

Vol. 21, No. 1 November 2014

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 21	No. 1	Hal. 1-110	Surabaya November 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	------------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

**INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Melitus dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika (<i>The Level of Interleukin-6 Plasma in Diabetes Mellitus Patients with and Without Diabetic Retinopathy</i>) I Wayan Putu Sutirta Yasa, I Nyoman Wande, Ni Ketut Niti Susila, Putu Budhiastra, Cokorda Istri Dewiyani Pemayun, Sianny Herawati	1–4
Kenasaban Fibrinogen Plasma dengan Penebalan Arteri Intima-Media Karotis Komunis di Diabetes Melitus (<i>Correlation Plasma Fibrinogen with Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Diabetes Mellitus</i>) Dwi Aryani, Budi Mulyono, Osman Sianipar	5–10
Matriks Metaloproteinase-2 di Metastasis Karsinoma Payudara (<i>Matrix Metalloproteinase-2 in Breast Cancer Metastasis</i>) Besse Rosmiati, Ueng Bahrun, Ruland DN Pakasi	11–15
Kalium di Multidrug Resistance Tuberkulosis dengan Pengobatan Kanamisin (<i>Potassium in Multidrug Resistance Tuberculosis with Kanamycin</i>) J.B. Suparyatmo, B. Rina AS, Harsini, Sukma	16–19
Darah Aman dan Pendonor Darah Sukarela (<i>Safe Blood and Voluntary Non-Remunerated Blood Donors</i>) Teguh Triyono, Veronica Fridawati, Usi Sukorini, Budi Mulyono	20–23
Rerata Volume Trombosit di Diabetes Melitus (<i>Mean Platelet Volume in Diabetes Mellitus</i>) Maria Enrica, Nina Tristina, Anna Tjandrawati	24–27
Angka Banding Kadar Asam Urat Air Kemih terhadap Serum di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Ratio of Urinary Uric Acid Levels and Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus</i>) Amarensi Milka Betaubun, Fitriani Mangarengi, Ruland DN Pakasi	28–31
Kadar Hemoglobin Retikulosit di Anemia dan Nonanemia Akibat Defisiensi Besi Absolut di Gagal Ginjal Terminal Terkait Hemodialisis (<i>Reticulocyte Hemoglobin Level of Absolute Iron Deficiency Anemia and Nonabsolute Iron Deficiency Anemia in End Stage Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis</i>) Amelia Rachmiwatie, Noormartany, Rubin Surachno Gondodiputro, Delita Prihatni	32–39
Immature Platelet Fraction di Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue (<i>Immature Platelet Fraction in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever</i>) Izzuki Muhashonah, Juli Soemarsono, Puspa Wardhani, Aryati	40–44
Pemeriksaan Cryptococcal Antigen antara Metode Sistem Agglutinasi Lateks Antigen Kriptokokus dan Lateral Flow Assay di Pasien AIDS (<i>Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System</i>) Artiti Aditya, Indrati AR, Ganiem AR	45–49
T-Cd4 ⁺ dan Profil Lipid di HIV (<i>T-Cd4⁺ and Lipid Profile in HIV</i>) Yulia Hayatul Aini, Coriejati Rita, Agnes Rengga Indrati, Rudi Wisaksana	50–56

Tolak Ukur Fungsi Hati Berdasarkan Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Liver Function Parameters Based on Degree of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease</i>)	57–60
Rahmafitria, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad	
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Pascacedera Kepala Berat sebagai Faktor Peramalan Perjalanan Penyakit {(<i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as A Prognostic Factor in severe Head Injury</i>)}	61–66
Ridha Dharmajaya	
Genotipe HPV dan Pola Infeksinya Terkait Jenis Histopatologi Kanker Leher Rahim (<i>HPV Genotype and HPV Infection Pattern Related to the Histopathological Type of Cervical Cancer</i>)	67–74
Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Pudjo Hartono	
Glut 4 di Jaringan Adiposa (<i>Glut 4 in Adipose Tissue</i>)	75–81
Dewi Ratna Sari, Rimbun, Tri Hartini Yuliawati, Joni Susanto, Ari Gunawan, Harjanto JM	
Nilai Diagnostik Anti Dengue IgA dan Ns1, serta IgM/IgG di Infeksi Virus Dengue (<i>The Diagnostic Value of Anti Dengue IgA and Anti Dengue IgM/IgG in Dengue Virus Infection</i>)	82–89
Resna, Aryati, Puspa Wardhani, Erwin Triyono	

TELAAH PUSTAKA

Defisiensi Vitamin D Terhadap Penyakit (<i>Vitamin D Deficiency and Diseases</i>)	90–95
Pusparini	

LAPORAN KASUS

Lineage Switch Leukemia Limfoblastik Akut Menjadi Leukemia Mielomonositik Akut pada Perempuan Usia 26 Tahun (<i>Lineage Switch from Acute Lymphoblastic Leukemia to Acute Myelomonocytic Leukemia at A 26 Years Old Woman</i>)	96–101
Burhanuddin Said, Maimun ZA, Budiman	

MANAGEMEN LABORATORIUM

Peran Dokter Spesialis Patologi Klinik dalam Akreditasi Rumah Sakit (<i>The Role for Clinical Pathologist In Hospital Accreditation</i>)	102–108
Anak Agung Wiradewi Lestari	

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 21 No. 1 November 2014

Budi Mulyono, Mansyur Arif, Sudewa Djelantik, Purwanto, Edi Widjajanto, Sidarti Soehita,
Yolanda Probohoesodo

LAPORAN KASUS

LINEAGE SWITCH LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT MENJADI LEUKEMIA MIELOMONOSITIK AKUT PADA PEREMPUAN USIA 26 TAHUN

(Lineage Switch From Acute Lymphoblastic Leukemia To Acute Myelomonocytic Leukemia at A 26 Years Old Woman)

Burhanuddin Said, Maimun ZA, Budiman

ABSTRACT

A lineage switch from Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) to Acute Myeloid Leukemia (AML) is very rare. It was estimated between 6– 9% of cases that occurred, especially lineage switch from ALL to Acute Myelomonoblastic Leukemia (AMMOL). The reviewers report a case of a 26 years old women with the first clinical presentation were fever and double visions and diagnosed as B-Acute lymphoblastic leukemia ALL with CD13 and CD33 expression aberrations, based on Bone Marrow Aspiration (BMA) and immunoprephenotyping in Hongkong Hospital. After induction therapy, in the second month, BMA was done and found 10% blast, so it couldn't be assessed as complete remission. After two (2) months, she comes back to Indonesia to follow continuing the treatment. She was suffered from severe headache and blurred vision. The blast cell morphology of BMA showed myeloblast 25% and monoblast 60%, consistent with the diagnosis of AMMOL. Moreover, both findings were quite specific for each common cell ALL and acute myelomonocytic leukemia. These findings support that this case is completely different leukemic clones occurred at each leukemic expression. Exogenous factor such as chemotherapy and endogenous factor due to chromosomal abnormalities is supposed to be the cause of this lineage switch during the treatment.

Key words: Lineage switch, acute lymphoblastic leukemia, acute myelomonoblastic leukemia, bone marrow aspiration

ABSTRAK

Perubahan *lineage* dari Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) menjadi Acute Myelomonoblastic Leukemia (AML) atau sebaliknya adalah peristiwa tertentu yang jarang terjadi. Diperkirakan hanya antara 6%–9% kasus muncul, khususnya perubahan dari ALL menjadi Acute Myelomonocytic Leukemia (AMMOL). Penelaah melaporkan kasus seorang perempuan yang berumur 26 tahun dengan keluhan utama: demam dan penglihatan ganda serta didiagnosis B-Acute lymphoblastic leukemia dengan penyimpangan ekspresi CD 13 dan CD 33, berdasarkan hasil aspirasi sumsum tulang dan imunofenotip. Setelah diberikan pengobatan imbasan, pada bulan ke-2, dilakukan BMP dan ditemukan sel muda 10%, sehingga belum dapat dikatakan telah mengalami remisi komplit. Dua (2) bulan kemudian, pasien kembali ke Indonesia untuk melanjutkan pengobatan. Pasien mengeluh nyeri kepala berat dan pandangan kabur. Hasil aspirasi sumsum tulang menunjukkan peningkatan granulopoiesis dengan myeloblas sebanyak 25% dan monoblas 60%, sesuai untuk diagnosis AMMOL. Kedua penemuan ini khas untuk ALL dan AMMOL. Kasus ini menunjukkan ada perubahan *lineage* yang komplit di leukemia. Faktor eksogen seperti pemberian kemoterapi dan faktor endogen seperti kelainan kromosom diduga merupakan penyebab diferensiasi sel leukemia terjadi selama pengobatan. Faktor eksogen seperti eksogen dan faktor eksogen seperti kelainan kromosom diduga dapat mengubah program diferensiasi sel leukemia, sehingga menyebabkan perubahan fenotip pada saat pengobatan. Tujuan penulisan ini adalah untuk lebih memahami patofisiologi *lineage switch* ALL menjadi AMMOL dan lebih memberikan perhatian pada managemen pengobatannya.

Kata kunci: Lineage switch, leukemia limfoblastik akut, leukemia mielomonoblastik akut

PENDAHULUAN

Acute Limphoblastic Leukemia (ALL) adalah keganasan klon sel prekursor limfoid, dengan kejadian 1/60.000 orang pertahun. Dan 20% kasus ALL terjadi di orang dewasa, sedangkan Acute Myelomonocytic

Leukemia (AMMOL) adalah keganasan dari sel prekursor mieloid dengan prekursor antara 25–30% dari kasus Acute Myeoblastic Leukemia (AML).^{1,2}

Peralihan atau perubahan dari satu seri sel leukemia *lineage switch* menjadi bentuk yang lain dalam populasi sel leukemia merupakan kasus yang

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/RS. Syaiful Anwar, Malang, Indonesia.
E-mail: maimun70@yahoo.com

jarang. Semua kasus ALL, ada sekitar 6–7% yang berubah menjadi sel leukemia bentuk lain, paling banyak adalah perubahan dari ALL menjadi AML dan paling sering ditemukan di anak-anak dibandingkan dengan di orang dewasa.³⁻⁵

Perubahan *lineage* dari ALL kemudian kambuh menjadi *Acute Myelomonocytic Leukemia* (AMMOL) kejadiannya belum diketahui dengan pasti, tetapi dalam laporan tertentu disebutkan perubahan ini dapat terjadi di anak-anak maupun orang dewasa.⁶

Penyebab pasti perubahan ini belum diketahui, dari beberapa hipotesis yang berkembang, diduga faktor eksogen seperti kemoterapi, faktor endogen seperti kelainan kromosom dapat mengubah program diferensiasi sel leukemik, sehingga menyebabkan perubahan fenotip pada saat pengobatan. Dalam laporan lain disebutkan bahwa, sel muda leukemik di leukemia akut yang memburuk sering menunjukkan petanda permukaan seri mieloid dan limfoid (*mixed lineage*), bahkan kadang-kadang, terjadi perubahan sel leukemia pada saat pengobatan, yang awalnya didiagnosis ALL kemudian berubah menjadi AML.⁷⁻⁹

Teknik pemeriksaan immunofenotip sekarang ini, semakin berkembang. Diagnosis berdasarkan gambaran morfologi menurut patokan *The French-American-British* (FAB) tentu saja mempunyai keterbatasan, sehingga dengan pemeriksaan immunofenotip yang berkembang berdasarkan *Differentiation Cluster* (DC) yang terekspresi di permukaan sel *leukemik*, penetapan diagnosis akan semakin baik dan teliti, sehingga dapat membantu menentukan ramalan perjalanan penyakit dan pengobatan leukemia akut.¹⁰

Penelaah artikel akan melaporkan sebuah kasus AMMOL di seorang perempuan berumur 26 tahun yang sebelumnya didiagnosis *B-Acute lymphoblastic leukemia*.

Kasus

Seorang perempuan, berumur 26 tahun, sejak bulan juni 2010 sering mengalami memar, demam dan penglihatan tampak ganda. Pada tanggal 30 juni 2011, diperiksa sumsum tulang dan pemeriksaan laboratorik lainnya di Rumah Sakit swasta, Hongkong (Hasil lab. Lihat lampiran 1,2,3) dan didiagnosis *B-Acute Lymphoblastic Leukemia* (B-ALL) dengan penyimpangan ekspresi CD 13 dan CD 33. Pasien dirawat di rumah sakit di Hongkong dan diberi pengobatan imbasan mulai tanggal 15 Juli 2011. Pada hari ke 24 pengobatan, lumbal dipungsi dan hasilnya, tidak ditemukan keberadaan sel *leukemic* dalam cairan serebrospinalis, juga pada hari ke 47 pengobatan. Selanjutnya diperiksa sumsum tulang, hasilnya didapatkan sel muda sebanyak 10%. Pasien kembali ke Indonesia untuk perawatan lebih lanjut dan

sampai sekarang sudah mendapatkan kemoterapi yang ke 4 kali. Pasien tidak pernah merokok dan menurut dia dalam keluarganya tidak ada yang mengalami kelainan darah seperti ini.

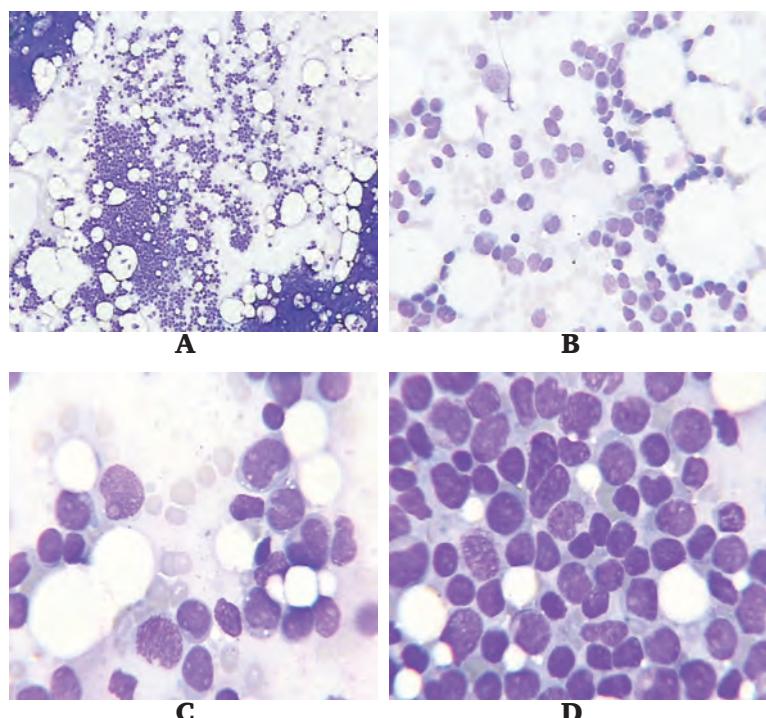
Pada pemeriksaan fisik didapatkan: mata tampak anemi, hati dan limpa tidak teraba, sedangkan bagian lain dalam batas normal. Hasil periksaan laboratorik dan sumsum tulang di RS swasta di Hongkong adalah: 06.2010; Hb 5,8g/dL, lekosit 2226/uL, trombosit 24.000/uL. Tanggal 30-06-2011: sumsum tulang, eritropoiesis dan megakariopoesis menurun, blas 85%, immunofenotip; HLA 96,1%, CD34 96,2%, CD 10 85,1%, CD 19 95,4%, CD 22 87,3%, CD 79a 94,5%, CD 1393,8% dan CD 33 73,2%. Hasil laboratorik dan sumsum tulang setelah pengobatan imbasan dua (2) bulan di RS swasta di Hongkong: pada tanggal 30-08-2011 tercatat: anemia NN, anisopoikilositosis, polikromasi, *tear drop* +, *giant trombosit* +. Hapusan sumsum tulang; hiposelluler, diseritropoiesis dan megakariopoesis normal demikian pula granulopoiesis, perbedaan hitungan; normoblast 36%. Pada tanggal 08-09-2011 tercatat: anemia normokrom normositer, trombosit dan leukosit dalam batas normal, demikian pula kimia darahnya.

Pemeriksaan laboratorik selanjutnya dilakukan di Rumah Sakit Syaiful anwar Malang. Hasil periksaan laboratorik pada tanggal 13-12-12 ditemukan periksaan darah lengkap: hemoglobin 11,2 g/dL, eritrosit 3,77.10⁶ /µL, HCT 33,9%, MCV 90fl, MCH 29,8pg, MCHC 33,0g/dL, RDW 21,2%, leukosit 20,200/µL dan trombosit 238.000/µL, sedangkan di hapusan darah tepi ditemukan normokrom anisositosis. Di samping itu terdapat jumlah leukosit yang mengesankan, yaitu peningkatan dengan vakuol. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan kembali pada tanggal 27-12-12 dan didapatkan: hemoglobin 9,8 g/dL, eritrosit 3,28.10⁶ /µL, HCT 29,0%, MCV 88 fl, MCH 29,9 pg, MCHC 33,8 g/dL, RDW 18,5%, leukosit 15,230/µL, trombosit 65/µL, hitung jenis ditemukan mieloblas 8%, monoblas 68%, pemeriksaan sumsum tulang ditemukan hiperseluler dengan angka banding M:E 100:1, mieloblas 25%, monoblas 60%, sedangkan cadangan besi tidak dinilai. Gambaran darah tepi dan pemeriksaan sumsum tulang ini, menunjukkan leukemia tertentu mielomonositik akut.

Pemeriksaan sumsum tulang pada tanggal 27-01-2012 tersebut ditunjukkan pada Gambar A-D, terdapat peningkatan selularitas sutul yang didominasi oleh sel-sel monoblas (60%) dan mieloblas (25%)

Pada periksaan laboratorium kimia darah: tanggal 16-12-2011: asam urat 4,8 mg/dL. Pada tanggal 16-12-2011 tercatat: ureum/kreatinin 16,8/0,60 mg/dL, OT/PT 29/46 (mU/mL), dan albumin 4,02/g/Dl. Pada tanggal 04-01-2012: ureum/kreatinin 9,0/0,66 mg/dL. Pada tanggal 09-01-2012; GDS 85 mg/dL,

Pemeriksaan sumsum tulang pada tanggal 27-01-2012



Gambar 1. Gambar sutul pasien: A. Hiperseluler (pembesaran obyektif 10x), B. Pembesaran obyektif 40x, mieloblas 25%, monoblas 60%, C & D. Pembesaran obyektif 40x mieloblas 25%, monoblas 60%. (pengecatan *Wright*, mikroskop cahaya)

ureum/kreatinin 19,1/0,53 mg/dL, albumin 4,25 g/dL, dan LDH 910 U/L. Pada tanggal 21-01-2012: GDS 113. Pemeriksaan elektrolit pada tanggal 19-01-2012: natrium 138 mmol/L, kalium 3,6 mmol/L dan klorida mmol/L. Pada tanggal 24.01.2012: natrium 136 mmol/L, kalium 3,51 mmol/L dan klorida 97 mmol/L

Pemeriksaan urinalisis kimiawi pada tanggal 17-12-2012: warna kuning, PH 7,0 dan berat jenis 1,010. Pemeriksaan sedimen air kemih pada tanggal 17-12-2012: leukosit 1-2/LPB, eritrosit 2-1/LPB, epitel + dan kristal amorf +. Pada tanggal 22-08-2012: leukosit 2-4/LPB, eritrosit 1-2 /LPB, epitel + dan kristal amorf -.

DISKUSI

Perubahan *lineage* (*lineage switch*) dari ALL menjadi AML atau sebaliknya adalah peristiwa tertentu yang jarang terjadi, diperkirakan hanya 6%–9% dari leukemia akut yang kambuh, mengalami perubahan ini di antaranya adalah ALL menjadi AMMOL.^{1,3}

Istilah *lineage switch*, dipakai untuk menggambarkan diagnosis awal dari leukemia akut menurut patokan FAB yang kemudian mengalami perubahan ke dalam bentuk yang lain.³ *Lineage switch* di leukemia akut dapat terjadi di leukemia yang pada awalnya didiagnosis sebagai *acute mixed lineage leukemia* atau *Biphenotypic Lineage Leukemia* (BAL). *Acute mixed*

lineage leukemia merupakan leukemia akut tertentu yang pada pemeriksaan immunofenotip, sel mudanya menunjukkan lebih dari satu fenotip atau petanda yang berbeda, sehingga perubahan ini dianggap merupakan ragam biologik asal *mixed lineage leukemia*.⁴

Perubahan ini dapat juga terjadi dari leukemia yang bukan *acute mixed lineage*, karena di beberapa kasus yang awalnya didiagnosis secara morfologi dan sitokimia menunjukkan sel muda limfoid, tetapi setelah diperiksa immunofenotip dengan menggunakan antibodi terhadap antigen sel mieloid, gagal bereaksi dengan sel muda limfoid pada awal diagnosis, sehingga tidak ada bukti bahwa *lineage switch* ini berasal dari *acute mixed lineage leukemia*.⁴

Lineage switch di leukemia akut sering berkaitan dengan pengalihan tempat kromosom 11q23 sampai 25, yaitu gen *Mixed Lineage Leukemia* (Gen MLL) yang terdapat di kromosom tersebut akan menyandi histon metiltransferase yang berikatan dengan DNA dan mengatur gen transkripsi termasuk *Homeobox* (HOX) gen. Pengalihan tempat kromosom yang melibatkan gen MLL akan menyebakan ekspresi HOX gen yang terus menerus dan diferensiasi terhenti, sehingga menyebabkan terjadi keganasan hematopoietik.⁶

Saat dirawat di rumah sakit swasta di Hongkong, pasien ini didiagnosis B-ALL dengan penyimpangan CD 13 dan CD33. Diagnosis pasien ini, sudah sesuai dengan teori yang ada, yang disebutkan bahwa, gejala demam dapat terjadi di 40% kasus ALL dan

disertai kelelahan, mudah memar, pendarahan kulit dan mukosa. Pada 50% kasus yang dilaporkan ditemukan pembesaran: hati, limpa dan permukaan kelenjar getah bening, sedangkan keterlibatan organ lain seperti ginjal, retina, mata, kulit, paru karena metastase, ditemukan di 5% kasus dan di pasien ini tidak ditemukan kondisi tersebut. Sakit kepala dan gangguan saraf kranial karena metastase ke otak ditemukan di antara 5–10% kasus, di pasien ini sudah diperiksa cairan serebrospinal dan hasilnya tidak terdapat sel leukemik. Pada pemeriksaan laboratorik menurut teori ditemukan anemia normositik normokrom, trombositopenia, leukopenia, peningkatan LDH dan asam urat. Sedangkan di hapusan darah tepi ditemukan ada sel muda limfoblas Diagnosis B-ALL tertentu dapat ditetapkan jika pada pemeriksaan sumsum tulang didapatkan 20% sel muda limfoid atau didapatkan ekspresi 20% dua dari tiga petanda sel B seperti, CD 10, CD 19, CD 22 dan CD 79a, seperti di Tabel 1.^{10,11}

Tabel 1. Gambaran immunophenotyping di B-lineage lymphoblastic leukemia.¹⁰

Early Pre-B	Pre-B	Mature B (Burkitt)
CD19 ⁺ , CD20 ⁻	CD19 ⁺ , CD20 ⁻	CD19 ⁺ , CD20 ⁻
CD24 ⁺	CD24 ⁺	CD24 ⁺
CD10 ^{+/-}	CD10 ^{+/-}	Intense CD10
slg/light chain ⁻	slg/light chain ⁻	slg/light chain ⁺
TdT ⁺	TdT ⁺	TdT ⁻

* slg menunjukkan imunoglobulin permukaan; TdT, Terminal Deoxynucleotidyl Transferase

Di kasus ini didapat 85% sel muda pada pemeriksaan sumsum tulang, hal ini menunjukkan bahwa kasus ini adalah leukemia tertentu. Sel muda limfoid tidak disebutkan, karena mungkin sulit untuk membedakannya dengan sel muda mieloid karena kurang lebih 10% kasus ALL, sel limfoblas mengandung granul azurofilik, sehingga secara morfologik sulit dibedakan dengan AML.

Ketiga jenis ALL ini dapat dibedakan menurut patokan The French-American-British (FAB), seperti yang tercantum di Tabel 2.^{11,12}

Tabel 2. Penggolongan ALL berdasarkan patokan FAB¹²

Gambaran	L1	L2	L3
Ukuran sel	Kecil, reguler	Besar, ukuran beragam	Besar
Kromatin inti	Halus atau padat	Halus atau padat	halus
Bentuk inti	Reguler, mungkin terdapat celah atau indentasi	Irreguler, sering terdapat celah atau indentasi	Reguler, bulat, oval
Anak inti	<i>Indistinct</i>	1 sampai 2 jelas	1 sampai 2 jelas
Sitoplasma	<i>Scant</i>	Beragam, seringkali cukup banyak	Sangat basofilik, bervakuol

Sedangkan penggolongan imunologis terdiri dari:¹²

- 1) Prekursor B-Acute lymphoblastic leukemia 70%: ALL umum (50%), ALL nihil dan preB-ALL; 2) T-ALL (25%); 3) B-ALL (5%).

Kurang lebih antara 15–54% LLA di orang dewasa menunjukkan petanda sel mieloid yaitu: CD13 dan CD33. Di pasien ini didapatkan gambaran petanda tersebut (CD13 dan CD33), tetapi tidak digolongkan ke *biphenotypic acute leukemia*, karena tidak memenuhi patokan sistem skor yang disarankan oleh *European Group for the Immunological clasifikation of Leukemia* (EGIL).

Menurut sistem skor EGIL, dinamakan *biphenotypic acute leukemia* jika nilainya lebih dari dua (2) untuk *myeloid lineage* dan lebih besar satu (1) untuk *lymphoid lineage*. Sistem skor ini seperti yang dicantumkan di Tabel 3.¹¹

Tabel 3. Sistem skor menurut EGIL¹¹

Points	B-lineage	T-lineage	Myeloid
2	CD79a cyt IgM cyt CD22	CD3 (cyt/m) Anti-TCR	MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CDw65
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64 CD117

Pada bulan kedua pengobatan imbasan pada tanggal 30-08-2011 dilakukan penilaian pemeriksaan laboratori, karena pasien berkeinginan melanjutkan pengobatan di Indonesia. Dari hasil memeriksa itu menunjukkan pasien ini belum memenuhi patokan remisi komplit karena masih didapatkan diseritropoiesis, sel blas sebanyak 10%. Menurut teori, remisi komplit akan tercapai bila: Hb > 10 g/dL, trombosit > 100.000/ul, netrofil > 1.500/uL dan tidak ditemukan keberadaan sel muda dalam darah tepi dan juga tidak ditemukan kelainan di luar sumsum, sumsum tulang normoselluler, ketiga seri haemopoisis

Tabel 4. Patokan diagnosis *acute myelomonocytic leukemia* menurut FAB.¹²

Blas ≥ 30% sel-sel sumsum tulang
Blas ≥ 30% sel-sel non-eritroid sumsum tulang
Komponen sumsum tulang granulositik (mieloblas sampai leukosit PMN) ≥ 20% dari sel-sel non-eritroid
Komponen monositik bermakna sebagaimana ditunjukkan oleh salah satu berikut ini:
Komponen monositik sumsum tulang (monoblas sampai monosit) ≥ 20% dari sel-sel non-eritroid dan komponen monositik darah tepi ≥ 5x10 ⁹ /l, atau
Komponen monositik sumsum tulang (monoblas sampai monosit) ≥ 20% dari sel-sel non-eritroid dan dikonfirmasi dengan sitokimia atau peningkatan lisosim serum atau urin, atau
Sumsum tulang menyerupai M2 tetapi komponen monosit darah tepi ≥ 5x10 ⁹ /l dan dikonfirmasi dengan sitokimia atau peningkatan lisosim serum atau urin

normal dan sel blas sebanyak < 5%. Karena itu perlu dinilai lebih lanjut.¹

Pasien kemudian melanjutkan pengobatan di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang dan dari periksaan laboratorik dan sumsum tulang didiagnosis *Acute Myelomonocytic Leukemia* (AMMOL). Diagnosis AMMOL di pasien ini sudah sesuai dengan teori yang ada, yaitu disebutkan bahwa di AMMOL dapat ditemukan anemia, trombositopenia, leukopenia atau leukositosis dan ada sel muda dalam darah tepi. Hal ini terjadi karena jaringan sumsum tulang yang normal rusak akibat penyebaran sel leukemia yang merusak jaringan disekitarnya. Hal tersebut menyebabkan sistem haematopoesis terganggu dan sel leukaemik masuk ke dalam darah, sedangkan Laktat Dehidrogenase (LDH) meningkat karena perputaran sel muda yang jumlahnya menaik. Menurut teori, AMMOL dapat menyebabkan metastase ke organ di luar sumsum dan yang paling sering adalah hipertropi ginggiva dan splenomegali. Metastase ke jaringan otak jarang, tetapi dapat berakibat kematian. Di samping itu juga kepekatan leukosit yang tinggi dapat menyebabkan penutupan pembuluh darah kecil, sehingga dapat menyebabkan pendarahan otak. Diagnosis AMMOL ditetapkan berdasarkan patokan yang diberikan oleh FAB seperti yang tercantum di Tabel 4.^{12,13}

Bukti keterlibatan organ di luar sumsum seperti hipertropi ginggiva dan splenomegali tidak ditemukan pada pemeriksaan fisik, ini mungkin karena sudah diberikan pengobatan, sehingga perluasan ke organ di luar sumsum dapat ditekan.

Keluhan penglihatan ganda, kepala terasa berat sudah dialami pasien sejak lama dan ia sempat dirujuk ke Bagian Perawatan Mata pada saat dirawat di rumah Sakit Syaiful Anwar Malang dan periksannya tidak ditemukan kelainan. Pasien juga sempat di rencanakan pemeriksaan *CT Scan*, tetapi pasien pulang paksa sebelum dilakukan tindakan ini.

Penyebab *lineage switch* dari ALL menjadi AMMOL di pasien ini belum diketahui dengan pasti. Dari beberapa kasus yang telah dilaporkan, disebutkan bahwa perubahan ini sering terjadi setelah pemberian kemoterapi dengan waktu kambuh yang beragam, seperti yang tercantum di Tabel 5. Sehingga ada dugaan bahwa pemberian kemoterapi dapat menyebabkan transformasi genetik DNA atau terjadi pengalihan tempat kromosom. Laporan lain menyebutkan bahwa, Gen HRX yang menyandi faktor transkripsi dan t (9,11) sering mengalami kelainan akibat pemberian kemoterapi dan menyebabkan AML sekunder, terutama AMMOL.^{6,13}

SIMPULAN

Sebuah kasus telah dilaporkan mengenai seorang perempuan berumur 26 tahun yang pada awal didiagnosis *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL), kemudian berubah menjadi *Acute Myelomonocytic Leukemia* (AMMOL).

Diagnosis ALL di pasien ini ditetapkan berdasarkan keberadaan anemia, trombositopenia, leukositosis,

Tabel 5. Perubahan *lineage* di leukemia akut.⁶

Patient	Age/Sex	Mediastinal Mass Splenomegaly	Treatment Diagnosis	Time to Conversion (mo)	Relapse (no.) at Conversion	Treatment at Conversion	Survival From Conversion (mo)	Remission After Conversion	Outcome
1	7/M	+/+	COACP Aase	45	Second	AMSA/HDAC	2	No	Died with leukemia
2	16/M	-/+	ADOAP	63	Second	HDAC	0.5	No	Died hypoplastic
3	19/F	-/-	VAD	30	First	HDAC	12	Yes	Died with leukemia
4	24/F	-/-	VAD	8	First	HDAC	1.5	No	Died with leukemia
5	23/F	-/+	VAD	8	First	Transplant	1	No	Died with leukemia
6	55/M	-/-	AMSA/HDAC	60	First	IDAC	1	No	Died hypoplastic

Abbreviations: ADOAP, adriamycin, oncovin, cytosine arabinoside, prednisone; VAD, vincristine, adriamycin, decadron; AMSA, amsacrine; I/HDAC, intermediate- or high-dose cytosine arabinoside; COACP Aase, cytoxin, oncovin, cytosine arabinoside, prednisone, and L-asparaginase.

terdapat sel muda sebanyak 85% pada pemeriksaan sumsum tulang. Pada pemeriksaan immunofenotip ekspresi CD79a, CD19, CD22 dan ekspresi TdT positif di CD10. Di samping ada ekspresi petanda sel limfoid di pasien ini juga didapatkan ekspresi CD13, CD33 pada pemeriksaan immunofenotip yang merupakan petanda sel mieloid, tetapi tidak digolongkan sebagai *biphenotypic acute leukemia* karena tidak memenuhi patokan skor EGIL.

Pada penilaian bulan kedua pengobatan imbasan menunjukkan MDS tertentu, karena didapatkan ada anemia pada pemeriksaan darah tepi, diseritropoetik dan sel blast sebanyak < 5% pada pemeriksaan sumsum tulang. Sedangkan diagnosis AMMOL diitetapkan dari nilai pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang pada bulan ke enam (6) kemoterapi, dengan diagnosis sesuai dengan patokan FAB pada pemeriksaan sumsum tulang didapatkan mieloblas sebanyak 25%, monoblas 60%. Sedangkan pada pemeriksaan darah tepi didapatkan ada anemia, trombositopenia dan leukositosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Flanza P I. Leukemia limfoblastik akut : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Ed V, Jakarta, Internal Publishing, 2009; 1266–1274
2. Matthew S, Barnett M, Bassan R, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia: Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2003; 50 (2004): 197–222
3. Slass S, Mirro J, Melvin S, Wilam D. Lineage switch in acute leukaemia. The American Society of Hematology. 1984; 64 (3): 701–706
4. Acosta E D, Gonzales F A, Rodriguez C. Acute myelogenous leukemia switch lineage upon relapse to acute lymphoblastic leukaemia. Department of Pediatric Hematology and Oncology. A case report 2009; 2: 1–5.
5. Park M, Koh K N, Kim B, Im H J, Jang S, Park C J, Seo J J. Lineage Switch at relaps of childhood acute leukemia: A report of four cases. J Korean Med Sci. 2011; 26 (6): 829–831.
6. Gagnon G, Childs C, Keating M, Cork A, Trujillo J, Nellis K, Molecular heterogeneity in acute leukaemia lineage switch. The American Society of Hematology. 1989; 74 (6): 2088–2095.
7. Slany R. The molecular biology of mixed lineage leukemia. 2009; 94 (7): 984–993.
8. Relly J T. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16) (p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis. 2005; 128 (1): 18–34.
9. Tamai H, Inokuchi K. 11q23/MLL acute leukaemia: Update of clinical aspects. J. Clin. Exp. 2010; 50 (2): 91–98.
10. Cielsa B. Acute Leukemias in Hematology in practice. Philadelphia; Davis company; 2007; 159–179.
11. Bassan R, Getta G, Tondini C, Willemze R. Adult Acute Lymphoblastic leukaemia In oncology/hematology. 2003; 50 (2004): 223–261
12. Bain B J. The nature of leukaemia, cytology, cytochemistry and the FAB classification of acute leukaemia : Leukaemia diagnosis. 4th Ed., London, A JohnWiley & Sons, Ltd. 2010; 1–56.
13. Mazza J J. Acute Leukemias in Adults: Manual of Clinical Hematology, 3rd Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 214–228.