasil pemeriksaan molekuler BCR-ABL didapatkan, terapi hydroxyurea dan allopurinol pada pasien dihentikan dan diganti dengan terapi Imatinib 1 x 100 mg setelah makan. Obat Imatinib merupakan obat golongan *tyrosin kinase inhibitor* (TKI) yang sejak tahun 2000 sudah menjadi *first line therapy* pada kasus CML.¹² Cara kerja TKI melalui intervensi interaksi antara BCR-ABL1 *oncogene* dan adenosine triphosphate (ATP), serta memblokir proliferasi sel kanker. Semenjak TKI dipergunakan untuk terapi CML, obat golongan TKI meningkatkan 10-year

survival rate dari yang sebelumnya 20% menjadi meningkat 80%-90%.²

Selama pemberian terapi obat di RS Jakarta terjadi perubahan pada parameter jumlah leukosit pada darah rutin, di mana pada saat awal masuk di RS Jakarta sejumlah 91.080/ μ L menjadi 13.500/ μ L paska satu bulan terapi.

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus *Chronic Myeloid Leukemia - Chronic Phase* (CML-CP) yang didahului dengan paparan penyakit varicella. Kebanyakan kasus CML biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada saat pemeriksaan darah rutin, namun pada pasien mempunyai riwayat pemeriksaan kesehatan lengkap 4 bulan yang lalu dengan batas nilai normal. Rentang waktu 4 bulan tergolong sempit untuk menimbulkan kejadian CML. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai apakah varicella mempunyai etiopatogenetik langsung yang dapat menyebabkan CML.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vergou T. Varicella. Eur Handb Dermatological Treat Third Ed. 2015;368:1005–8.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2020;95(6):691–709.

3. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7880928>
4. Mendizabal AM, Younes N, Levine PH. Geographic and income variations in age at diagnosis and incidence of chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2016;103(1):70–8.
5. Fadjar H, Sukrisman L. Leukemia granulositik kronik. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simandibrata M, Setiyohadi B, Syam AF (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi VI Jilid II. Jakarta: Interna Publishing. 2014: 2678–2682 p.
6. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, Reuben J, Rios MB, Shan J, et al. Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):976–80.
7. Helft DA, Correa H, Rojas P, Warriar RP. Acute lymphocytic leukemia after fulminant varicella associated with severe neutropenia. *South Med J.* 2002;95(9):1074–5.
8. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med.* 2006;17(6):394–8.
9. Pavithran K, Thomas M. Chronic myeloid leukemia presenting as gout. *Clin Rheumatol.* 2001;20(4):288–9.
10. Sharma R, Abrol D, Singh GD, Angurana SL. Febuxostat versus allopurinol for the prevention and treatment of hyperuricemia in chronic myelogenous leukemia with hyperleucocytosis. *JK Sci.* 2016;18(1):12–5.
11. Chen SW, Hwang WS, Tsao CJ, Liu HS, Huang GC. Hydroxyurea and splenic irradiation-induced tumour lysis syndrome: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(6):623–5.
12. Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, Pirondi S, Cavo M, Baccarani M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia: Current and emerging strategies. *Drugs.* 2014;74(6):627–43.