

## LESI ORAL TERKAIT LEUKEMIA MIELOID KRONIK: LAPORAN KASUS

Mega Rafika\*, Riani Setiadhi\*\*

### Keywords:

Chronic Myeloid  
Leukemia, Oral  
Lesion

### ABSTRACT

**Background:** Oral lesion is one of the clinical signs found in chronic myeloid leukemia (CML). CML is a myeloid cell neoplasm that has oral manifestations such as gingival hyperplasia, spontaneous haemorrhage, petechiae, oral infection, mucosal pallor, and ulceration. The purpose is to find out how to diagnose and oral lesions associated with CML to occur, so the dentist could provide the right therapy.

**Case Management:** A 46-year-old male was referred from the Internal Medicine Department with a diagnosis of CML. The patient complained of pain at the right upper gum. Cheilitis exfoliative was found at the extra-oral examination, while intra-oral examination found an ulcer at the palate. Blood test results showed decreases in haemoglobin, hematocrit, and erythrocytes, which showed iron deficiency anemia causing disruption of oral mucosal integrity, thereby facilitating oral ulcerations. Based on history, clinical examination, and laboratory investigation, intra-oral abnormality was diagnosed as an oral lesion associated with CML. Triamcinolone acetonide 0.1% in Orabase as therapy for oral lesions, Vaseline album for management of exfoliative cheilitis, and Surbex Z® as multivitamin. The oral ulcer improved within 6 weeks.

**Conclusion:** The diagnosis of oral lesions associated with CML can be diagnosed based on history, clinical examination, and laboratory investigation. Oral ulcers in this patient were caused by iron deficiency anemia.

### PENDAHULUAN

Leukemia merupakan suatu kelainan dari kelompok neoplasma darah akibat mutasi sel punca hematopoiesis yaitu sel mieloid atau sel limfoid<sup>1</sup>. Leukemia diklasifikasikan berdasarkan perjalanan penyakit yaitu leukemia akut dan leukemia kronis dan berdasarkan subtipe terdiri atas leukemia mielositik akut, leukemia mielositik kronis, leukemia limfoblastik akut, dan leukemia limfoblastik kronis. Proses perjalanan penyakit dan usia dapat membantu mengidentifikasi pasien termasuk LMA (leukemia mieloid akut) atau LMK (leukemia mieloid kronik) pada stadium awal penyakit. LMK merupakan jenis leukemia yang berasal dari gangguan sel punca mieloid pada tahap awal, sehingga terjadi proliferasi klon abnormal sel mieloid secara cepat serta mengambil alih fungsi dan mensupresi sel-sel punca hemato-

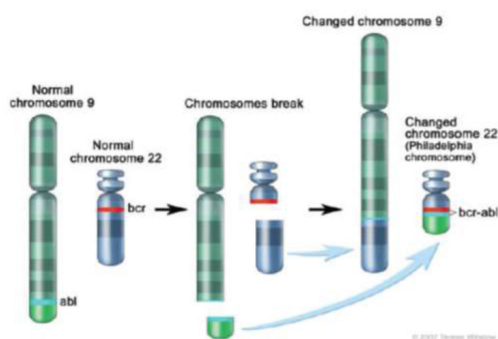
poiesis normal di sumsum tulang. LMK terjadi pada usia dewasa dan bersifat kronis. Pasien LMK ini bersifat imunokompromis akibat keganasan itu sendiri atau efek samping terapi, sehingga rentan terhadap infeksi patogen. Keadaan patologis tersebut dapat bermanifestasi klinis non-spesifik di rongga mulut saat terjadinya penyakit atau akibat efek samping terapi.<sup>2,3</sup>

Insidensi LMK bervariasi di antara kelompok etnis dan berdasarkan lokasi geografis, jenis kelamin, dan usia. Prevalensi LMK di Amerika Serikat tahun 2010 adalah sekitar 11,6 kasus per 100.000 orang. LMK diketahui lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada wanita dengan perbandingan 1,2:1,7. Perbedaan insidensi ini dapat berkorelasi dengan banyaknya jumlah sel target yang berisiko lebih besar untuk transformasi neoplastik.<sup>4</sup> LMK terjadi pada usia dewasa antara 30-50 tahun, dan ja-

\*Department of Periodontology, Faculty of Dentistry Universitas Islam Sultan Agung, \*\* Department of Periodontology, Faculty of Dental Medicine Universitas Airlangga  
Korespondensi: megarafika@gmail.com

rang terjadi pada anak-anak dengan insidensi sekitar 0,6-1,2 juta anak pertahun. Manifestasi klinis LMK pada dewasa lebih berat daripada anak-anak, karena mengalami perkembangan metaplasia mieloid yang dapat menyebabkan kematian. Kematian pada pasien leukemia kronis terjadi setidaknya 50% dibanding dengan leukemia akut.<sup>5</sup>

Etiologi dari Leukemia mieloid kronik ditandai dengan terdeteksinya kromosom Philadelphia (Ph). Kromosom Philadelphia merupakan hasil translokasi kromosom 9 dan 22 yang mengakibatkan fusi gen BCR-ABL, menghasilkan protein fusi BCR-ABL yang berperan dalam terjadinya LMK.<sup>5</sup> BCR-ABL memiliki aktivitas tirosin kinase yang memicu pertumbuhan dan replikasi sel leukemik melalui *downstream pathway* seperti RAS, RAF, JUN kinase, MYC, dan STAT.<sup>6</sup> Kromosom Philadelphia ditemukan pada 95% pasien LMK. Translokasi 9 dan 22 mengarah ke fusi gen cimerik melalui ikatan gen Abl-1 (Abelson) yang terletak di kromosom 9, dengan bagian dari BCR (breakpoint cluster region) pada kromosom 22. Dengan cara ini, BCR-ABL bertindak sebagai onkogen yang *overexpresses* protein tirosin-kinase itu merangsang pertumbuhan leukemia mieloblas (Gambar 1)<sup>7,8,9</sup>



Gambar 1. Kromosom Philadelphia<sup>6,7</sup>

Leukemia dapat bermanifestasi klinis berupa leukositosis, splenomegali, atau anemia. Kasus LMK ini 30-50% sering terdiagnosis

dengan pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan fisik. Manifestasi oral leukemia dapat menjadi tanda awal atau relaps penyakit dampak primer infiltrasi sel leukemia ke regio orofasial atau dampak sekunder dari leukopenia dan anemia. Manifestasi oral nonspesifik meliputi perdarahan spontan, hiperplasia gingiva, peteki, kepacatan mukosa, infeksi, serta ulserasi oral.<sup>2,9,10</sup>

Anemia defisiensi Fe merupakan suatu kondisi terjadinya penurunan nilai Hb, Ht, dan eritrosit. Anemia menyebabkan aktivitas enzim-enzim pada mitokondria dalam sel menurun karena terganggunya transpor oksigen dan nutrisi, sehingga menghambat diferensiasi dan pertumbuhan sel epitel. Proses diferensiasi sel-sel epitel menuju stratum korneum terhambat kemudian mukosa mulut akan menjadi lebih tipis oleh karena hilangnya keratinisasi normal sehingga lebih mudah mengalami ulserasi.<sup>11</sup>

Druker (2008) menyatakan prevalensi LMK sekitar 15% dari semua leukemia dan 7-20% dari leukemia pada dewasa. Data literatur mengungkapkan bahwa lesi oral lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan wanita dengan rasio 1,3-2,2:1.<sup>12</sup> Dalam laporan kasus ini, kami menggambarkan pasien dengan lesi oral yang merupakan salah satu manifestasi dari LMK.

## LAPORAN KASUS

Pasien laki-laki berusia 46 tahun dirujuk dari Divisi Hemato-onkologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Hasan Sadikin ke Poli Ilmu Penyakit Mulut dengan diagnosis leukemia mieloid kronis (LMK). Keluhan utama berupa ulser dan terasa sakit pada palatum kanan atas ar 17 sejak 1 minggu yang lalu. Pasien mempunyai riwayat leukemia mieloid kronis sejak 2 tahun sebelumnya. Pada pe-



Gambar 2.a. Wajah simetris b.dan c Terdapat ulser pada palatum ar 17

Tabel 1. Pemeriksaan laboratorium lengkap

Pemeriksaan	13/11/17	9/12/17	11/12/17	2/3/18	20/4/18	Nilai rujukan
Hemoglobin	8,10*	8,92*	8,92*	8,3*	8,0*	13-18 gr/dL
Leukosit	3.900*	6.200	6.200	9.000	1,96*	4.000-10.000/mm <sup>3</sup>
Eritrosit	-	3,09*	-	-	3,19*	4,5-6,5 Juta/mm <sup>3</sup>
N.Batang	-	-	1*	-	1*	3-5 %
N.segmen	-	-	67	-	35*	45-73%
Hematokrit/PCV	24*	28*	28*	-	24,4*	36-54%
Trombosit	299.000	168.000	168.000	136.000*	105.000*	150.000-450.000/mm <sup>3</sup>
MCV	-	90	-	76	76,5	80-96 fL
MCH	-	29	-	29,9	25,1	27-32 pg
MCHC	-	33	-	33,7	32,8	32-38 g/dL

meriksaan ekstraoral ditemukan bibir eksfoliatif. Pemeriksaan intraoral pada palatum ar 17 ditemukan ulser disertai nyeri, berukuran 1x0,5 cm, dasar cekung, warna merah, tepi ireguler membulat dikelilingi batas putih, kedalaman  $\pm 3$ mm. (Gambar 2a-c).

Hasil pemeriksaan darah memperlihatkan penurunan kadar hemoglobin, hematokrit dan eritrosit (Tabel 1a-c).

Terapi dari bagian Ilmu penyakit dalam adalah glivec® 100 mg 2-0-2 dan pasien selalu kontrol rutin ke bagian Hemato-onkologi RSHS Bandung.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dalam rongga mulut dan pemeriksaan penunjang, ditegakkan diagnosis lesi ulseratif terkait LMK, dan *cheilitis* eksfoliatif. Terapi yang diberikan dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut (IPM) adalah triamcinolone acetone 0,1% in orabase sebagai terapi untuk lesi oral, vaseline album untuk tatalaksana cheilitis eks-

foliatif, dan Surbex Z® sebagai multivitamin.

Pada kunjungan ke-2 atau 7 hari setelah kunjungan pertama, keluhan pada rongga mulut khususnya terkait lesi ulser bertambah besar dan dalam. Pada pemeriksaan intra oral daerah ulser pada regio 17 memperlihatkan lesi ulser disertai nyeri sedang, berukuran 1,5x0,5 cm, dasar cekung, warna merah, tepi ireguler membulat dikelilingi batas putih dan kedalaman  $\pm 4$  cm. (Gambar 3a-c).

Terapi yang diberikan adalah mengganti triamcinolone acetone 0,1% dengan salep racikan yang terdiri dari triamcinolone acetone 0,1% in orabase tube no I dengan deksametasone tab 1 mg.

Pada kunjungan terakhir ( $\pm 1$  bulan setelah kunjungan kedua), keluhan nyeri pada palatum sudah tidak ada dan lesi ulser telah mengalami penyembuhan (gambar 4a-c). Pasien kontrol rutin ke bagian Hemato-onkologi dan diberikan terapi yang sama dari Ilmu Penyakit



Gambar 3. a. Wajah simetris b.dan c Ulser tunggal dengan ukuran 1,5x0,5cm pada palatum



Gambar 4.a. Wajah simetris b.dan c Ulser pada palatum telah mengalami penyembuhan

Dalam yaitu glivec® 100 mg 2-0-2.

## DISKUSI

Leukemia Mieloid kronik (LMK) merupakan kelainan keganasan mieloproliferatif (MPN) yang sering terjadi, disebabkan oleh translokasi resiprokal sehingga menghasilkan pembentukan cimerik onkogen yang disebut BCR/ABL, menyebabkan pembelahan tidak terkontrol dari sel mieloid.<sup>4</sup> Insidensi LMK bervariasi menurut usia, ras dan etnis serta lokasi geografis. Insiden tertinggi LMK terjadi pada usia 30-50 tahun yang berjalan lambat dan bertambah parah dengan bertambahnya usia.<sup>5</sup> Pasien dalam laporan kasus ini berusia 46 tahun.

Berdasarkan anamnesis, terdapat keluhan sakit pada perut sebelah kiri atas dengan diagnosis LMK fase kronis. Sekitar 30-50% pasien LMK asimtomatik dan penyakit ini didiagnosis berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemerik-

saan darah lengkap. Terdapat 3 fase LMK yaitu fase kronis, fase akselerasi dan fase blast. Pada LMK fase kronis terdapat tanda dan gejala umum yaitu anemia dan splenomegali, kelelahan, penurunan berat badan, malaise, serta rasa sakit pada kuadran kiri atas yang juga dikeluhkan pada pasien ini.<sup>6,13,14</sup>

Diagnosis leukemia ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis serta pemeriksaan penunjang yaitu pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan sebagai skrining awal, jika pasien diduga menderita leukemia. Pada skrining awal, leukopeni disertai anemia ditemukan pada leukemia kronis yang berkesesuaian dengan hasil pemeriksaan hematologi pasien dalam laporan kasus ini yaitu adanya penurunan hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit yang menunjukkan anemia.<sup>15</sup> Leukosit berperan dalam memfagosit patogen yang masuk ke dalam tubuh dan pada pasien ini, nilai leukosit di bawah normal yang menyebabkan menurunnya imunitas tu-

buh.<sup>9</sup>

Pemeriksaan ekstra oral mendapatkan konjungtiva pucat dan intraoral ditemukan mukosa palatum pucat. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya penurunan hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit yang menandakan adanya anemia yang diduga merupakan anemia defisiensi Fe.<sup>8,16</sup> Pada pasien LMK, dapat terjadi gangguan respon imun pasien meliputi anemia, gangguan respon imun humoral, dan gangguan integritas kulit dan mukosa.<sup>17,18</sup> Anemia defisiensi Fe merupakan anemia yang terjadi akibat kekurangan zat besi dalam darah, artinya konsentrasi hemoglobin dalam darah berkurang karena terganggunya pembentukan sel-sel darah merah akibat kurangnya kadar zat besi dalam darah<sup>19</sup>. Defisiensi Fe menimbulkan inflamasi dalam rongga mulut, menyebabkan terganggunya integritas mukosa mulut sehingga memudahkan terjadinya ulser. Manifestasi atau komplikasi oral leukemia dapat bersifat primer akibat infiltrasi langsung sel leukemia ke rongga mulut atau bersifat sekunder melalui mekanisme imunodefisiensi, anemia serta bersifat tersier melalui mielosupresif dan sitotoksitas immunosupresif akibat efek samping terapi kanker.<sup>10,20</sup> Umumnya pada leukemia ulserasi dalam rongga mulut disebabkan oleh neutropenia namun pada pasien ini neutrofil masih dalam batas normal tetapi ditemukan ulserasi oral pada palatum ar 17 yang disebabkan oleh anemia (hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin, eritrosit, dan hematokrit dibawah normal).<sup>15</sup>

Terapi LMK melibatkan kombinasi kemoterapi, radioterapi, transplantasi sumsum tulang, serta perawatan paliatif, tergantung dari sub-tipe leukemia. Terapi ini bertujuan untuk menurunkan jumlah sel-sel matur, memulihkan fungsi normal sumsum tulang, serta remisi penyakit.<sup>10,21,22</sup> Penatalaksanaan manifestasi

oral LMK bertujuan untuk peningkatan daya tahan tubuh, penyembuhan ulser, dan OHI (penyikatan gigi dan penggunaan fluor).<sup>9</sup>

Penatalaksanaan lesi oral pada pasien ini berupa kortikosteroid topikal (triamcinolone acetonide 0,1% in orabase), Surbex Z<sup>®</sup> dan Vaseline album yang menunjukkan perbaikan dalam 6 minggu perawatan. Kortikosteroid memainkan peran penting dalam pengobatan lesi oral ulseratif imunokompromis, tetapi bukti untuk kemanjuran kortikosteroid topikal sebagai obat lesi mukosa rongga mulut masih terbatas.<sup>23,24</sup> Pada kunjungan kedua lesi oral mengalami perbaikan namun tidak signifikan sehingga kami berikan antiinflamasi yang potensinya lebih tinggi untuk mengurangi rasa sakit dan mempercepat penyembuhan dalam bentuk salep racikan. Pasien diberikan multivitamin berupa surbex Z<sup>®</sup> yang mengandung vitamin B12 dan asam folat untuk menginduksi eritropoesis dan mendukung fungsi sistem imun sedangkan Zinc berfungsi dalam pertumbuhan epitel dan sebagai antiinflamasi.<sup>25,26,27</sup> Vaseline album diberikan untuk melembabkan bibir. Penatalaksanaan sistemik dan oral pada LMK melibatkan berbagai multidisiplin seperti onkologis, dan dokter gigi (drg umum di rumah sakit atau spesialis penyakit mulut), sehingga dapat bekerja sama dalam merawat komplikasi pada pasien.<sup>21</sup>

## KESIMPULAN

Diagnosis lesi oral terkait LMK dapat ditegaskan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Ulser oral pada pasien ini disebabkan oleh anemia defisiensi Fe.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Grigoropoulos N, Petter R, Van M, et al. Leukemia update. Part 1: diagnosis and management. *BMJ* 2013; 346: 1-6
2. Deliverska EG, Krasteva. Oral Signs Of Leukemia And Dental Management – literature data and case report. *J of IMAB* 2013; 19(4): 388-391.
3. Quixada A, Filho P, Filho T, Duarte F. Pancytopenia during tyrosine kinase inhibitor treatment – co-existence of chronic myeloid leukemia and visceral leishmaniasis: a case report. *J of Medic Case Reports* 2016; 10(207): 1-4.
4. Radivoyevitch T, Jankovic G, Tiu R, et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(1): 55–63.
5. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015; 94(2): S241–S247
6. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:548-56
7. Thielen N, Ossenkoppele G, Schuurhuis G, Jansen J. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukemia: towards a path to cure. *The Netherl J of Med*. 2011 Oct; 9(10): 430-440
8. Smith D, Burthem and Whetton. Molecular Pathogenesis of Chronic Myeloid Leukaemia. *Expert Reviews In Molecular Medicine*. 2003; 5(25): 1-27
9. Francisoni CF, Caldas RJ, Martins LJO, Cassia Maria Fischer Rubira CMF, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17 (3): 911-915.
10. Burke VP, Startzell JM. The Leukemias. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2008; 20: 597–608.
11. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *American society for nutritional sciences, Pennsylvania: State University; 2001. p. 4-5.*
12. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008; 112:4808-17.
13. Garcia G, Faderl S, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia: A review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98(3): 437-57.
14. Thompson PA, Kantarjian HM, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(10):1440-1454.
15. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: An Overview For Primary care. *Am Fam Physician* 2014; 89(9): 731-738.
16. Lim H-C, Kim C-S. Oral signs of acute leukemia for early detection. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 44: 293-299.
17. Sumathi, Shanthi B, Subha P, et al. Significance of Ferritin in Recurrent Oral Ulceration. *J of Clin and Diagnostic Research*. 2014; 8(3): 14-15.
18. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51 (Suppl 1): S42-S48.
19. Salma A. Iron Deficiency Anaemia: A Short Review. *J of Cancer Research and Immuno-Oncology. J Cancer Res Immunooncol* 2016; 2(1): 1-6.
20. Emidio T, Maeda Y, et al. Oral manifestation of leukemia and antineoplastic treatment- a literature review (part II). *Braz J Health* 2010; 1: 136-149.
21. Zimmermann C, Meurer MI, Grandó LJ, Del Moral JAG, da Silva Rath IB, Tavares SS. Dental Treatment in Patients with Leukemia. *Journal of Oncology* 2015, Article ID 571739, 14 pages.
22. Padmini C, Bai KY. Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematology* 2014, Article ID 895721, 11 pages.
23. Masthan KMK, Aravindha Babu N, Jha A, Elumalai M. Steroids application in oral disease. *Int J Pharma Bio Sci*. 2013; 4(2): 829-34.
24. Gupta M, Singh Pawar C, Gupta M. Topical corticosteroids: Application in Dentistry. *Orig Res Artic Santosh Univ J Heal Sci*. 2015; 1(2): 99-101.
25. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med*. 2013; 368(2): 149-60.
26. Kelkitli E, Ozturk N, Aslan NA, et al. Serum zinc levels in patient with iron deficiency anemia. *Ann Hematol*. 2016 March; 1-6.
27. Fatima T, Rahim A, Lin Chai, et al. Zinc: A precious trace element for oral health care?. *Review Article*. 2016; 66(8): 1019-1023.