

Laporan Kasus

Leukemia Sel Plasma Primer

Primary Plasma Cell Leukemia

Dian Sukma H, Budiman

Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Leukemia sel plasma merupakan penyakit yang langka, hanya sekitar 2-4% dari *plasma cell dyscrasia*. Manifestasi klinis leukemia sel plasma primer lebih agresif dibandingkan dengan mieloma multipel. Artikel melaporkan kasus pasien laki-laki berumur 59 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan badan lemah dan nyeri pada kedua kaki sejak sebulan yang lalu dan memberat seminggu terakhir. Pasien juga mengeluhkan nyeri punggung, mual, penurunan nafsu makan, dan penurunan berat badan. Pemeriksaan fisik menunjukkan penurunan respon motorik pada ekstremitas bawah. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia normokrom normositik, leukositosis dengan 60% sel plasma, trombositopenia, hipoglobulinemia, azotemia, hiperkalsemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipogamaglobulinemia pada elektroforesis protein, dan 50% sel plasma pada aspirasi sumsum tulang. *Bone survey* menunjukkan proses metastasis pada tulang. Diagnosis leukemia sel plasma primer ditegakkan oleh adanya lebih dari 20% sel plasma atau jumlah absolut sel plasma lebih dari $2 \times 10^9/l$ pada darah tepi, tidak ada riwayat mieloma multipel, dan gambaran klinis yang agresif.

Kata Kunci: Leukemia sel plasma, mieloma multipel, sel plasma

ABSTRACT

Plasma Cell Leukemia (PCL) is a rare disease, just between 2-4% of plasma cell dyscrasia. The clinical presentation of primary PCL is more aggressive than that of multiple myeloma. This article reported a case of a 50 year old male who came to the emergency unit with complaint of general weakness and pain in his legs since a month before admission and worsen on the last week. He also complained about nausea, decreased appetite, and weight loss. Physical examination showed anemia and decreasing motoric responses at lower extremities. Laboratory examination showed normochromic normocytic anemia, leukocytosis with 60% plasma cell, thrombocytopenia, hypoglobulinemia, azotemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hyponatremia, hypogammaglobulinemia on protein electrophoresis, and 50% plasma cell in bone marrow aspirate. Bone survey showed metastatic process of the bone. Primary plasma cell leukemia diagnosis was established by more than 20% circulating plasma cells or an absolute number greater than $2 \times 10^9/l$ plasma cells in peripheral blood, no history of multiple myeloma, and aggressive clinical manifestations.

Keywords: Multiple myeloma, plasma cell, plasma cell leukemia

Korespondensi: Dian Sukma H. Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Jl. Veteran Malang Jawa Timur Tel. (0341) 569117 Email: ds.hanggara@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.17>

PENDAHULUAN

Leukemia sel plasma (LSP) adalah salah satu bentuk yang jarang dan paling agresif dari kelompok *plasma cell dyscrasia*. Diagnosis ditegakkan dengan adanya lebih dari 20% sel plasma di darah tepi dan jumlah absolut sel plasma lebih dari $2 \times 10^9/L$. Insiden leukemia sel plasma di dunia berkisar antara 2-4% pasien mieloma multipel (MM). Leukemia sel plasma bisa primer, dengan tidak adanya riwayat MM sebelumnya, dan sekunder jika terjadi perubahan ke arah leukemia pada pasien dengan riwayat MM (1,2). Sebagian besar kasus leukemia adalah leukemia sel plasma primer (LSPp) sekitar 60-70% kejadian, sedangkan sisanya merupakan leukemia sel plasma sekunder (LSPs). Data terbaru menunjukkan peningkatan kejadian leukemia sel plasma sekunder dengan jumlah sekitar 50% kasus leukemia sel plasma (2,3).

Sebagian besar pasien leukemia sel plasma berumur antara 52-65 tahun, lebih muda 10 tahun dari umur pasien MM secara umum, yaitu 65-70 tahun. Leukemia sel plasma menunjukkan manifestasi klinis yang lebih agresif, dengan gejala yang disebabkan oleh anemia, hiperkalsemia, dan perdarahan akibat trombositopenia. Pada pemeriksaan fisik didapatkan hepatomegali, splenomegali, pembesaran kelenjar getah bening, efusi pleura, defisit neurologis, pucat, ptekieae, dan plasmositoma jaringan lunak ekstramedular. Kejadian lesi tulang litik juga lebih jarang ditemukan pada LSP dibandingkan dengan pasien MM (1,2,3). Sel plasma yang ditemukan memiliki bentuk morfologi yang dapat diidentifikasi dengan mudah pada pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang, dengan CD38 dan CD138 sebagai petanda permukaan sel plasma (4).

Tulisan ini melaporkan kasus leukemia sel plasma primer pada seorang laki-laki usia 50 tahun dengan proliferasi sel plasma pada darah tepi dan sumsum tulang.

KASUS

Seorang laki-laki umur 50 tahun datang ke IGD Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang pada tanggal 11 April 2014 dengan keluhan lemah pada kedua tungkainya sejak satu bulan sebelum ke rumah sakit dan semakin memberat sejak satu minggu terakhir. Empat bulan sebelumnya pasien mengeluh nyeri punggung dan telah mendapatkan pengobatan per-oral, tetapi pasien lupa nama obatnya. Pasien juga mengeluh mual dan penurunan nafsu makan sejak empat bulan terakhir. Berat badan pasien turun sekitar 5kg dalam tiga bulan terakhir. Satu bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien telah datang ke IGD RSSA dengan keluhan yang sama, tetapi menurut keluarganya dipulangkan oleh dokter yang merawat karena dianggap tidak perlu mendapatkan pengobatan lebih lanjut.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita tampak sakit sedang, tekanan darah 90/60 mmHg, frekuensi nadi 84 kali/menit, frekuensi napas 20 kali/menit, dan suhu badan $36,5^{\circ}C$. Pada pemeriksaan kepala didapatkan konjungtiva anemis, sklera tidak ikterik, dan tekanan vena jugularis R+3 cmH₂O. Pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Pemeriksaan abdomen dalam batas normal, tidak ditemukan hepatomegali dan splenomegali. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan penurunan respon motorik pada kedua tungkai bawah dengan respon sensoris normal.

Hasil pemeriksaan darah lengkap tanggal (Tabel 1) menunjukkan pasien anemia normokrom normositik, leukositosis, trombositopenia, dan pada hitung jenis leukosit sebagian besar terdiri atas sel plasma. Diagnosis leukemia sel plasma ditegakkan dari jumlah sel plasma lebih dari 20% pada darah tepi dan jumlah absolut sel plasma lebih dari $2 \times 10^9/L$. Pasien dengan LSPp ditemukan manifestasi anemia dan trombositopenia yang lebih agresif.

Tabel 1. Pemeriksaan darah lengkap

Darah Lengkap	Nilai	Nilai Rujukan
Hemoglobin	7,6 g/dL	11,4 - 15,1 g/dL
Eritrosit	$2,2 \times 10^3/\mu L$	$4,0 - 5,5 \times 10^3/\mu L$
Lekosit	$15,47 \times 10^3/\mu L$	$4,7 - 11,3 \times 10^3/\mu L$
Hematokrit	21,8%	38,0 - 42,0%
Trombosit	$45 \times 10^3/\mu L$	$142 - 424 \times 10^3/\mu L$
MCV	99,1 fL	80,0 - 93,0 fL
MCH	34,5 pg	27,0 - 31,0 pg
RDW	12,6%	11,5 - 14,5%
Hitung jenis leukosit:		
Eosinofil		
Basofil	2	1 - 3%
Stab	-	0 - 1%
Segmen	-	2 - 6%
Limfosit	25	50 - 70%
Monosit	11	20 - 40%
Lain-lain:	2	2 - 8%
Sel plasma	60	-

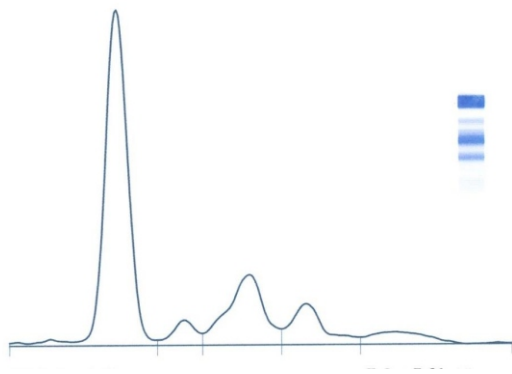
Hasil pemeriksaan kimia darah (Tabel 2) menunjukkan pasien azotemia, hiponatremia, hiperkalsemia, hiperfosfatemia. Azotemia terjadi akibat efek toksik dari monoklonal light chain terhadap tubulus dan glomerulus, dan hiperkalsemia disebabkan oleh peningkatan resorpsi tulang. Hiperkalsemia juga dapat memperberat gangguan ginjal.

Tabel 2. Pemeriksaan kimia darah

Kimia Darah	Nilai	Nilai Rujukan
GDA	82 mg/dL	< 200 mg/dL
AST	21 mU/dL	0 - 32 mU/dL
ALT	53 mU/dL	0 - 33 mU/dL
LDH	247 U/L	240 - 480 U/L
Total Protein	6,06 g/dL	6,7-8,7 g/dL
Albumin	3,85 g/dL	3,5-5,5 g/dL
Globulin	2,21 g/dL	2,5-3,5 g/dL
Ureum	119,1 mg/dL	20 - 40 mg/dL
Kreatinin	3,31 mg/dL	< 1,2 mg/dL
Natrium	126 mmol/L	136-145 mmol/L
Kalium	3,93 mmol/L	3,5-5 mmol/L
Klorida	101 mmol/L	98-106 mmol/L
Kalsium	15,6 mg/dL	7,6-11 mg/dL
		2,7-4,5 mg/dL

Gambaran elektroforesis protein menunjukkan hipogamaglobulinemia tanpa adanya *M-spike*. Gambaran ini menunjukkan ketidakmampuan sel plasma dalam mengekskresi immunoglobulin, kemampuan sintesis immunoglobulin rendah, peningkatan degradasi

intraseluler, atau degradasi imunoglobulin abnormal yang cepat.



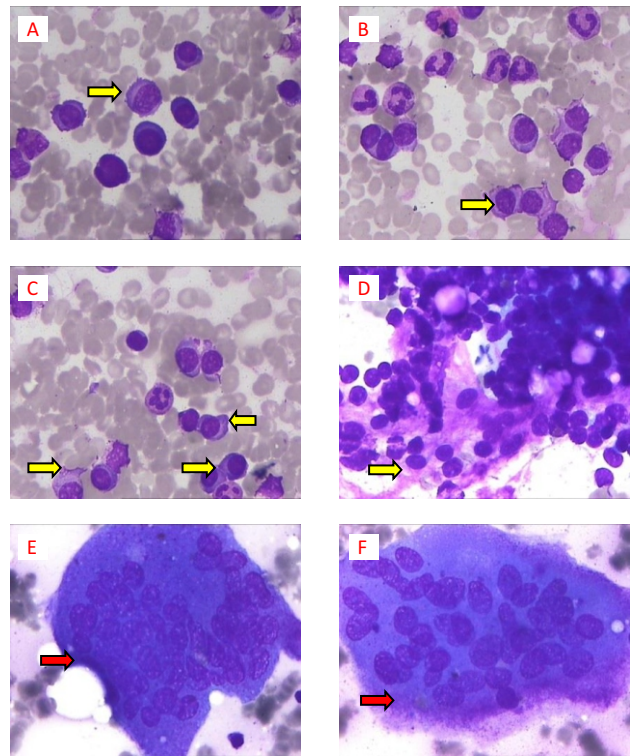
Gambar 1. Gambaran elektroforesis protein

Hasil pemeriksaan *bone survey* menunjukkan lesi litik destruktif, gambaran “*mouth eaten*” dengan zona transisional yang luas, pada tulang *humerus* kiri, tulang *scapulae* kiri, tulang *costae*, tulang *trochanter minor*, dan tulang *femur* kanan. Tampak fraktur kompresi pada tulang *vertebrae torakalis XII* dan *lumbalis II* yang menunjukkan adanya proses metastasis pada tulang. Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang (Tabel 3) menunjukkan gambaran selularitas normoseluler disertai dengan penurunan aktifitas eritropoiesis dan megakariopoiesis (Gambar 2). Dari aspirasi sumsum tulang juga didapatkan peningkatan aktifitas sel osteoklas. Gambaran hapusan darah tepi dan sumsum tulang tersebut menunjukkan suatu leukemia sel plasma.

Tabel 3. Pemeriksaan sumsum tulang

Darah Tepi	
Hb	6,7 g/dL
RBC	2,03 x10 ³ /μL
MCV	100,5 fL
MCH	33,0 pg
RDW	13,2 %
Leukosit	10,40x10 ³ /μL
Trombosit	44x10 ³ /μL
Hitung Jenis	-/-/26/6/-, sel plasma 68%
Evaluasi apusan:	
Eritrosit	: normokrom normositik
Leukosit	: kesan jumlah normal, sel plasma 68%
Trombosit	: kesan jumlah turun
Sumsum Tulang	
Selularitas	: normoseluler
Rasio M:E	: 4:1
Sistem eritropoiesis	: aktivitas turun
Sistem granulopoietik	: aktivitas baik
Sistem megakariopoietik	: aktivitas turun
Lain-lain	: terdapat infiltrasi sel plasma dengan gambaran <i>flame cell</i> sebanyak + 50%
Kesimpulan BMA: dari gambaran darah tepi dan sumsum tulang menunjukkan suatu Leukemia Sel Plasma.	

Keterangan: Pada pemeriksaan ditemukan sel plasma pada darah tepi sejumlah 68% dan pada sumsum tulang sejumlah 50%. Gambaran pada sumsum tulang LSPp serupa dengan pasien MM, yaitu ditemukannya sel plasma lebih dari 30%. Hal ini memperkuat adanya *plasma cell dyscrasia* pada pasien.



Gambar 2. Gambaran darah tepi (A dan B) dan sumsum tulang (C, D, E, dan F)

Keterangan gambar: A. B. C. dan D sel plasma dengan gambaran *flame cell* (anak panah kuning) E dan F. peningkatan sel osteoklas dengan inti yang sangat banyak (anak panah merah). Peningkatan sel osteoklas menunjukkan adanya peningkatan aktivitas resorpsi yang menginduksi terjadinya lesi litik tulang (pengecatan Wright, pembesaran obyektif 100x, mikroskop cahaya).

DISKUSI

Leukemia sel plasma merupakan keganasan sel plasma yang jarang dan paling agresif walaupun dengan pengobatan kemoterapi dosis tinggi, transplantasi sumsum tulang, dan agen terapi terbaru. Median umur pasien LSPp berkisar antara 52-65 tahun lebih muda 10 tahun dibandingkan dengan LSPs yang berkisar antara 65-70 tahun (3,5). Manifestasi klinis yang biasa ditemukan pada pasien dengan LSPp dan LSPs diantaranya anemia, sitopenia, infeksi bakteri berulang, dan gangguan ginjal. Hepatosplenomegali dan limfadenopati lebih sering ditemukan pada LSPp daripada LSPs, sedangkan prevalensi lesi litik tulang sedikit lebih banyak ditemukan pada LSPs yang merupakan fase akhir dari MM (6,7).

Kasus ini merupakan kasus leukemia sel plasma pertama yang ditemukan di RSUD Saiful Anwar Malang. Pada kasus ini ditemukan anemia normokrom normositik, leukositosis dengan infiltrasi sel plasma pada darah tepi dan sumsum tulang, trombositopenia, azotemia, hiperkalsemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, dan hipogammaglobulinemia. Penurunan respon motorik pada kedua ekstremitas inferior terjadi karena adanya fraktur kompresi pada tulang *vertebrae torakalis XII* dan *lumbalis II*.

Diagnosis leukemia sel plasma berdasarkan konsensus *International Myeloma Working Group* ditegakkan dengan ditemukannya sel plasma pada darah tepi lebih dari 20% dan/atau jumlah absolut lebih dari 2x10⁹/L. Pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan infiltrasi sel plasma yang

masif yang menyebabkan turunnya aktivitas sumsum tulang dengan insiden anemia dan trombositopenia yang lebih tinggi (1). Temuan pada aspirasi dan biopsi sumsum tulang serupa dengan pasien MM tanpa LSP dan menunjukkan peningkatan sel plasma monoklonal. Pola infiltrasi pada sumsum tulang biasanya menyebar dan infiltrasi ini dapat mengganggu proses hematopoiesis normal (3).

Untuk membedakan LSPp dengan LSPs, diperlukan adanya riwayat diagnosis MM sebelumnya. Pasien dapat didiagnosis LSPs jika sebelumnya telah terdiagnosis MM dan ditemukan sel plasma lebih dari 20% pada darah tepi, sedangkan pasien tanpa riwayat diagnosis MM bisa dimasukkan ke LSPp. Manifestasi klinis LSPp lebih agresif dibandingkan LSPs dengan frekuensi anemia, trombositopenia, hiperkalsemia, gangguan ginjal, dan aktivitas proliferasi sel plasma yang tinggi. Pada pemeriksaan *immunophenotyping*, sel plasma pada pasien LSPp memiliki ekspresi antigen yang hampir sama dengan pasien MM. Sebaliknya, ekspresi CD20 (lebih tinggi), CD56 (lebih rendah), CD117 (lebih rendah), dan HLA-DR (lebih rendah) mungkin bermanfaat untuk membedakan LSP dengan MM dan tindak lanjutnya. Peningkatan ekspresi CD28 lebih sering ditemukan pada LSPs daripada LSPp (8,9,10).

Pada kasus ini diagnosis leukemia sel plasma ditegakkan dengan ditemukannya sel plasma pada darah tepi lebih dari 60% sesuai dengan kriteria diagnosis dari *International Myeloma Working Group*. Morfologi sel plasma yang didapatkan sebagian besar merupakan sel plasma matur dengan sel berbentuk oval dan sitoplasma yang basofilik. Inti berbentuk bulat, terletak eksentrik, dan kromatin yang tersusun sedemikian rupa membentuk gambaran "roda pedati" (Gambar 2A dan B). Temuan dari aspirasi sumsum tulang juga konsisten dengan temuan pada darah tepi, yaitu didapatkan sel plasma lebih dari 50% (Gambar 2C dan D).

Dari riwayat penyakit, keluhan baru dirasakan pasien sekitar 4 bulan sebelum terdiagnosis dan sebelumnya belum pernah didiagnosis MM. Gambaran klinis pada pasien tergolong agresif karena ditemukan anemia, trombositopenia, dan hiperkalsemia, serta azotemia yang menunjukkan adanya gangguan ginjal. Berdasarkan data tersebut, pasien dapat digolongkan ke dalam leukemia sel

plasma primer. Untuk memastikan klasifikasinya dapat dilakukan pemeriksaan *immunophenotyping*.

Penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan adanya azotemia pada pasien ini dapat disebabkan oleh efek toksik monoklonal *light chain* terhadap struktur jaringan ginjal, terutama tubulus dan glomerulus (11). Hiperkalsemia pada pasien ini disebabkan oleh peningkatan terjadinya resorpsi tulang osteoklastik yang ditandai oleh adanya kerusakan tulang litik yang luas. Hiperkalsemia yang berat ini juga dapat berperan sebagai salah satu pemicu terjadinya kerusakan ginjal (12,13). Tidak adanya protein monoklonal pada serum pasien ini dapat disebabkan oleh ketidakmampuan mengekskresi immunoglobulin, kemampuan sintesis immunoglobulin rendah, peningkatan degradasi intraseluler, atau degradasi immunoglobulin abnormal yang cepat (14).

Pada pemeriksaan sumsum tulang pada pasien ini juga banyak ditemukan sel osteoklas dengan inti yang sangat banyak, menunjukkan adanya peningkatan aktivitas osteoklas dan osteoklastogenesis. Hal ini selaras dengan ditemukannya lesi litik pada pemeriksaan *bone survey* di beberapa tulang. Pasien mieloma multipel dengan infiltrasi sel plasma yang tinggi atau penyakit aktif, ditandai dengan jumlah osteoblast yang rendah, penurunan pembentukan tulang, dan peningkatan aktivitas osteoklas. Peningkatan aktivitas osteoklas terutama disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem osteoprotegerin (OPG)/RANKL, yaitu terjadi peningkatan RANKL yang berperan dalam diferensiasi dan aktivasi osteoklas dan penurunan OPG sebagai antagonis dari RANKL (15,16).

Tingkat ketahanan hidup dari pasien LSPp tergolong rendah, hanya berkisar 6,8-12,6 bulan, dengan tingkat ketahanan hidup dalam 5 tahun hanya 10% sejak diagnosis. Penyebab rendahnya tingkat ketahanan hidup ini karena gambaran klinisnya yang agresif dengan komplikasi berat yang menyebabkan kematian dan belum adanya terapi yang efektif untuk leukemia sel plasma. Pengobatan leukemia sel plasma menurut konsensus *International Myeloma Working Group* saat ini adalah kemoterapi intensif dengan bahan alkilasi atau antrasiklin seperti *hyperCVAD* atau regimen PACE dan kombinasi bortezomid. Pada pasien usia dibawah 50 tahun dapat dilakukan transplantasi alogenetik mieloblatif (1,2).

DAFTAR PUSTAKA

1. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, *et al.* *Plasma Cell Leukemia: Consensus Statement on Diagnostic Requirements, Response Criteria and Treatment Recommendations by the International Myeloma Working Group*. *Leukemia*. 2013; 27(4): 780-791
2. Dispenzieri A, Lacy MQ, and Greipp PR. *Multiple Myeloma*. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, *et al* (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition*. Philadelphia-USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2009: 2414-2415.
3. Albarracín F and Fonseca R. *Plasma Cell Leukemia*. *Blood Reviews*. 2011; 25(3): 107-112.
4. Chokshi MH, Baji SN, and Gandhi AS. *Plasma Cell Leukemia: A Comprehensive Analysis of Clinical & Pathological Features of 7 Cases*. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2014; 3(1): 6-9.
5. Lebovic D, Zhang L, Alsina M, *et al.* *Clinical Outcomes of Patients with Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Therapies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Strategies: A Single Institution Experience*. *Clinical Lymphoma, Myeloma, and Leukemia*. 2011; 11(6): 507-511.
6. Fonseca D, Ahmed F, Murthy S, and Rajappa S. *Plasma Cell Leukemia, Case Report*. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2012; 3(3): 476-481.
7. van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, and Richardson PG. *How I Treat Plasma Cell Leukemia*. *Blood*. 2012; 120(12): 2376-2389.
8. Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogód R, and Kruk B. *Flow Cytometric Immunophenotypic Characteristics*

- of 36 Cases of Plasma Cell Leukemia. *Leukemia Research*. 2011; 35(2): 169-176.
9. Johnson MR, Del Carpio-Jayo D, Lin P, et al. *Primary Plasma Cell Leukemia: Morphologic, Immunophenotypic, and Cytogenetic Features of 4 Cases Treated with Chemotherapy and Stem Cell Transplantation*. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2006; 10(5): 263–268.
 10. Kumar S, Kimlinger T, and Morice W. *Immunophenotyping in Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders*. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2010; 23(3): 433–451.
 11. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J and Ludwig H. *Pathogenesis and Treatment of Renal Failure in Multiple Myeloma*. *Leukemia*. 2008; 22(8): 1485–1493.
 12. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, and Richardson PG. *Kidney Disease and Multiple Myeloma*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 8(11): 2007-2017.
 13. Oyajobi BO. *Multiple Myeloma/Hypercalcemia: Review*. *Arthritis Research & Therapy*. 2007; 9(Suppl 1): S4.
 14. Dadu T, Rangan A, Handoo A, and Bhargava M. *Primary Non-Secretory Plasma Cell Leukemia with Atypical Morphology-A Case Report*. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2009; 25(2): 81–83
 15. Giuliani N, Colla S, and Rizzoli V. *Update on the Pathogenesis of Osteolysis in Multiple Myeloma Patients*. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. 2004; 75(3): 143-152.
 16. Giuliani N, Rizzoli V, and Roodman GD. *Multiple Myeloma Bone Disease: Pathophysiology of Osteoblast Inhibition*. *Blood*. 2006; 108(13): 3992-3996.