

Laporan Kasus

Sindroma Lisis Tumor pada Leukemia Limfoblastik Akut L2 *L2 Acute Lymphoblastic Leukemia With Tumor Lysis Syndrome*

Hambiah Hari Oki¹, Dian Sukma Hanggara¹, Hani Susianti¹, A. Susanto Nugroho²

¹ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang

² SMF Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar /Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Diterima 1 Agustus 2024; direvisi 1 September 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Hambiah Hari Oki. Departemen Patologi Klinik. RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.

Email:

hambiah.hari@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindroma lisis tumor adalah sekumpulan gejala metabolik akibat terlepasnya substansi intraselular ke dalam sirkulasi darah. Kriteria Cairo dan Bishop digunakan untuk menegakkan sindroma lisis tumor. Pasien dengan keganasan hematologis seperti leukemia akut sering mengalami sindroma lisis tumor, begitu juga dengan komplikasi infeksi. Evaluasi sindroma lisis tumor, khususnya mengetahui parameter laboratorium yang dapat digunakan serta komplikasi yang dapat muncul seperti infeksi merupakan hal yang penting untuk dipahami.

Laporan Kasus: Anak laki-laki berusia 2 tahun menjalani pengobatan kemoterapi rumatan untuk LLA L2 yang di diagnosa sejak kurang lebih 1 tahun lalu. Pasien datang tanpa keluhan, namun mengalami perburukan kondisi seiring berjalannya kemoterapi. Diapatkan imbalance elektrolit serta gejala klinis yang sesuai dengan gambaran sindroma lisis tumor. Pada saat perawatan pasien juga menderita pneumonia, infeksi saluran cerna serta sepsis (skor PELOD 15).

Kesimpulan: Pasien mengalami sindroma lisis tumor saat sedang menjalani proses kemoterapi rumatan. Meskipun pasien datang tanpa keluhan, namun terdapat hiperurisemia dan peningkatan kreatinin yang mungkin dapat dipertimbangkan sebelum inisiasi kemoterapi. Sepsis pada pasien ini mungkin disebabkan oleh bakteri pada saluran cerna mengingat neutropenia berat yang dialami.

Kata Kunci: Sindroma lisis tumor; leukemia limfoblastik akut.

ABSTRACT

Background: Tumor lysis syndrome is metabolic abnormalities due to accumulation of intracellular contents in systemic circulation. Cairo and Bishop criteria is used to diagnosing it. Patient with hematological malignancies such as acute leukemia is more prone to this syndrome, and also infection that comes with it. Evaluating tumor lysis syndrome, especially knowing which laboratory parameters used and probable complication are crucial.

Case Report: Two years old boy undergone maintenance chemotherapy for his ALL L2 that has been diagnosed one year ago. Patient has no complaint at admission, but went to worsened condition as the chemotherapy was given. Electrolyte imbalances and clinical manifestations depicting tumor lysis syndrome was found. Patient also experiencing pneumonia, gastrointestinal tract infection and sepsis (PELOD score 15).

Conclusion: Patient experiencing tumor lysis syndrome when he was going through maintenance chemotherapy. Even though he was admitted without any major complaints, but hyperuricemia and elevated creatinine at the time of admission should be considered before initiating chemotherapy. Sepsis in this patient might be cause by bacterial infection of the gastrointestinal tract due to his severe neutropenia condition.

Keywords: Tumor lysis syndrome, acute lymphoblastic leukemia

PENDAHULUAN

Sindroma lisis tumor merupakan sekumpulan gejala metabolik yang muncul akibat terlepasnya substansi intraselular ke dalam sirkulasi sistemik. Akumulasi substansi seperti asam nukleat, protein, elektrolit (fosfor, kalium) menyebabkan gangguan multiorgan seperti gagal ginjal akut (GGA), aritmia, kejang hingga kematian.¹ Sindroma lisis tumor merupakan kegawatan yang sering terjadi pada anak-anak dengan keganasan hematologis seperti limfoma non-hodgkin dan leukemia akut. Sindroma ini umumnya muncul pada saat pemberian kemoterapi. Kriteria Cairo dan Bishop digunakan untuk menegakkan sindroma lisis tumor. Kriteria ini terbagi dua kriteria, laboratorium dan klinis. Dua atau lebih kelainan laboratorium: hiperuritemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hiperkalemia dengan peningkatan kreatinin atau gejala seperti: kejang, aritmia hingga kematian dibutuhkan dalam penegakkan sindroma lisis tumor.^{2,3}

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan keganasan hematologis yang paling sering ditemukan pada anak-anak (75-80% kejadian leukemia pada anak). Usia 2-5 tahun merupakan puncak insidensi LLA. Seiring berkembangnya pengetahuan medis, LLA memiliki angka kesembuhan yang tinggi jika dibandingkan dengan keganasan hematologis anak yang lain bahkan hingga 89%.⁴ Infeksi sering menjadi komplikasi pada pasien dengan keganasan hematologis, khususnya yang sedang menjalani kemoterapi. *Chemo-therapy-induced neutropenia* sering dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, sehingga respon terapi yang diberikan terhadap peningkatan neutrofil merupakan salah satu

parameter yang digunakan dalam evaluasi. Pada sebuah studi disebutkan insidensi terjadinya komplikasi infeksi pada LLA dapat mencapai 73%.⁵

Evaluasi terhadap sindroma lisis tumor merupakan hal yang penting untuk diketahui, khususnya pada keganasan hematologis akut seperti LLA L2. Kerentanan terhadap infeksi juga perlu diperhatikan sehingga tindakan preventif dapat diterapkan lebih optimal, misalnya dengan pemberian antibiotik profilaksis. Pemeriksaan laboratorium memiliki peran yang penting dalam evaluasi sindroma lisis tumor serta komplikasi yang dapat muncul, dari pemeriksaan elektrolit serum, fungsi ginjal, hingga menunjang diagnosis infeksi khususnya pada pasien dengan resiko yang lebih tinggi untuk mengalami sindroma lisis tumor.

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 2 tahun dirawat di bangsal ilmu kesehatan anak Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang sejak bulan 5 Februari 2021 untuk menjalani kemoterapi. Pasien terdiagnosa leukemia limfoblastik akut L2 sejak bulan Maret 2020 dan menjalani pengobatan kemoterapi sesuai Protokol Nasional LLA 2018. Pada episode perawatan kali ini, pasien tidak memiliki keluhan seperti demam, mual, muntah, perdarahan gusi, hidung maupun memar pada badan. Orangtua pasien hanya mengeluhkan adanya benjolan pada bagian bawah telinga kiri dan kanan yang muncul sejak 4 hari sebelum masuk Rumah Sakit. Pasien memiliki riwayat imunisasi dasar lengkap dan tidak memiliki riwayat gangguan tumbuh kembang.

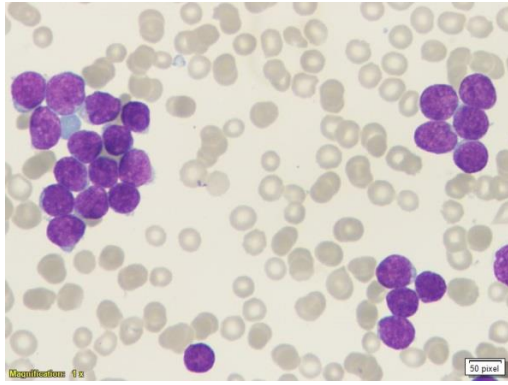
Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Aspirasi Sumsum Tulang

Aspirasi Sumsum Tulang	Hasil (2020)
Selularitas	Hiperseluler
Rasio M:E	1:1
Eritropoiesis	Aktivitas turun
Granulopoiesis	Aktivitas turun
Megakariopoiesis	Aktivitas turun
Cadangan Fe	-
Lain-lain	Proliferasi limfosit 20% dan limfoblas 75% dengan morfologi: ukuran heterogen, oval-bulat, inti cleft (+), anak inti tampak, sitoplasma vakuolisasi +/-

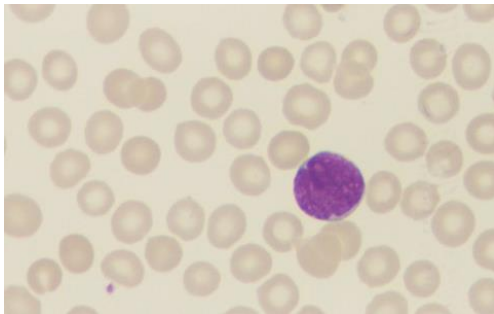
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Darah

Parameter	Hasil (05/02)	Hasil (08/02)	Hasil (11/02)	Nilai Normal
Hematologi				
Hemoglobin	6.9	11.7	11.4	10.8 -12.8 g/dL
Eritrosit	2.67	4.21	3.96	3.6 – 5.2 x 10 ⁶ /μL
Ht	21.4	34.1	33.7	35 – 43 %
MCV	80.1	81	85.1	73 – 101 fL
MCH	25.8	27.8	28.8	23- 31 pg
MCHC	32.2	34.3	33.8	26- 34 g/dL
RDW	23.1	22.4	21.7	11.5 – 14.5 %
Leukosit	345.83	100.86	0.58	6 – 17 x10 ³ /μL
Diff.	0/0/5/78/17	0/0/7/77/16	0/057/35/8	1-5/0-1/25-60/25-50/1-6
Trombosit	55	49	12	217 – 497 x 10 ³ /μL
Kimia Klinik				
Ureum	15.4	-	171.7	11- 36 mg/dL
Kreatinin	1.19	-	1.05	<0.41 mg/dL
eGFR (schwartz)	32	-	37.7	>90 mL/min per 1.73 m ²
Albumin	3.6	-	2.28	3.8 – 5.4 g/dl
Asam Laktat	-	-	3.2	0.5 -2.2 mmol/L
Asam Urat	22	-	17.3	2.1 – 5.6 mg/dl
Glukosa Sewaktu	100	-	-	50 – 180 mg/dl
SGOT	-	-	59	<56 U/L
SGPT	-	-	48	<39 U/L
Elektrolit Serum				
Natrium	136	-	136	132- 141 mmol/L
Kalium	3.06	-	7.16	3.5 – 5 mmol/L
Klorida	109	-	117	97 – 108 mmol/L
Kalsium	13.8	-	5.3	9 – 11 mmol/L
Phosphor	0.8	-	15.3	2.7 – 4. 5 mmol/L
Imunoserologi				
Total Ab SARS-CoV-2	-	-	2.4	COI <1
Procalcitonin	-	0.7	>100	<0.5 ng/ml

*Keterangan: Ht: Hematokrit; MCV: *mean corpuscular volume*; MCH: *Mean Corpuscular Haemoglobin*; MCHC: *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*; RDW: *Red Cell Distribution Width*; SGOT: *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; SGPT: *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*.

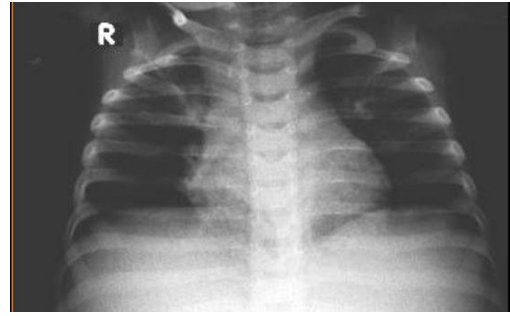


Gambar 1. Limfoblas Pada Sediaan Sumsum Tulang



Gambar 2. Limfoblas Pada Sediaan Hapusan Darah Tepi

Pada **Tabel 1** terlampir data pemeriksaan sumsum tulang saat diagnosa leukemia limfoblastik akut pasien ditegakkan. Ditemukan limfoblas sebanyak 75% dengan morfologi yang sesuai dengan jenis L2 (**Gambar 1**). Pasien masuk dengan hiperleukositosis hingga lebih dari 300 ribu/ μ L, dengan hitung jenis dominan limfoblas seperti yang ada pada **Gambar 2**. Hiperurisemia, hiperkalsemia dan hipofosfatemia juga ditemukan pada saat awal pasien masuk. Pasien mulai mendapatkan kemoterapi secara bertahap sejak 1 hari setelah masuk rumah sakit (06/02) setelah sebelumnya mendapatkan transfusi PRC. Dua hari kemudian pasien didapatkan mengalami diare, lalu dilakukan observasi dan juga foto polos thoraks (**Gambar 3(a)**) dan didapatkan gambaran sugestif pneumonia.



Gambar 3. Foto polos thoraks tanggal (a) 08/02; terdapat infiltrat suprahilar kanan dan kiri, sugestif pneumonia dan (b) 11/02; infiltrat sudah tidak terlihat, kesan perbaikan jika dibandingkan hasil sebelumnya

Pada tanggal 11/02 pasien mengalami perburukan (sesak nafas, demam tinggi) serta ditemukan hiperfosfatemia, hiperkalsemia, dan hipokalsemia. Pemeriksaan analisa gas darah (**Tabel 3**) mengesankan suatu asidosis metabolik berat. Namun pada pemeriksaan foto polos thoraks lanjutan (**Gambar 3(b)**) mengesankan suatu perbaikan. Pada pemeriksaan feses lengkap (**Tabel 4**) ditemukan konsistensi cair dengan lendir, serta peningkatan leukosit dan eritrosit yang mengesankan suatu proses invasif dari bakteri. Pada perhitungan PELOD didapatkan skor 15 yang mengesankan suatu sepsis.

Tabel 3. Hasil Analisa Gas Darah

Analisa Gas Darah	Hasil (11/02)	Referensi
pH	7.08	7.35 – 7.45
pCO ₂	22.3	35 - 45
pO ₂	38.7	80-100
HCO ₃	6.7	21-28
BE	-23.5	(-3) - (+3)
SatO ₂	55.30	>95 %
Hb	8.0	
Suhu	37	

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Feses Lengkap

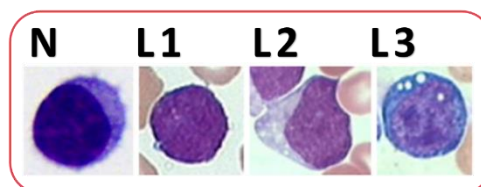
Feses Lengkap	Hasil (11/02)	Nilai Normal
Makroskopik		
Warna	Kecoklatan	
Bentuk	Cair	
Elemen	Lendir (+)	
Epitel	+	(-) - +1/ LPB
Mikroskopik		
Leukosit	35-40	≤5/ LPB
Eritrosit	16-18	Negatif
Parasit		
Telur Cacing	-	Negatif
Larva	-	Negatif
Tropozoit	-	Negatif
Kista	-	Negatif
Lain-Lain		
Sisa makanan	+	
Serat otot	-	<10 LPB
Serat tumbuhan	+	-/+ LPB
Pati	-	-/+ LPB
Butir lemak	-	Steatorrhea >60
Bakteri	++++	

PEMBAHASAN

Pasien pada laporan kasus ini datang tanpa keluhan seperti demam, mual muntah, gusi berdarah, hidung mimisan maupun memar pada badan. Gejala pada pasien mulai seiring dengan pemberian kemoterapi. Sindroma lisis tumor merupakan sekumpulan kelainan metabolik akibat terlepasnya substansi intraselular kedalam sirkulasi sistemik. Akumulasi substansi – substansi tersebut memiliki efek sitotoksik langsung yang menyebabkan disfungsi organ seperti ginjal dan dapat menyebabkan gagal ginjal akut.² Diagnosa leukemia pasien

ditegakkan dengan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang belakang. Kriteria menurut FAB mengklasifikasikan LLA berdasarkan morfologi dan karakteristik sitokimia. Salah satu pemeriksaan yang dilakukan adalah *periodic acid-schiff* (PAS) mengidentifikasi glikogen yang ditemukan pada sitoplasma sel ALL. Pemeriksaan sudan black B (SBB), *myeloperoxidase* (MPO) dan *non-specific esterase* (NSE) juga digunakan untuk membedakan galur limfoid dengan myeloid.⁶ LLA ditegakkan dengan ditemukannya sel limfoblas >20% pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang. Limfosit matur umumnya berbentuk bulat dengan nukleus yang padat. Limfoblas memiliki morfologi berbeda dan sehubungan dengan diagnosis LLA, karakteristiknya dibedakan menjadi tiga klasifikasi:^{6,7}

- L1 – Sel blas kecil, homogen dengan inti bulat, regular dan nukleoli yang tidak prominen. Sitoplasma scanty tanpa vakuol.
- L2 – Sel blas besar, heterogen. Nukleus ireguler, seringkali terdapat cleft dengan nukleoli besar. Volume sitoplasma bervariasi, seringkali banyak dan dapat ditemukan vakuol.
- L3 – Sel blas berukuran moderat – besar, homogen. Nukleus regular, berbentuk bulat-oval dengan 1 atau lebih nukleoli prominen. Volume sitoplasma moderat dan vakuol yang prominen.



Gambar 4. Morfologi limfoblas menurut kriteria FAB⁷

Berdasarkan kriteria FAB maka diagnosis LLA L2 pada pasien ditegakkan. Dengan berkembangnya teknologi seiring perkembangan jaman, teknik diagnostik

seperti immunophenotyping makin banyak digunakan. Namun kriteria FAB masih digunakan sebagai penapisan awal serta jika terdapat keterbatasan fasilitas.⁶ Kriteria menurut WHO mengklasifikasikan LLA dengan karakteristik *immuno-phenotyping* dan sitogenetik. Pemeriksaan sitogenetik pada LLA B memiliki makna dalam penentuan tatalaksana serta prognosis, sedangkan pada LLA T umumnya tidak spesifik sehingga tidak banyak berpengaruh pada tatalaksana dan prognosis.^{8,9}

Pasien rutin menjalani kemoterapi, dan pada saat ini sedang menjalani fase rumatan. Pada hasil pemeriksaan elektrolit pasien pasca menjalani kemoterapi didapatkan hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipokalsemia dan hiperurisemia yang sesuai dengan gambaran sindroma lisis tumor menurut kriteria Cairo dan Bishop.³ Deposit kristal asam urat umumnya merupakan penyebab gagal ginjal akut pada sindroma lisis tumor. Kristal ini lebih mudah terbentuk pada pH yang asam. Pemeriksaan rasio asam urat/kreatinin urin dapat digunakan untuk menentukan suatu nefropati karena asam urat, dimana didapatkan rasio >1.¹

Tabel 5. Kriteria Cairo dan Bishop(2)

Kriteria Laboratorium

- Asam urat >8 mg/dL
- Dewasa: Fosfat >4.5 mg/dL; Anak: >6.5 mg/dL
- Kalium >6 mg/dL
- Kalsium <7 mg/dL

Kriteria Klinis

- Gangguan irama jantung, kejang, gagal jantung atau kematian mendadak
- Peningkatan serum kreatinin \geq 0.3 mg/dL atau >1.5 kali nilai batas atas atau adanya oligouria

Penegakkan sindrom lisis tumor dengan kriteria Cairo dan Bishop (**Tabel 5**) memerlukan dua atau lebih nilai abnormal pada waktu yang bersamaan dalam rentang waktu 3 hari sebelum atau 7 hari setelah inisiasi kemoterapi. Pada beberapa studi

disebutkan perubahan parameter lebih dari 25% juga dapat digunakan, namun seringkali tidak selalu memiliki makna klinis kecuali sudah berada di luar nilai acuan normal.^{1,2}

Kadar fosfat pasien pada saat masuk sangat rendah. Hipofosfatemia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti hiperparatiroid, hiperkalsemia, serta proses fosforilisasi saat metabolisme glukosa.¹⁰ Hiperkalsemia yang berhubungan dengan keganasan seringkali ditemukan, khususnya pada individu dewasa. Namun memang pada keganasan hematologis, khususnya anak-anak jarang ditemukan.¹¹ Pernah dilaporkan pada sebuah studi, hiperkalsemia persisten pada anak-anak dengan LLA. Pada studi ini disebutkan hiperkalsemia mungkin disebabkan oleh *peptide related parathyroid hormone*.¹² Hiperurisemia juga ditemukan pada pasien saat awal perawatan. Kondisi ini umum ditemukan pada keganasan hematologis seperti limfoma dan LLA, dengan prevalensi hingga 30% pada sebuah studi. Hiperurisemia sebelum pemberian kemoterapi juga memiliki hubungan bermakna dengan nilai kreatinin dan leukosit yang lebih tinggi.¹³

Pada pasien keganasan hematologis seperti LLA, komplikasi infeksi seringkali ditemukan. Disebutkan pada sebuah studi, insidensi komplikasi infeksi pada LLA dapat mencapai 73%. Umumnya komplikasi muncul pasca kemoterapi (*chemotherapy-induced neutropenia*) dan sering berkaitan dengan peningkatan mortalitas.¹⁴ Respon terapi terhadap neutropenia merupakan salah satu parameter yang dapat di evaluasi setelah 1 minggu. Respon dianggap tidak adekuat jika peningkatan neutrophil kurang dari dua kali lipat.⁵ Febrile neutropenia adalah kondisi hitung neutrofil absolut / *absolute neutrophil count* (ANC) < 1500/ μ L yang disertai dengan demam >38 °C dan merupakan komplikasi berat yang sering

ditemukan pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi. Kerusakan mukosa yang terjadi merupakan salah satu penyebab mudahnya bakteri untuk masuk kedalam sirkulasi darah, misalnya pada saluran cerna.¹⁵ Sepsis pada pasien ini kemungkinan disebabkan oleh adanya infeksi bakteri pada saluran cerna.

KESIMPULAN

Pada laporan kasus ini telah dibahas seorang anak laki-laki berusia 2 tahun dengan sindroma lisis tumor saat menjalani kemoterapi rumatan untuk LLA L2. Pasien datang tanpa keluhan seperti demam, gusi berdarah, mimisan. Namun hiperurisemia dan peningkatan kreatinin yang ada saat awal perawatan mungkin sebaiknya dipertimbangkan sebelum inisiasi kemoterapi. Pemantauan lebih ketat, khususnya elektrolit serum dan fungsi ginjal dapat digunakan untuk mendiagnosa sindroma lisis tumor lebih dini. Pasien ini menderita sepsis yang mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri pada saluran cerna yang lebih mudah terjadi karena adanya neutropenia yang berat pada pasien ini. ANC merupakan salah satu parameter yang relatif mudah untuk diperiksa dan dapat digunakan dalam mengevaluasi kondisi infeksi pada pasien ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Edeani, A. & Shirali, A. Chapter 4: Tumor Lysis Syndrome. *Am. Soc. Nephrol.* 8 (2016).
2. Howard, S. C., Jones, D. P. & Pui, C.-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 364, 1844–1854 (2011).
3. Cairo, M. S. & Bishop, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification: New Therapeutic Strategies and Classification of TLS. *Br. J. Haematol.* 127, 3–11 (2004).
4. Brown, P. et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 18, 81–112 (2020).
5. Inaba, H. et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Oncol.* 28, 386–392 (2017).
6. Bain, B. J. & Estcourt, L. FAB Classification of Leukemia. in *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 5–7 (Elsevier, 2013). doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5.
7. Labati, R. D., Piuri, V. & Scotti, F. All-IDB: The acute lymphoblastic leukemia image database for image processing. in 2011 18th IEEE International Conference on Image Processing 2045–2048 (IEEE, 2011). doi:10.1109/ICIP.2011.6115881.
8. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
9. Keohane, E. M., Smith, L. J. & Walenga, J. M. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications.* (Elsevier Inc., 2016).
10. Kaplan, L. A., Pesce, A. J. & Steven C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation.* *Clin. Chem.* (2010) doi:10.1373/clinchem.2003.017731.
11. Mirrakhimov, A. E. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *North Am. J. Med. Sci.* 7, 483–493 (2015).
12. Martins, A. L. et al. Severe hypercalcemia as a form of acute lymphoblastic leukemia presentation in children. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 27, 402–405 (2015).
13. Marinella, M. A. Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. *J. Intensive Care Med.* 20, 155–159 (2005).
14. Nagai, A. et al. Hyperuricemia in Pediatric Malignancies Before Treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30, 1060–1065 (2011).
15. Rusu, R.-A. et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 23, 68 (2018).
16. Punnapuzha, S., Edemobi, P. K. & Elmoheen, A. *Febrile Neutropenia.* in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).