



Seorang penderita leukemia mieloid kronik dengan komplikasi efusi pleura



Ria Jauwerissa, Ketut Suega

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/

Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

email: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Leukemia mieloid kronik (LMK) adalah kelainan mieloproliferatif yang ditandai dengan peningkatan proliferasi sel granulositik, dengan prevalens 20% dari kejadian leukemia. Efusi pleura pada LMK merupakan komplikasi yang jarang ditemukan, dengan patofisiologi yang belum jelas, dan merupakan faktor prognostik yang buruk pada LMK. Kasus adalah lelaki, 24 tahun, didiagnosis dengan LMK transformasi akut dengan komplikasi efusi pleura, diterapi dengan hidroksiurea dan evakuasi cairan pleura. Pasien mengalami komplikasi pneumonia dan meninggal. [MEDICINA.2016;50(3)71-75]

Kata kunci: leukemia mieloid kronik, efusi pleura, prognosis

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferatif disorder characterized by increased proliferation of granulocytic cells, with a prevalence of 20 % of leukemia disease. Pleural effusion in CML is a rare complication, the pathophysiology of which is unclear, and is a poor prognostic factor in CML. Case, male, 24 years old, diagnosed with CML acute transformation, complicated with pleural effusion, treated with hydroxyurea and pleural effusion evacuation. Patient got pneumonia during hospitalization and decease. [MEDICINA.2016;50(3)71-75]

Keywords: chronic myelositic leukemia, pleural effusion, prognosis

Pendahuluan

Leukemia mieloid kronik (LMK) adalah gangguan mieloproliferatif klonal dari sel induk pluripoten. Leukemia mieloid kronik adalah keganasan pertama yang memiliki abnormalitas kromosomal spesifik yang dikenal sebagai kromosom Philadelphia.¹ Efusi pleura pada pasien dengan LMK adalah komplikasi ekstramedular yang sangat jarang dan belum diketahui penyebabnya secara pasti.² Berikut akan disampaikan sebuah laporan kasus pasien LMK dengan komplikasi efusi pleura kiri masif yang diduga sebagai akibat dari infiltrasi sel-sel leukemia ke dalam rongga pleura.

Ilustrasi kasus

Pasien lelaki, 24 tahun, Hindu, Bali datang dengan keluhan sesak napas sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit, sesak dirasakan semakin lama semakin memberat sampai pasien tidak bisa beraktivitas.

Keluhan sesak dikatakan membaik dengan posisi duduk dan memberat bila pasien berbaring. Keluhan batuk dan demam tidak dirasakan pasien.

Dari penyakit terdahulu, pasien mengatakan bahwa dirinya menderita leukemia sejak 3 bulan sebelum masuk rumah sakit dan mengkonsumsi obat Hidroksiurea namun pasien tidak ingat jumlah dan dosis yang diberikan, obat sudah tidak dikonsumsi sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit.

Dari pemeriksaan fisis didapatkan tekanan darah 130/80 mmHg, laju nadi 120 kali/menit reguler, laju napas 40 kali/menit, temperatur 37°C. Pada pemeriksaan mata didapatkan pucat pada kedua konjungtiva. Pada pemeriksaan dada, jantung dalam batas normal, dan pada pemeriksaan paru didapatkan efusi pleura kiri setinggi sela iga kedua. Tidak ditemukan suara ronki ataupun mengi pada kedua lapangan paru. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan

splenomegali *schuffner* VI, dan limfadenopati multipel pada pemeriksaan kelenjar inguinal kanan dan kiri. Ekstremitas dalam batas normal.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan WBC $120,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrofil $63,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (52,62%), limfosit $13,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ (10,65%), monosit $37,44 \times 10^3/\mu\text{L}$ (30,96%), eosinofil $0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0,33%), basofil $6,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5,14%), RBC $1,95 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hgb 7,3 g/dL,

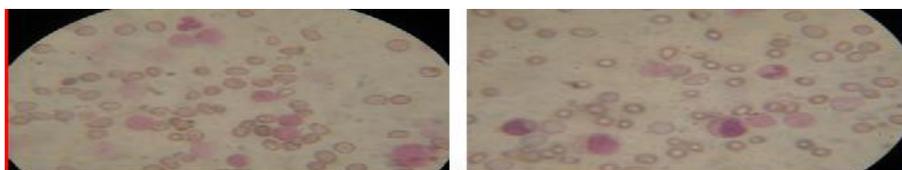
Hct 16,2%, MCV 83,2 fL, MCH 37,5 pg, MCHC 45,1 g/dL, Plt $57,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, LDH >12.000 U/L, kimia darah lainnya dan faal hemostasis dalam batas normal. Dari pemeriksaan analisis gas darah didapatkan pH 7,33, pCO₂ 39 mmHg, pO₂ 37 mmHg, HCO₃⁻ 20,6 mmol/L, TCO₂ 21,8 mmol/L, BE -5,3, SO₂ 66%. Dari pemeriksaan rontgen toraks didapatkan adanya efusi pleura kiri masif (**Gambar 1**).



Gambar 1. Rontgen toraks pasien saat masuk rumah sakit.

Dilakukan evakuasi cairan pleura sebanyak 1000 cc dengan hasil analisis: makroskopis warna merah, bekuan positif, darah positif, mikroskopis eritrosit banyak, total protein 5,2 g/dL, albumin 2,9 g/dL, globulin 2,3 g/dL, glukosa 0,28 mg/dL, *lactate*

dehydrogenase (LDH) 7 U/L, dengan hasil analisis cairan pleura adalah eksudat. Pada pasien juga dilakukan hapusan darah tepi dan hapusan dari cairan pleura dan didapatkan *myeloblast* pada kedua sediaan tersebut (**Gambar 2**).

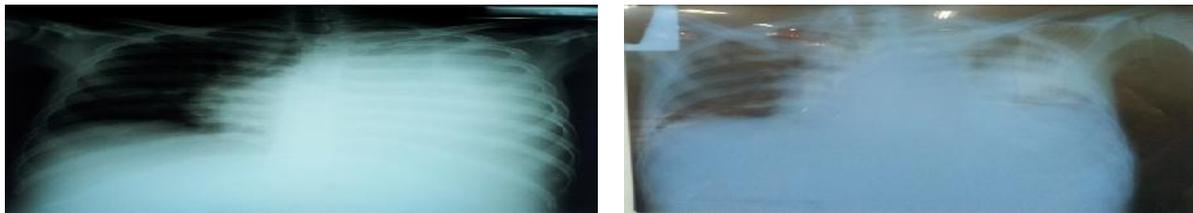


Gambar 2. Hapusan darah tepi (kiri) dan hapusan cairan pleura pasien (kanan).

Pasien kemudian didiagnosis dengan LMK transformasi akut, efusi pleura kiri *et causa* curiga infiltrasi LMK dengan komplikasi leukostasis dan hipoksemia. Terapi yang diberikan pada saat pasien masuk rumah sakit adalah oksigen 10 L/menit dengan sungkup muka *non-rebreathing*, infus NaCl 0,9% 1000 cc kemudian dilanjutkan dengan 40 tetes/menit (2 jalur infus), diet rendah purin, rencana untuk transfusi darah sampai kadar Hb 10g/dL, hidroksiurea 2x500 mg dan parasetamol 500 mg bila nyeri. Pemeriksaan tambahan yang direncanakan adalah sitohistologi cairan pleura, Bcr-Abl cairan pleura, leukosit

alkalin fosfatase cairan pleura, rasio eritrosit terhadap sel berinti cairan pleura, pengecatan Gram, biakan cairan pleura, dan pemeriksaan batang tahan asam (BTA) cairan pleura. Pengawasan pasien meliputi tanda vital, keluhan sesak, keseimbangan cairan, dan analisis gas darah dan elektrolit setiap 12 jam.

Dalam perawatan, kondisi pasien memburuk dengan komplikasi *hospital acquired pneumonia* (HAP) dan mendapatkan terapi tambahan antibiotik seftriakson 1x2 gr *intravena* dan siprofloksasin 2x400 mg *intravena*. Pasien meninggal pada hari ketiga perawatan oleh karena syok sepsis (**Gambar 3**).



Gambar 3. Perbandingan perburukan rontgen saat masuk rumah sakit (kiri) dan setelah 2 hari perawatan (kanan).

Diskusi

Efusi pleura pada pasien dengan LMK sangat jarang ditemukan dan melalui mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Data epidemiologi menunjukkan bahwa 37% pasien dengan LMK mengalami komplikasi ekstra meduler seperti ke limfonodi, limpa, atau meningen, namun infiltrasi leukemik dengan manifestasi efusi pleura jarang ditemukan. Analisis cairan pleura dapat menunjukkan adanya *myeloblast* atau pada beberapa kasus, dapat ditemukan semua stadium dari granulosit dan beberapa *myeloblast*.³⁻⁵

Beberapa mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan terjadinya efusi pleura pada pasien LMK adalah sebagai berikut:

1. Infiltrasi leukemik kedalam pleura yang biasanya terjadi pada saat atau sesaat sebelum terjadinya evolusi sumsum tulang menjadi fase krisis *blast*. Cairan efusi mengandung lebih banyak sel *blast*. Aktivitas alkaline fosfatase leukosit biasanya ditemukan dalam kadar yang rendah pada darah tepi, tetapi dalam kadar yang normal pada cairan pleura. Pada kasus LMK dengan kromosom Philadelphia yang positif, kromosom Philadelphia juga dapat dideteksi pada cairan pleura. Infiltrasi lebih sering ditemukan pada limfonodi, tulang, dan sistem saraf; jarang terjadi pada otak, testis, kulit, payudara, jaringan lunak, sendi, traktus gastrointestinal, ovarium, ginjal, dan pleura.⁷⁻⁹
2. Mekanisme kedua yang mungkin dapat menjelaskan terjadinya efusi pleura pada LMK adalah adanya hemopoiesis ekstrameduler. Tidak seperti infiltrasi leukemik, hemopoiesis ekstrameduler mencakup sel-sel hemopoietik dari

eritroid, mieloid, dan sel-sel megakariositik, meskipun salah satu turunan dapat mendominasi.^{2,7-9}

3. Mekanisme yang ketiga adalah dari terjadinya obstruksi dari kapiler pleura atau infiltrasi dari jaringan interstisial oleh sel-sel leukemik selama terjadinya leukositosis yang tidak terkontrol dan peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan oleh produksi sitokin. Faktor-faktor predisposisi seperti adanya leukostasis dan disfungsi platelet mungkin memiliki peran dalam terjadinya efusi hemoragik pada pasien LMK. Leukostasis dapat menyebabkan penyumbatan dari pembuluh darah dengan pendarahan sekunder. Trombositosis dan fungsi platelet yang abnormal juga memiliki peran. Temuan sitologik yang ditemukan pada cairan pleura adalah sebagai akibat dari kontaminasi sel-sel leukemik dan reaksi pleura akibat pendarahan dalam rongga pleura. Bila hal ini benar sebagai akibat dari pendarahan, maka rasio dari sel darah merah dan sel-sel yang bernukleasi pada darah dan efusi pleura haruslah sama.^{2,8,9}
4. Penyebab non-malignansi lainnya seperti infeksi dan hipoproteinemia dapat juga berperan dalam terjadinya efusi pleura pada pasien LMK. Karenanya, kemungkinan ini harus dieksklusi dengan mengidentifikasi mikroorganisme melalui pengecatan atau dengan adanya debris nekrotik.⁷⁻⁹
5. Kemungkinan terakhir dari penyebab efusi pleura pada LMK adalah sebagai akibat dari pengobatan yang diberikan. Dasatinib dan Imatinib adalah penghambat tirosin kinase dengan aktivitas anti-leukemik yang signifikan pada LMK. Penggunaannya

berhubungan dengan adanya efusi pleura pada 15% kasus.^{2,8}

Efusi pleura pada pasien LMK adalah indikator prognostik yang buruk. Secara umum, median waktu sejak diagnosis dari krisis *blast* ekstrapleural sampai krisis sumsum tulang adalah 4 bulan, dan median harapan hidup adalah 5 bulan. Karena minimnya jumlah pasien LMK yang ditemukan dengan efusi pleura, tidak ada standar terapi yang khusus pada pasien efusi pleura pada LMK. Banyak kasus diterapi dengan torakosintesis, pleurodesis, dan dengan terapi LMK sebagai penyakit utama. Pada jurnal disebutkan bahwa satu pasien yang diterapi dengan torakosintesis dan hidroksiurea, berhasil baik tanpa kambuh. Pasien lainnya berespon baik dengan idarubicin dan Ara-C. Pada 5 pasien lainnya dengan *blast* pada pleura menunjukkan adanya transformasi hematologik diterapi dengan infus dan kemoterapi intrapleural (*methotrexate*, sitosin arabinosid, prednison) dan kemoterapi sistemik dianggap tidak efektif, dan seluruh pasien meninggal dalam 2 bulan. Pasien lainnya diterapi dengan imatinib mesilat dan masih dalam penelitian lebih lanjut.⁹⁻¹²

Pada kasus, dari *proof punctie* yang dilakukan ditemukan berupa eksudat dan dari hapusan cairan pleura yang dilakukan ditemukan adanya sel-sel *blast* yang gambarannya menyerupai gambaran di darah tepi penderita, karenanya efusi pleura yang terjadi kemungkinan besar berhubungan dengan proses transformasi akut dari LMK yang diderita dan bukan karena sebab lain (pneumonia). Terapi efusi pleura pada pasien adalah dengan melakukan torakosintesis (1000 cc). Terapi tersebut dilakukan sebagai terapi awal untuk meredakan keluhan sesak dan mengambil sampel untuk penegakan diagnosis. Pemeriksaan penunjang lain yang dibutuhkan untuk menegakkan penyebab efusi pleura pada kasus adalah Bcr-Abl cairan pleura, leukosit alkalin fosfatase cairan pleura, rasio eritrosit terhadap sel berinti cairan pleura, pengecatan Gram, biakan cairan pleura, dan pemeriksaan BTA cairan pleura. Pemeriksaan tersebut belum dilakukan karena kendala biaya dan fasilitas.

Pada kasus, pasien mengalami progresivitas ke arah krisis *blast* yang diperkirakan karena dihentikannya terapi oleh pasien. Obat hidroksiurea dihentikan selama kurang lebih 3 minggu. Pengobatan yang diberikan pada pasien selama fase krisis *blast* ini adalah dengan memberikan kembali hidroksiurea dan terapi suportif lainnya seperti hidrasi dan transfusi *packed red cell* (PRC). Namun demikian, dalam perkembangannya pasien mengalami komplikasi infeksi pneumonia dan meninggal karena kondisi sepsis yang berat.

Ringkasan

Telah dilaporkan sebuah kasus pasien LMK transformasi akut yang mengalami komplikasi efusi pleura kiri. Efusi pleura kiri diduga disebabkan karena infiltrasi sel-sel leukemia ke rongga pleura. Dalam perjalanannya pasien meninggal karena komplikasi sepsis dari infeksi paru yang terjadi di rumah sakit.

Efusi pleura pada pasien dengan LMK sangat jarang ditemukan dan melalui mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Terjadinya efusi pleura biasanya menandakan progresivitas dari penyakit ini. Mekanisme yang diperkirakan dapat menyebabkan efusi pleura pada pasien LMK adalah melalui infiltrasi sel-sel leukemik, hemopoiesis ekstrapleural, obstruksi kapiler paru, penyebab *non-malignancy* seperti infeksi, dan sebagai efek samping dari pengobatan. Terapi dari LMK fase akselerasi dan fase akut diupayakan untuk dapat mencapai fase kronis, dan dapat dilakukan dengan pengobatan menggunakan imatinib mesilat sebagai target terapi pada LMK.

Daftar pustaka

1. Jabbour EJ, Kanterjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *AJH*. 2014;89:547-56.
2. Das U, Gupta VK, Nyandak T, Yadav P, Sharma SC, Dinesh S, dkk. Pleural involvement in chronic myelocytic leukemia an extra-medullary blast crisis. *JACM*. 2010;11:326-9.

3. Buyukasik Y, Ibrahim C, Haznedaroglu, Ilhan O. Chronic myeloid leukemia: practical issues in diagnosis, treatment and follow up. *UHOD*. 2010;20:1-12.
4. Brien SO, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, dkk. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *NCCN*. 2014;11:1-96.
5. Trela E, Glowacki S, Blasiak J. Therapy of chronic myeloid leukemia: twilight of the imatinib era. *Hindawi*. 2014;10:1-9.
6. Nuwal P, Dixit R, Dargar P, George J. Pleural effusion as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia: report of a case with clinical and cytologic correlation. *J Cytol*. 2012;29:152-4.
7. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusion in hematologic malignancies. *CHEST*. 2004;125:1546-55.
8. Jacobson RJ, Jacobson HJ, Derman DP. Leukaemic involvement of the pleura. *S A Medical Journal*. 1977;52:938-40.
9. Kim HW, Lee SS, Ryu MH, Lee JI, Chang HM, Kim TW, dkk. A case of leukemic pleural infiltration in atypical chronic myeloid leukemia. *J Korean Med Si*. 2006;21:936-9.
10. Baccarani M, Castagnetti F. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):1-7.
11. Mahon FX. Is going for cure in chronic myeloid leukemia possible and justifiable? *Am Soc Hematol*. 2012;8:122-8.
12. Lenaerts T, Pacheco JM, Traulsen A, Dingli D. Tyrosine kinase inhibitor therapy can cure chronic myeloid leukemia without hitting leukemic stem cells. *Haematolol*. 2010;95(6):900-7.