

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih, dr., Sp.PK(K), DSc
Prof. Chatar, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Dr. Adi Prijana, dr., Sp.PK(K),
Budiman, dr., Sp.PK(K), Dr. Kusworini Handono Kalim, dr., Mkes, Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Dr. Rustadi Sosrosumihardjo, dr., DMM, MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK, Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK, Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Yuli Soemarsono, dr., Sp.PK, Brigitte Rina Aninda Sidharta, dr., Sp.PK, Tjokorde Gde Oka, dr., Sp.PK,
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Asisten Penyunting (Assistants to the Editors)

Dr. Harsono Notopoero, dr., Sp.PK(K), Yolanda, dr., Sp.PK(K),
Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr., MS, Sp.PK(K), Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK,
Endang Retnowati, dr., MS, Sp.PK, Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK

Pelaksana Tata Usaha

Leonita Aniwati, dr., Sp.PK, Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSU Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
Email: pdspatklin_sby @telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, Email: pdspatklin_sby @telkom.net.

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Pemeriksaan CD4 Hubungannya dengan Stadium Penyakit HIV Penderita (<i>Cd4 Examination and its Correlation with HIV Diseases Stadium of Patients</i>) Adi K. Aman, Tonny, Rachmad	93-96
Profil Asam Laktat Penderita Diabetes Mellitus Terkendali (Kontrol) dan Tidak Terkendali (Kontrol) (<i>Lactic Acid Profile in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus Patients</i>) Laily Indrayanti, Harjo Mulyono	97-101
Petanda Kebahayaan (Risiko) Penyakit Jantung Koroner Terkait LDL (<i>LDL related Risk Markers for Coronary Heart Disease</i>) Adi Priyana	102-105
Uji Sensitivitas dan Spesifitas Troponin I dan Troponin T sebagai Penanda Biokimia Jantung untuk Menegakkan Diagnosis Acute Myocardial Infarction (AMI) (<i>Evaluation of Sensitivity and Specificity of Troponin I and Troponin T as Cardiac Biochemical Markers in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarctions (AMI)</i>) Friska O, Tristina N, Suraya N	106-108
Uji Cepat (<i>Rapid Test</i>) Antibodi IgM terhadap <i>Salmonella typhi</i> Demam Tifoid (<i>Rapid Test for IgM Antibodies Salmonella typhi of Typhoid Fever</i>) Rini Riyanti, Prihatini, Siti Rochmatoen	109-111
TELAAH PUSTAKA	
Menahan atau Menekan Kekebalan (Imunosupresi) untuk Pencangkokan Ginjal (Bagian II) (<i>The Immunosupression of Renal Transplantation</i>) (Part II) Suprapto Ma'at	112-122
LAPORAN KASUS	
Sel Plasma Leukemia Hubungan dengan Mielofibrosis (<i>The Corelation Between Leukemia Plasma Cell and Myelofibrosis</i>) Sri Sulistiandari, Budiman	123-126
MENGENAL PRODUK BARU	
Penemuan (Deteksi) Antibodi untuk Antigen Tuberkulosis Menggunakan Metode Imunokromatografi di Penderita Tuberkulosis Paru (<i>Evaluation of Immunochromatography Method for Detection of Antibody to Tuberculosis Antigen in Lung Tuberculosis Patients</i>) Kadek Mulyantari, Aryati, M.Y. Probohoesodo	127-130
MANAJEMEN LABORATORIUM	
Membangun Sendiri Sistem Informasi Laboratorium (<i>Laboratory Information System Self Building</i>) Yogi Sucayyo, Supri, Prihatini	131-133
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	134-136

LAPORAN KASUS

SEL PLASMA LEUKEMIA HUBUNGAN DENGAN MIELOFIBROSIS

(*The Correlation Between Leukemia Plasma Cell and Myelofibrosis*)

Sri Sulistiandari*, Budiman*

ABSTRACT

Plasma cell leukemia (PCL) is a variant form of myeloma which contain more than >20% plasma cells and an absolute plasma cell content $\geq 2.000/\text{mm}^3$ in peripheral blood. PCL is a rare disorder, while PCL with myelofibrosis is even more rare disorder. The correlation between plasma cell leukemia and myelofibrosis is unclear. A 59-years-old woman referred to our hospital with general weakness and severe anemia. Physical examination: looks pale, anaemic of conjunctiva, hepatosplenomegaly. The laboratory findings are Hb 4.1 gr/dL, MCV 81 fl, MCH 26.7 pg, leucocytes $22.500/\text{mm}^3$, thrombocytes $26.000/\text{mm}^3$, reticulocytes 1.8%. The peripheral blood showed leucoerythroblastic morphology with teardrop cells and 32% plasma cells. Bone marrow aspiration revealed massive plasma cell infiltrations (90%). Protein electrophoresis showed hypogammaglobulinemia. There is no evidence of osteolitic bone lesion on radiological examination. Clinical and laboratory finding above support the diagnosis of Primary Plasma Cell Leukaemia that may lead to myelofibrosis as a complication. Bone marrow biopsy is required to confirm diagnosis of myelofibrosis.

Key words: Plasma cell leukemia, myelofibrosis

PENDAHULUAN

Leukemia sel plasma (LSP) adalah salah satu bentuk ragam (varian) mieloma yang didapatkan di darah tepi $> 20\%$ sel plasma dan jumlah sel plasma mutlak (absolut) $\geq 2.000/\text{mm}^3$. LSP merupakan bentuk sel plasma yang jarang dan kejadiannya (insiden) kira-kira 2–4% jumlah *plasma cell dyscrasia*. Kejadian (insiden) LSP banyak didapatkan di penderita yang berusia di atas 40 tahun, dan didapatkan sedikit lebih tinggi di pria dibandingkan dengan wanita. LSP digolongkan sel plasma pratama (primer) bila terdiagnosis pada tahap (fase) leukemik, dan digolongkan sekunder bila terjadi perubahan bentuk (transformasi) leukemik mieloma berganda (multipel) yang sudah terdiagnosis sebelumnya. Sekitar 60 sampai 70% jumlah penderita LSP adalah LSP pratama (primer), yang usianya lebih muda daripada penderita LSP menengah sekunder.^{1–3}

Penampakan bentuk (fenotip) sel plasma LSP berbeda dengan sel plasma mieloma. Sel plasma LSP lebih sering menunjukkan (ekspresikan) antigen CD 20 (50%) dari pada sel plasma di mieloma (17%), dan lebih sedikit menunjukkan (ekspresikan) antigen CD 56, yaitu CD 56 ini banyak ditunjukkan (diekspresikan) oleh sel plasma mieloma. Adanya CD 56 berperan dalam proses melekatkan sel plasma dalam anyaman dasar (stroma) sumsum tulang dan meramalkan penyakit (memprognosis) yang

lebih buruk. Sel plasma LSP sekunder lebih banyak menunjukkan (ekspresi) CD 28 dibandingkan dengan sel plasma LSP pratama (primer). Sel plasma LSP memiliki kemampuan meria (proliferasi) lebih tinggi dengan gambaran kariotip dan kelainan kromosom yang lebih rumit (kompleks) dibandingkan dengan mieloma. Asal pidantik (klon) sel plasma belum jelas, adanya antigen permukaan hematopoietik ganda (*multiple hematopoietic surface antigen*) di sel plasma menunjukkan bahwa sel tersebut berasal dari sel induk hematopoietik pluripoten.^{2,3}

Gambaran klinis penderita LSP pratama berbeda dengan penderita mieloma. LSP pratama lebih berat dan lebih banyak didapatkan hematopoisis ekstramedular, anemia, trombositopenia, hiperkalsemia, gangguan ginjal, dan peningkatan serum LDH. Namun, di LSP didapatkan gambaran osteolitik dan kadar protein monoklon serum lebih sedikit dibandingkan dengan di mieloma berganda (multipel).^{2,3}

Secara umum peramalan penyakit (prognosis) LSP adalah buruk. Perjalanan penyakit ini biasanya memberat (progresif) dan usia harapan hidup hanya beberapa bulan. Pada LSP pratama (primer) usia harapan hidup lebih panjang dari pada LSP sekunder dan menunjukkan tanggapan (respon) terhadap pengobatan (terapi) melphalan dan prednison. LSP menengah jarang menanggapi (merespon) terhadap

* Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar Malang, email: pk_rssmalang@yahoo.com

pengobatan karena penderita sudah pernah diobati ankitilating sebelumnya, sehingga menyebabkan rentan (resisten) terhadap pengobatan.^{1,2}

Mielofibrosis merupakan tempat terjadi kelainan perapan (proliferasi) sel fibroblas maligna yang merembihkan (sekresi) kolagen dan ditimbun dalam ruang ekstrasel sumsum tulang, disertai adanya hematopoisis ekstramedula. Kelainan ini dapat digolongkan menjadi mielofibrosis primaria mielofibrosis idiopatik (*idiopathic myelofibrosis*) karena kelainan sel induk hematopoietik, dan mielofibrosis sekunder. Mielofibrosis sekunder terjadi karena terdapat penyakit yang mendasarinya. Beberapa kelainan atau penyakit yang dapat menggambarkan mielofibrosis antara lain kelainan mieloproliferatif menahun (kronik), mielosklerosis akut, AML-M7, ALL, MDS dengan fibrosis, sel leukemia berambut (*hairy cell leukemia*), mieloma, karsinoma, dan beberapa kelainan non neoplastik.^{4,5}

Kejadian (insiden) mielofibrosis tergolong rendah. Salah satu peneliti menyebutkan angka kejadian mielofibrosis terdapat 0,5 kasus/100.000 populasi. Mielofibrosis dapat terjadi di semua kelompok usia, tetapi angka kejadiannya meningkat pada usia di atas 50 tahun.^{4,6}

Mielofibrosis terjadi bila bahan (materi) genetik SIH unipoten mengalami perubahan bentuk atau perpindahan tempat (mutasi), dan penyebabnya belum diketahui pasti. Di sumsum tulang terjadi peningkatan reaksi di anyaman dasar (stroma) meliputi fibrosis kolagen, neoangiogenesis, dan osteosklerosis. Reaksi anyaman dasar (stroma) ini merupakan proses yang ditengahi (mediasi) oleh sitokin yang bersifat fibrogenik dan angiogenik. Sitokin ini dirembihkan (sekresi) secara abnormal oleh pidantik (klon) megakariosit dan monosit.⁴

Perjalanan penyakit mielofibrosis biasanya lambat dan gejala klinisnya beragam (varian). Pada stadium awal dapat tanpa gejala, dan seiring dengan peningkatan kerusakan sel darah akan timbul gejala. Tanda dan gejala yang mungkin timbul antara lain: rasa lemah, sukar bernapas, pucat, mudah berdarah, pembesaran hati (hepatomegali) dan limpa (splenomegali), mudah terjangkiti (infeksi), dan dapat terjadi nyeri tulang.^{4,5}

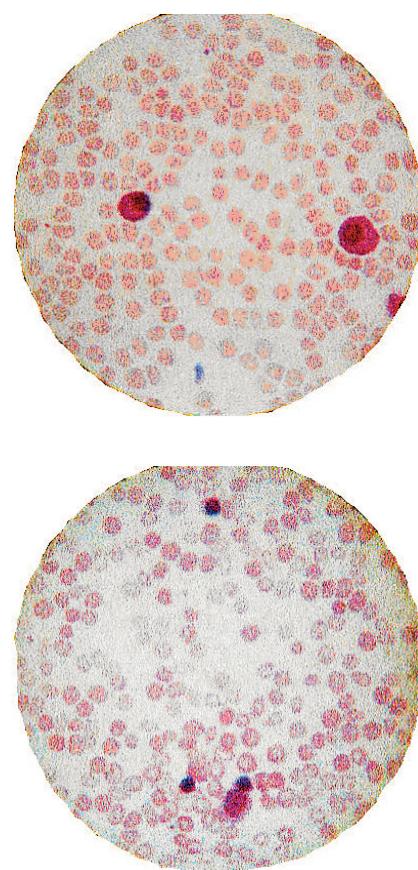
Diagnosis mielofibrosis didasari gambaran leukoeritroblastik dalam darah tepi dengan eritrosit berbentuk tetes air mata (*tear drop*) dan penyedotan (aspirasi) sumsum tulang biasanya sada kering (*dry tap*). Biopsi sumsum tulang diperlukan untuk mendapatkan gambaran fibrosis kolagen dan untuk menyingkirkan penyebab mielofibrosis menengah (sekunder).⁴

Dalam laporan kasus ini akan dibahas kasus seorang penderita yang jarang terdapat yaitu dengan leukemia sel plasma yang juga didapatkan gambaran mielofibrosis.

POKOK PERHATIAN KASUS

Seorang perempuan berusia 59 tahun dengan keluhan utama lemah badan dan anemia berat dirujuk ke RS. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum lemah, tampak pucat, kesadaran sadar (kompos mentis), tanda vital dalam batas normal, selaput mata (konjungtiva) anemis, pembesaran hati (hepatomegali) tiga (3) jari di bawah lengkung tulang rusuk (arcus costa), dan pembesaran limpa (splenomegali).

Hasil pemeriksaan laboratorik didapatkan kadar Hb 4,1 g/dL, MCV 81 fL, MCH 26,7 pg, jumlah leukosit 22.500/mm³, jumlah trombosit 26.000/mm³, hitung retikulosit 1,8%. Hitung jenis eosinofil 1%, basofil 1%, stab 10%, segmen 19%, limfosit 16%, monosit 4%, mieloblas 1%, promielosit 5%, mielosit 8%, metamielosit 3%, dan sel plasma 32%. Di hapusan darah tepi juga didapatkan normoblast sebanyak 10/100 leukosit. Gambaran eritrosit normokrom anisopoikilositosis dengan beberapa tetes air mata (*tear drop*). Kesan jumlah leukosit meningkat dengan adanya prazat (precursor) granulosit (mieloblas, promielosit, mielosit, metamielosit). Kesan jumlah trombosit menurun. (Gambar 1)

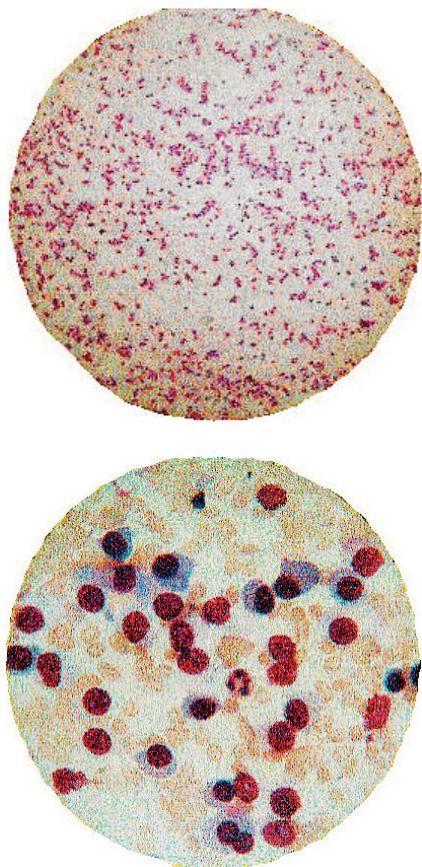


Gambar 1. Gambaran lekoeritroblastik, tetes air mata (*tear drop*), dan sel plasma di darah tepi (pembesaran sebenarnya/Objective 100×)

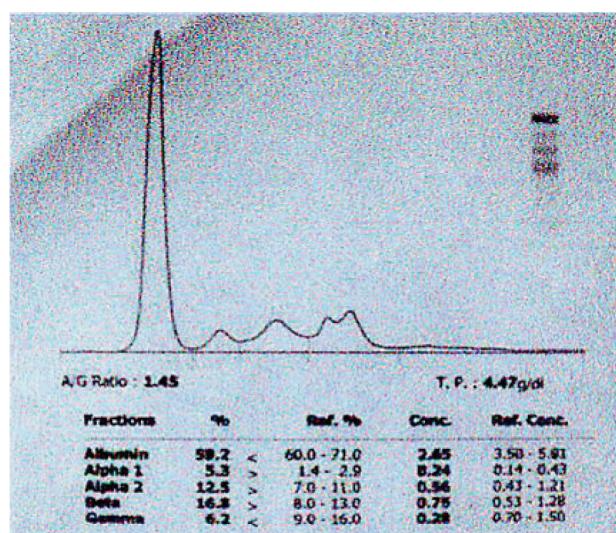
Dari aspirasi sumsum tulang tidak didapatkan acuan (matriks) sumsum tulang sehingga pengselan (selularitas) dan kegiatan (aktifitas) ketiga sistem hematopoitik sulit dinilai (evaluasi). Meskipun tidak didapatkan acuan, ternyata tampak susunan (infiltrasi) sel plasma sebanyak 90%. (Gambar 2) Di penderita ini tidak didapatkan peningkatan kadar protein jumlah (total) serum, dan angka banding (rasio) albumin/globulin tidak terbalik.

Elektroforesis protein serum penderita menunjukkan hipogamaglobulinemia. (Gambar 3) Hasil periksaan protein *Bence Jones* air kemih (urin) negatif. Di gambaran radiologis adanya lesi osteolitik tidak tampak jelas.

Didasari gambaran klinis, hasil periksaan laboratorik dan gambaran radiologis, maka diagnosis penderita ini adalah leukemia sel plasma dengan penyulit (komplikasi) mielofibrosis sekunder.



Gambar 2. Susunan (infiltrasi) sel plasma sumsum tulang (pembesaran sebenarnya/Objective 100×)



Gambar 3. Elektroforesis protein hipogamaglobulinemia

PEMBAHASAN

Penetapan diagnosis penderita ini dibuat berdasarkan gejala klinis, hasil periksaan laboratorik, dan gambaran radiologis. Diagnosis leukemia sel plasma ditetapkan berdasarkan gambaran darah tepi yang juga didapatkan sel plasma > 20% sebanyak 32%, di protein juga didapatkan jumlah mutlak (absolut) sel plasma $\geq 2.000/\text{mm}^3$ dan sebesar $7.200/\text{mm}^3$, serta susunan (infiltrasi) sel plasma di sumsum tulang sebanyak 90%. Penderita ini terdiagnosis di saat tahapan (fase) leukemik, sehingga digolongkan sebagai LSP pratama (primer).

Hasil elektroforesis protein serum penderita ini menunjukkan gambaran hipogamaglobulinemia. Hal ini berbeda dengan gambaran umum penderita mieloma yaitu didapatkan gamopati monoklon. Gambaran gamopati monoklon didapatkan di 90% penderita mieloma. Di kepustakaan (literatur) disebutkan bahwa protein monoklon dapat tidak tertemukan (terdeteksi) dalam serum atau air kemih (urin) di 1% penderita mieloma. Hal ini dapat disebabkan oleh dua (2) hal, yang pertama sel mieloma tidak mampu menyusun (mensintesis) pesusun (komponen) M-protein. Penyebab kedua, sel mieloma mampu menyusun tetapi tidak bisa merembangkan (sekresikan) molekul imunoglobulin atau rantai ringan (*light chain*). Di beberapa penderita mieloma dengan gambaran hipogamaglobulinemia, ternyata didapatkan kegagalan tanggap (respon)

poliklon terhadap rangsangan (stimulasi) mitogen karena kegiatan (aktifitas) sel penekan (supresor) yang berlebihan.³ Alasan lain yang dapat menjelaskan tidak adanya gambaran monoklon gamopati adalah karena di LSP pratama didapatkan kadar protein monoklon serum yang lebih rendah.^{1,2}

Kerusakan jaringan (lesi) osteolitik didapatkan di 70% penderita mieloma, tetapi di penderita ini tidak didapatkan gambaran lesi osteolitik. Di LSP pratama gambaran osteolitik lebih sedikit dibandingkan dengan LSP sekunder maupun di mieloma berganda (*multipel*).

Gambaran lekoeritroblastik dan adanya eritrosit tetes air mata (*tear drop*) dalam darah tepi serta tidak didapatkan acuan (matriks) pada saat aspirasi sumsum tulang sangat mengarahkan diagnosis mielofibrosis. Adanya gejala klinis anemia berat dan organomegali juga mendukung diagnosis mielofibrosis, yaitu organomegali terjadi karena proses hematopoisis ekstramedular.

LSP yang terjadi bersamaan dengan mielofibrosis merupakan kelainan yang sangat jarang. Hubungan antara LSP dan mielofibrosis pernah dilaporkan tetapi masih belum jelas. Ada dua hipotesis yang dikemukakan untuk menerangkan hubungan antara kedua kelainan tersebut. Pertama, adanya perembesan (sekresi) sitokin (limfokin) di LSP menyebabkan fibrosis sumsum tulang. Sitokin ini bersifat fibrogenik dan angiogenik sehingga menyebabkan fibrosis

sumsum tulang. Kedua, mieloma terjadi bersamaan dengan mielofibrosis sebagai dua kelainan pidantik (klonal) tersendiri.^{6,7}

SIMPULAN

Mielofibrosis yang terjadi di penderita ini kemungkinan besar adalah penyulit (komplikasi) leukemia sel plasma. Biopsi sumsum tulang diperlukan untuk menetapkan diagnosis sebenarnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kyle RA. Multiple Myeloma and Related Monoclonal Gammopathies in Mazza JJ. 3rd ed. Manual of Clinical Hematology 2002; 247–73.
2. Michaux L. Plasma cell leukemia (PCL). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/PlasmCel.html>. October 1997.
3. Dispenzieri A, Lacy MQ, Greip PR. Multiple Myeloma in Greer JP. 11th ed. Wintrobe's Clinical Hematology 2004; 2: 2584–622.
4. Clark DA, Williams WL. Myelofibrosis in Greer JP. 11th ed. Wintrobe's Clinical Hematology 2004; 2: 2273–80.
5. Tefferi A. Myeloproliferative Diseases in Mazza JJ. 3rd ed. Manual of Clinical Hematology 2002; 195–203.
6. Anonymous. Myelofibrosis. URL: <http://www.mayoclinic.com>
7. Meerkin D, Ashkenazi Y, Sabag SG, Hersko C. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. A reversible syndrome mimicking agnogenic myeloid metaplasia. Cancer 1994; 73(3): 625–28.