

LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA DEWASA DENGAN FENOTIP BILINEAGE (LIMFOID-B DAN T)

(Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Bilineage Phenotypic (B and T-lymphoid))

Maimun Z A*, Budiman*

ABSTRACT

In this report we describe a patient with adult acute lymphoblastic leukemia with bilineage phenotypic. He was found to have massive right pleural effusion with mediastinal shift to the contra lateral side. There was also a smaller left pleural effusion. He had multiple bilateral cervical lymphadenopathy, tense ascites and bilateral pedal oedema up to the shins. He was otherwise clinically stable. His full blood count on admission showed Hb of 11.4 g/dl, platelets of $59 \times 10^9/L$ and WBC of $12.99 \times 10^9/L$ with blasts of 26%. His renal function was normal with a creatinine of 107 micromoles/L. Bone marrow trephine biopsy showed features consistent with acute lymphoblast leukemia-L1. Flow cytometry of his blood was suggestive of bilineage phenotypic acute lymphoblast leukaemia. It showed a single population of blasts (about 31%) which expressed cCD3⁺, CD4⁺, CD7⁺, CD5⁻, CD19⁺, CD34⁺, TdT⁺, cytoplasm IgM, CD79a⁺ and 30% are CD10⁺, and there was aberrant CD33⁺ expression with no evidence of MPO or CD117 expression. Cytogenesis of the bone marrow trephine biopsy showed numerical and structural abnormalities in nine out of the seventeen cells analysed. These abnormalities are 43~47,XY, add (1)(p34.2), add(2)(p13), i(17)(q10), +21[cp9].

Key words: adult ALL, bilineage phenotypic

PENDAHULUAN

Luasnya penggunaan pemeriksaan sitometrik *immunophenotyping flow* pada leukemia menyebabkan lebih banyak mengungkap kasus tersebut yang didiagnosis berdasarkan morfologi dan sitokimiawi saja. Hal tersebut menjadi tidak sesuai untuk digolongkan *myeloid* atau *lymphoid lineages*. Kasus ini disebut sebagai *biphenotypic* atau *mixed lineage leukemias*.¹

Leukemia yang berfenotip *bilineage* merupakan leukemia yang terdiri atas sel berkarakteristik *mixed-lineage markers* baik yang berasal dari sel mieloid maupun limfoid.² Kejadian (*insidens*) leukemia bentuk ini berbeda antara satu kepustakaan dengan kepustakaan lainnya, Ada yang menyebutkan 1–2%, ada yang 5%, bahkan ada telitian yang menyebutkan lebih dari 20%. Hal ini mungkin karena berbagai sudut pandang teknik pemeriksaan (antigen yang diteliti dan *gating strategy criteria*).^{3,4}

Dalam laporan ini akan dikemukakan suatu kasus leukemia akut yang sangat jarang pada seorang penderita laki-laki dewasa, yaitu *acute lymphoblastic leukemia* (ALL)-L1, bilineage limfoid-B dan T, berkelainan kromosom yang tak lazim. Diharapkan

laporan kasus ini dapat menambah wawasan yang lebih luas mengenai ALL pada orang dewasa, dan juga imunofenotiping yang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis ALL.

KASUS

Seorang laki-laki 36 tahun, telah didiagnosis ALL oleh seorang hematolog di rumah sakit Singapura, dan telah menjalani kemoterapi induksi. Penderita dirujuk ke Laboratorium Patologi Klinik RSSA/FK Unibraw Malang untuk dilakukan BMP ulang sebagai *follow up* terapi. Penderita pernah dirawat sebelumnya di suatu rumah sakit dengan efusi pleura, asites, edema kedua kaki, dan limfadenopati multipel. Pada penderita telah dilakukan pleural tap beberapa kali dan *fine needle aspiration* (FNA) pada kelenjar limfe leher, tetapi hasil sitologi tidak dapat disimpulkan. Penderita diberi pengobatan anti-tuberkulosis (anti-TB) selama 2 bulan tanpa respons yang memuaskan. Selanjutnya, penderita berobat ke rumah sakit di Singapura.

Hasil pemeriksaan laboratorisnya sebagai berikut: Hb 11,4 g/dl, trombosit $59 \times 10^9/L$, dan lekosit

* Laboratorium Patologi Klinik FK Unibraw/RSU Dr. Saiful Anwar
Jl. JA Suprpto No. 2 Malang, Email: maimun70@yahoo.com

12,99 × 10⁹/L dengan limfoblas 26%. Pada pemeriksaan aspirasi dan *trephine biopsy* sumsum tulang hasilnya menunjukkan gambaran yang sesuai dengan simptom ALL-L1.

Pada pemeriksaan *flow cytometry* darah penderita menunjukkan leukemia akut *bilineage*, yaitu terdapat limfoblas populasi tunggal yang mengeluarkan (ekspresikan) cCD3⁺ (96,9%), CD4⁻, CD8⁻, CD7⁺ (99,6%), CD5⁻, CD19⁺ (75,8%), CD34⁺ (98,0%), TdT⁺ (71,4%), IgM sitoplasmik (97,8%), CD79a⁺ (62,%) dan 30% adalah CD10⁺ (63,9%), serta terdapat keluaran (ekspresi) *abberant* CD33⁺ (95,3%) tanpa bukti keluaran (ekspresi) MPO atau CD117. Sitogenetik *bone marrow trephine* menunjukkan kelainan numerik dan struktur pada 9 dari 17 sel yang dianalisis, yaitu 43-47, XY, add(1)(p34,2), add(2)(p13), i(17)(q10), +21[cp9].

Pemeriksaan CT *scan* leher, *thorax*, dan abdomen menunjukkan limfadenopati di leher, ketiak, mediastinum, abdomen, dan menyebar di kedua pangkal paha. Tidak terdapat massa di paru tetapi terdapat efusi pleura bilateral. Juga terdapat cairan bebas di dalam abdomen.

Hasil pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA) cairan pleura negatif dan kultur TB belum tumbuh. Hasil pemeriksaan BTA sputum juga negatif dan kultur TB sputum belum tumbuh. Hasil pemeriksaan pengecatan Gram cairan pleura dan kultur bakteri negatif. Pada pemeriksaan sitologi cairan pleura menunjukkan sel limfoid dalam jumlah sedikit, dan pada pemeriksaan *flow cytometri* cairan pleural menunjukkan limfoblas populasi tunggal (kurang lebih 79%), serupa dengan imunofenotiping darah.

Setelah penderita mendapat kemoterapi induksi hasil pemeriksaan darah lengkapnya sebagai berikut: Hb 9,7 g/dl, leukosit 3,91 × 10⁹/L (netrofil 93,3%, tidak ada limfoblas) dan trombosit 51 × 10⁹/L.

Tiga minggu setelah mendapat terapi induksi BMP diperiksa di Malang, dengan hasil sebagai berikut: Hb 9,7 g/dl, MCV 81 μm³, MCH 26,6 pg, leukosit 4100/μl, trombosit 458.000/μl, retikulosit 8 promil, hitung jenis 1/3/-/47/37/12. Sumsum tulang normosekuler, rasio ME 4: 1, aktifitas sistem eritropoietik, granulopoietik, dan trombopoietik baik, limfoblas 11%, dengan demikian dapat disimpulkan terdapat ALL-L1 remisi parsial.

PEMBAHASAN

Penderita pertama kali dirawat di Indonesia dengan keluhan utama panas, batuk dan sesak napas. Di samping itu juga mengeluh perut membesar, kaki bengkak, nafsu makan dan BB turun. Memperhatikan gejala tersebut dalam kasus, dapat dipastikan bahwa gejala ini timbul akibat secara langsung maupun tidak langsung akibat infiltrasi sel limfoblas di

dalam sumsum tulang dan organ yang lain, serta terkait dengan penurunan produksi elemen normal sumsum tulang.⁵ Akibat gejala yang tidak khas pada penderita ini, telah terjadi misdiagnosis lebih dari dua bulan. Dengan pemeriksaan klinis yang seksama dan pemeriksaan laboratoris yang tepat, hal ini dapat dihindari.

Efusi pleura, asites dan pembesaran limfonodi multipel merupakan tanda infiltrasi sel limfoblas di pleura, hepar, dan limfonodi. Gejala klinis ini bisa terjadi pada kelainan atau infeksi lain, apalagi pada awalnya hasil sitologi cairan pleural dan FNA kelenjar limfe tidak dapat disimpulkan. Sehingga penderita sempat mendapatkan terapi anti-TB selama 2 bulan walaupun belum terbukti ada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Pemeriksaan laboratoris ALL menunjukkan berbagai derajat anemia dan trombositopenia. Hitung leukosit dapat tinggi, normal, atau rendah, tetapi biasanya neutropenia. Pada evaluasi hapusan darah biasanya didapatkan limfoblas walaupun jumlahnya tidak banyak. Di sebagian besar penderita kadar *lactic dehydrogenase* (LDH) dan asam urat seringkali meningkat. Pemeriksaan tes fungsi liver dan BUN dan kreatinin harus dilakukan sebelum dimulai terapi.^{6,7}

Hasil pemeriksaan laboratoris darah lengkap menunjukkan kadar Hb dalam batas normal, trombositopenia, leukositosis ringan dengan limfoblas 26%. Saat penderita datang dirawat di RS di Singapura, kadar Hb masih dalam batas normal, ini dapat terjadi pada lebih dari sepertiga kasus ALL dewasa. Semua hasil pemeriksaan kimia darah penderita juga masih dalam batas normal. Hasil kultur yang dilakukan tidak ditemukan adanya kuman, sedangkan hasil kultur untuk *M. tbc* sampai saat penderita keluar RS masih belum ada, tetapi pengecatan BTA negatif. Karena tidak ada bukti adanya tuberkulosis, maka pengobatan anti-TB tidak dilanjutkan.

Pemeriksaan sitologis cairan pleura tidak mendukung adanya keganasan, tetapi pada pemeriksaan *immunophenotyping flow cytometry* cairan pleura menunjukkan hasil adanya infiltrasi sel limfoblas yang berfenotip sama dengan limfoblas yang terdapat di darah dan sumsum tulang. Dalam kepustakaan disebutkan bahwa sensitivitas *immunophenotyping flow cytometry* hampir 99%.⁸

Pemeriksaan aspirasi dan biopsi sumsum tulang merupakan uji diagnostik muktamad (*definitive diagnostic tests*) untuk menentukan (konfirmasi) diagnosis leukemia, meskipun imunofenotiping diperlukan untuk membantu penentuan subtype.^{6,8}

Berdasarkan gambaran morfologi limfoblas, French - American - British (FAB) membagi penggolongan ALL menjadi tiga jenis: L1 (25-30% kasus dewasa), L2 (70% kasus), dan L3 (1-2% kasus dewasa).⁶ Hasil pemeriksaan sumsum tulang penderita ini

menunjukkan gambaran morfologi ALL-L1 sesuai dengan kriteria FAB yang biasanya banyak terdapat pada kasus anak.

Analisis sitogenetik ALL pada orang dewasa menunjukkan hampir 15% penderita mengalami translokasi pada t (22;9) (yaitu, kromosom Philadelphia), tetapi dapat pula berupa kelainan kromosom yang lain, seperti t (4;11), t (2;8), dan t (8;14). Mieloperoksidase negatif merupakan *hallmark* untuk diagnosis sebagian besar kasus ALL.^{6,9} Pengecatan mieloperoksidase pada penderita ini juga menunjukkan hasil negatif.

Perkembangan imunologi, biologi molekuler, dan sitogenetik akhir-akhir ini dapat meningkatkan pemahaman kita mengenai petanda biologi yang membedakan antara sel hematopoietik normal dengan sel leukemik, diferensiasi lekosit dan *cellular origins* dari leukemia akut, dan memungkinkan klasifikasi yang akurat *malignant clone* seperti mieloid, limfoid B, limfoid T, atau *bilineage phenotypic* pada sebagian besar kasus. Tabel berikut ini adalah subklasifikasi imunologi ALL berdasarkan petanda sel.²

Kurang lebih 80% ALL berasal dari *B-cell lineage* (BL). Sedangkan 15–20% kasus ALL berasal dari *T-cell lineage*.¹⁰ Penderita diklasifikasikan sebagai ALL *B-lineage* jika $\geq 30\%$ sel limfoblas yang terisolasi positif CD19 dan $< 30\%$ positif CD2, CD5, dan CD7. Penderita diklasifikasikan *T-lineage* (TL) jika $\geq 30\%$ limfoblas yang terisolasi positif CD2, CD5, atau CD7 dan $< 30\%$ positif CD19. Penderita BL dan TL diklasifikasikan sebagai mieloid positif (My⁺) jika $\geq 30\%$ sel limfoblas yang terisolasi positif CD13 atau CD33, atau keduanya.¹¹

Hasil pemeriksaan imunofenotiping penderita menunjukkan populasi tunggal sel limfoid yang mengeluarkan (mengekspresikan) kedua petanda CD limfoid (B dan T). Berdasarkan kriteria yang telah

dikemukakan di atas, sub tipe ALL penderita adalah pre-B ALL dan *early T-precursor* ALL dengan keluaran (ekspresi) *abberant* mieloid. ALL dengan gambaran fenotip seperti ini sangat jarang ditemukan.

Pada keadaan tertentu, sel leukemia dapat mengeluarkan (mengekspresikan) dua atau lebih *lineage* yang berbeda.^{2,10} Berbagai teori telah dikemukakan untuk menjelaskan adanya leukemia *hybrid* ini. Salah satu hipotesis yang dikenal dengan istilah *lineage infidelity*, menjelaskan bahwa sel leukemia menunjukkan keluaran (ekspresi) gen yang *aberrant* dengan kemampuan transformasi neoplastiknya. Teori yang lain, *lineage promiscuity*, mengemukakan bahwa sel yang berdiferensiasi normal dapat mengeluarkan (mengekspresikan) petanda khas lebih dari satu *lineage* yang berbeda dan bahwa sel leukemia hanya merefleksikan sebagian fase tersebut pada suatu perkembangan sel. Akhirnya, suatu teori yang disebut sebagai *lineage switching* mengemukakan bahwa pada beberapa kasus, leukemia merupakan keganasan dari *pluripotent stem cell* yang mampu berdiferensiasi menjadi *myeloid lineage* atau *lymphoid*. Dengan demikian, setiap kasus dapat mengekspresikan satu atau lebih fenotipe.²

Berdasarkan banyak dan derajat spesifisitas ungkapan (ekspresi) petanda sel T dan sel B atau mieloid yang berbeda yang dikeluarkan (diekspresikan) oleh blas, EGIL (*European Group for the Immunological Classification of Leukemias*) membuat sistem skoring untuk leukemia akut ini.^{3,10,12} Berdasarkan sistem skoring ini, disebut *biphenotypic* jika nilai skor > 2 untuk *myeloid lineage* dan > 1 untuk *lymphoid lineages*.^{10,12} Kasus yang menunjukkan keluaran (ekspresi) *bilineage phenotypic lymphoid* (B dan T) sangat jarang, demikian juga kasus dengan *trilineages phenotypic*.^{4,12}

Tabel 1. Klasifikasi ALL berdasarkan petanda sel²

Immunologis/Morphologic Classification of All Cell Markers									
Category	TdT	Ia	CD19	CD10	Clg	Sig	CD7	CD2	FAB Morphology
B-Lineage									
Early B-Precursor ALL	+	+	+	-	-	-			L1, L2
Common ALL	+	+	+	+	-	-			L1, L2
Pre-B ALL	+	+	+	+	+	-			L1
B-ALL	-	+	+	±	-	+			L3
T-Lineage									
Early T-Precursor ALL	+						+	-	L1, L2
T-ALL	+						+	+	L1, L2
ALL = acute Lymphoblastic leukemia					Slg = surface immunoglobulin				
TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase					FAB = French American British Classification				
Clg = cytoplasmic immunoglobulin									

Tabel 2. Sistem skoring untuk *biphenotypic acute* leukemia¹⁰

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

Berdasarkan sistem skoring dari EGIL, penderita masuk dalam kriteria *bilineage phenotypic leukemia* (skor untuk B-lineage 6,5, T-lineage 4, dan mieloid 1). Meskipun sel blas penderita mengeluarkan (mengekspresikan) salah satu petanda CD mieloid (CD33), tetapi penderita tidak dapat digolongkan (dikategorikan) sebagai *triphenotypic leukemia* karena skor untuk mieloid bernilai 1 dan keluaran (ekspresi) mieloidnya *abberant*. Istilah *abberant* mengacu pada CD yang berkembang tidak lengkap (cacat), sehingga petanda ini kurang spesifik. Di samping itu MPO dan CD117 pada penderita juga negatif.

Keluaran (ekspresi) Ag mieloid (yaitu, CD13, CD33, CD14, dan CD15) terlihat pada 5–40% ALL pada anak-anak dan dewasa, lebih tinggi pada dewasa. Pada sebagian besar seri ALL, keluaran (ekspresi) Ag mieloid tidak mempunyai efek yang bermakna pada *outcome*.⁵

Pemeriksaan sitogenetik dianjurkan (direkomendasikan) pada kasus ALL. Perubahan yang ditemukan pada ALL adalah perubahan numerik dan struktural.¹⁰ Kelainan kromosom numerik pada ALL dapat berupa *low hyperdiploidy* (47–50), *high* atau *massive hyperdiploidy* (> 50), *hypodiploidy* (≤ 46), *pseudodiploidy* (jumlah kromosom normal, tetapi dengan perubahan struktural yang terkait), juga *gain* atau *loss* kromosom tunggal sebagai perubahan kariotipik yang soliter.¹³

Translokasi yang melibatkan kromosom 8 (gen *c-myc*), seperti t (8;14) (90 % kasus), t (8;22) (10% kasus), dan t (2;8) (jarang), terdapat pada 100% kasus mature B-ALL-L3 (Burkitt-like) dan clonal surface immunoglobulins. Cytogenetic aberrations jarang pada ALL T-lineage. Aberration yang paling sering melibatkan 14q11 breakpoints yaitu t (10;14), t (11;14), t (1;14). Adanya t (8;14) dengan breakpoints pada q24;q11 (q24;q32 pada B-ALL) pada T-ALL dikaitkan dengan gambaran lymphomatous yang agresif.¹⁰

Kelainan kromosom lain yang berkaitan dengan *prognosis*, adalah *deletions* dan *losses* pada kromosom 5 dan 7 (6%), trisomi 8, trisomi 21, del (9p) atau t (9p) (5–15%), del (6q) pada T-ALL

(2–6%), menunjukkan prognosis jelek, sedangkan abn (11q23), del (12p) atau t (12;21) pada B-lineage ALL menunjukkan prognosis baik (5%).¹⁰

Isokromosom i (17q) merupakan salah satu dari isokromosom yang paling sering pada ALL. Kelainan ini cenderung terdapat pada leukemia *early pre-B* dan *pre-B-cell*, dan berkaitan dengan *primary aberrations* t (9;22) dan t (4;11). Isokromosom i (17q) sering diamati pada *hyperdiploid karyotypes*.¹⁴

Kelainan numerik *hipodiploidy* dan *hyperdiploidy* yang terjadi pada satu penderita leukemia akut, seperti pada kasus ini sangat jarang ditemukan. Kelainan struktural kromosom pada hampir semua kasus ALL didalam berbagai literatur adalah translokasi, tetapi pada penderita ini berupa *addition*. Kromosom 1 dan 2 juga jarang terlibat pada ALL, keadaan ini menunjukkan bahwa kelainan kromosom dan pola mutasi gen pada leukemia berbeda-beda antar berbagai ras di dunia, dan mungkin terkait dengan lingkungan.

SIMPULAN DAN SARAN

Telah dilaporkan kasus seorang penderita laki-laki dewasa dengan ALL-L1 berdasarkan klasifikasi FAB dengan gambaran *bilineage phenotypic* (pre-B dan *early T-precursor*) disertai keluaran (ekspresi) *abberant* dari *myeloid lineage* (CD33⁺), berdasarkan klasifikasi EGIL. Pada penderita ini pemeriksaan sitogenetik menunjukkan terdapat kelainan kromosom yang tidak lazim dan sangat jarang.

Sampai saat ini klasifikasi leukemia akut paling sering berdasarkan pada sitomorfologi, sitokimiawi, dan imunositokimia pada sel leukemik di darah tepi dan hapusan sumsum tulang. Jika aspirasi sumsum tulang gagal, maka perlu dilakukan biopsi sumsum tulang agar diagnosis definitif dapat ditegakkan.

Perkembangan teknik sitogenetik selain untuk mengetahui kelainan sitogenetik guna memahami patofisiologi dan prognosis, tetapi juga dapat memberi pemahaman yang lebih baik tentang biologi molekulernya.

DAFTAR PUSTAKA

- Jennings CD and Foon KA. Recent Advances in Flow Cytometry: Application to the Diagnosis of Hematologic Malignancy. *Blood*. 1997; 90: 8.
- Devine SM and Larson RA. Acute Leukemia in Adults: Recent Developments in Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 1994; 44: 326–52.
- Basso G, Buldini B, de Zen L, Orfao A. Acute Leukemias. *Haematologica*. 2001; 86: 675–92. http://www.haematologica.it/2001_07/0675.htm (accessed Dec 6, 2005).
- Nguyen D, Diamond LW, Braylan RC. Flow cytometry in Hematopathology: A visual data approach to data analysis and interpretation. New Jersey, Humana Press, 2003.

5. Head DR. Classification and differentiation of acute leukemias. in: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevaz F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edition. Philadelphia, New York, London, Hongkong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
6. Seiter K. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Emedicine*. 2005. <http://www.emedicine.com> (accessed Nov 20, 2005).
7. Cao TM, Coutre SE. Adult Lymphoblastic leukemia. in: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevaz F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edition. Philadelphia, New York, London, Hongkong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2077–92.
8. Bain BJ. Leukaemia Diagnosis. 2nd edition. London: Blackwell Science. 1996; 37–40, 44, 53.
9. Rowe JM. Acute Leukemias in Adults. In: Mazza JJ., editor. *Manual of clinical hematology*. 2nd edition. Boston: Little, Brown, and Company, 1995; 251–8.
10. START Oncology in Europe. Adult acute lymphoblastic leukaemia, *Pathology and Biology*. 2004. <http://www.startoncology.net> (accessed Jan 27, 2006).
11. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG. Clinical Features and Treatment Outcome of Children With Myeloid Antigen Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Cancer Group. *Blood*. 1997; 90(1): 28–35.
12. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell E, Swansbury J, Dyer M. Recent Advances in the Cytobiology of Leukemias: Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica*, 1997; 82: 64–6.
13. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, and Estrov Z. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91: 3995–4019.
14. Watson MS, Carroll AJ, Shuster JJ, Steuber CP, Borowitz MJ, Behm FG. Trisomy 21 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study (8602). *Blood*. 1993; 82(10): 3098–102.