

Primary Plasma Cell Leukaemia (pPCL) pada Sumsum Tulang Belakang: Laporan Kasus dan Tinjauannya

Indah Afriwanty Simatupang^{1*}, Fahmi Irsan Nasution², Hendri Meirialdi³

¹⁻³ Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Helvetia, Indonesia

*Korespondensi Penulis: indahafriwanty@yahoo.com

Abstract. Plasma Cell Leukemia (PCL) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by the proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow and their presence in the peripheral blood. PCL is classified into primary plasma cell leukemia (pPCL), which occurs de novo without a prior history of multiple myeloma, and secondary plasma cell leukemia (sPCL), which arises in association with relapsed or refractory multiple myeloma. A 58-year-old woman presented with right hip pain that had been ongoing for four months. The pain progressively worsened, limiting her ability to move her leg and eventually causing significant difficulty in walking. She also experienced bilateral lower limb weakness and an unintentional weight loss of 10 kg over the same period. The patient denied any history of trauma. Physical examination revealed pallor without signs of bruising or spontaneous bleeding. Laboratory findings showed severe anemia (Hb 6.5 g/dL), leukocytosis (24,100/ μ L), thrombocytopenia, an elevated erythrocyte sedimentation rate, and 25% plasma cells on peripheral blood smear. Bone marrow aspiration demonstrated 40% infiltration by plasma cells. Based on the patient's clinical presentation, physical examination, and laboratory findings, the diagnosis is consistent with primary Plasma Cell Leukemia.

Keywords: Anemia; Bone Marrow Aspiration; Multiple Myeloma; Peripheral Blood; Plasma Cell Leukemia

Abstrak. Plasma Cell Leukaemia (PCL) adalah kelainan limfoproliferatif langka yang ditandai dengan proliferasi sel plasma ganas di sumsum tulang dan keterlibatan darah perifer. PCL diklasifikasikan sebagai *plasma cell leukaemia primer* (pPCL) bila terjadi tanpa ada riwayat multiple myeloma sebelumnya dan *plasma cell leukaemia sekunder* (sPCL) bila berhubungan dengan refraktori atau penyakit kambuh. Seorang perempuan berusia 58 tahun datang dengan nyeri di tulang pinggul kanan. Hal ini telah dialami pasien sejak 4 bulan ini. Nyeri semakin lama semakin memberat sehingga membuat pasien sulit menggerakkan kakinya. Lemah pada kedua kaki sehingga saat ini pasien sulit berjalan. Penurunan berat badan dialami sebanyak 10 kg dalam 4 bulan ini. Riwayat trauma disangkal. Pasien terlihat pucat dan tidak ada riwayat lebam-lebam pada seluruh tubuh pasien. Riwayat perdarahan spontan disangkal. Dari hasil pemeriksaan laboratorium di dapati anemia berat (Hb 6.5 gr/dl), leukositosis 24.100/ μ L, trombositopenia, LED meningkat, dan 25% sel plasma pada gambaran darah tepi. Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang di temukan infiltrasi sel plasma sebesar 40%. Berdasarkan riwayat pemeriksaan fisik dan laboratorium mendukung diagnosis *primary Plasma Cell Leukaemia*.

Kata Kunci: anemia; aspirasi sumsum tulang; darah tepi; Leukemia Sel Plasma; Multiple Myeloma

1. PENDAHULUAN

Plasma Cell Leukaemia (PCL) adalah kelainan limfoproliferatif langka yang ditandai dengan proliferasi sel plasma ganas di sumsum tulang dan keterlibatan darah perifer. PCL memiliki perkiraan kejadian sekitar 4 kasus/10.000.000 orang/tahun, terhitung 1,3-3,4% dari semua diskrasia sel plasma. PCL diklasifikasikan sebagai *plasma cell leukaemia primer* (pPCL) bila terjadi tanpa ada riwayat multiple myeloma sebelumnya dan *plasma cell leukaemia sekunder* (sPCL) bila berhubungan dengan refraktori atau penyakit kambuh. (Braga et al., 2016).

PCL dianggap mewakili 2-4% kasus diagnosis *Plasma Cell Myeloma* (PCM) dan muncul pada pasien sedikit lebih muda bila dibandingkan dengan pasien *plasma cell myeloma*. Namun, analisis terbaru dari database *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

(SEER) menunjukkan bahwa PCL tidak umum seperti yang dijelaskan semula dan perbedaan mengenai usia tidak begitu jelas, dimana pasien dengan pPCL memiliki usia rata-rata 68 tahun, dan hampir dua pertiga pasien dengan PCL berusia lebih dari 60 tahun pada saat di diagnosis. Tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan jenis kelamin, usia, atau ras dibandingkan dengan pasien *multiple myeloma* pada seri ini. (Michaela & Medeiros, 2010).

2. TINJAUAN PUSTAKA

Plasma cell leukaemia adalah varian *plasma cell myeloma* dimana sel plasma klonal terbentuk >20% dari total leukosit dalam darah prefer atau jumlah absolut $> 2 \times 10^9/L$. Namun laporan terbaru menunjukkan bahwa lebih rendah derajat plasmacytosis di perifer sudah cukup untuk mendefinisikan entitas penyakit ini. (Mina et al., 2017) (Nagtegaal et al., 2017)

PCL di klasifikasikan sebagai *plasma cell leukaemia primer* (pPCL) yaitu PCL yang terjadi tanpa ada riwayat *Multiple Myeloma* (MM) sebelumnya dan *plasma cell leukaemia sekunder* (sPCL) yaitu bila berhubungan dengan refraktori atau penyakit kambuh. (Braga et al., 2016)

PCL dianggap mewakili 2-4% kasus diagnosis *Plasma Cell Myeloma* (PCM) dan muncul pada pasien sedikit lebih muda bila dibandingkan dengan pasien PCM. Namun, analisis terbaru dari database *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) menunjukkan bahwa PCL tidak umum seperti yang dijelaskan semula dan perbedaan mengenai usia tidak begitu jelas, dimana pasien dengan pPCL memiliki usia rata-rata 68 tahun, dan hampir dua pertiga pasien dengan *plasma cell leukaemia* berusia lebih dari 60 tahun pada saat di diagnosis. Tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan jenis kelamin, usia, atau ras dibandingkan dengan pasien *multiple myeloma* pada seri ini. (Michaela & Medeiros, 2010)

Klasifikasi *Plasma Cell Leukaemia* (PCL)

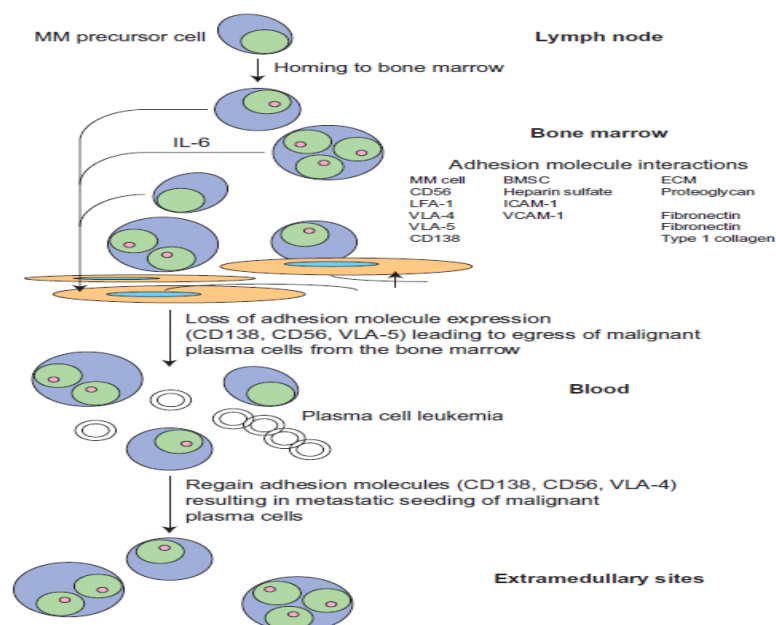
- a. *Plasma cell leukaemia* dibedakan atas 2, yaitu : (Fernández de Larrea et al., 2013)
- b. *Plasma cell leukaemia primer* (pPCL); terjadi bila muncul ‘de novo’ pada pasien tanpa ada riwayat *multiple myeloma* sebelumnya
- c. *Plasma cell leukaemia sekunder* (sPCL); transformasi penyakit kambuh atau refraktor pada pasien dengan *multiple myeloma* sebelumnya

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pathogenesis dan Patofisiologi *Plasma Cell Leukaemia* (PCL)

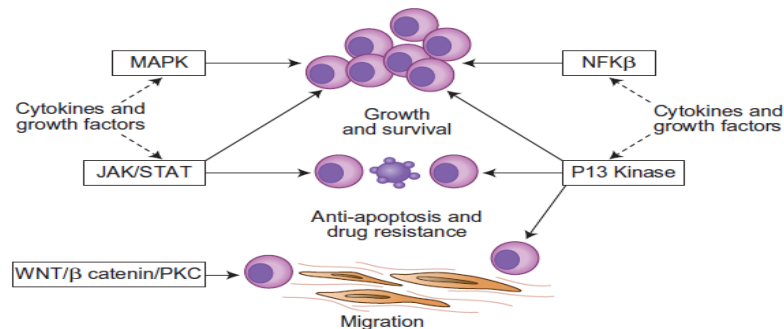
Plasma cell leukaemia merupakan subtype leukemia dari *Multipel Myeloma* (MM). Penyebab terjadinya *multiple myeloma* ataupun kelainan plasma lainnya masih belum jelas hingga saat ini. Secara umum PCL dan subtype MM lainnya tidak dapat dibedakan secara immunophenotyping ataupun morfologi, meskipun begitu pada PCL lebih sering ditemukan CD20 dibandingkan MM. Seperti halnya MM, pada PCL umumnya terjadi translokasi pada t(11;14), t(14;16), dan t(4;14). Selain itu, mutasi pada TP53 dan DIS3 lebih umum dijumpai pada PCL dibandingkan MM. Pada MM dan sPCL lebih sering ditemukan mutasi pada KRAS, NRAS, dan BRAF. Selain itu, delesi kromosom juga sering terjadi pada PCL, seperti 1p, 6q, 8p, 13q, 14q, dan 16q. Pengaturan ulang MYC juga lebih sering meningkat regulasinya pada PCL. (Gundesen et al., 2019)

Keadaan ini menyebabkan lokalisasi abnormal sel plasma mieloma pada sumsum tulang, berubahnya komponen sumsum tulang, dan disregulasi sekresi imunoglobulin. Gen imunoglobulin pada sel plasma mengalami hipermutasi somatik di sentra germinal dan menyebabkan ekspansi klonal sel B (plasmablastik). Proliferasi sel plasmablastik disertai peningkatan molekul adhesi menjadikan sel-sel ini berekspansi hingga ke sumsum tulang dan bermaturasi menjadi sel plasma maligna (gambar 2.1). (Davies & Anderson, 2011)



Gambar 1 Adhesi dan perkembangan penyakit PCL (Davies & Anderson, 2011).

Ikatan yang terjadi antara sel mieloma dan stroma sumsum tulang akan menyebabkan peningkatan transkripsi parakrin dan sekresi sitokin-sitokin (IL-6, IGF-1, dan VEGF). Mutasi yang terjadi pada jalur sinyal pertahanan sel mieloma (Gambar 2.2) akan memediasi pertumbuhan dan pertahanan sel mieloma serta melindungi sel mieloma dari apoptosis akibat obat-obatan. (Davies & Anderson, 2011)



Gambar 2 Jalur pensinyalan sel mieloma yang bertanggung jawab pada proliferasi, kelangsungan hidup sel, dan migrasi sel (Davies & Anderson, 2011).

Dari sudut pandang biologis, multiple myeloma, pPCL, dan sPCL sangat berbeda. pPCL mewakili sebuah perbedaan entitas dari awal, sedangkan sPCL dikarakterisasi oleh akumulasi dari beberapa langkah biologis yang merugikan pasien dengan adanya relaps atau refrakter multiple myeloma. (Mina et al., 2017)

Sel plasma pada PCL tidak seperti sel multiple myeloma, sangat bergantung pada lingkungan mikro sumsum tulang untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya. Sel plasma neoplastik lebih rentan masuk ke aliran darah karena perubahan ekspresi molekul adhesi, reseptor kemokin, dan adanya penyimpangan molekuler yang mempromosikan pertumbuhan di luar sumsum tulang, penghambatan apoptosis, dan keluar dari pengawasan sistem imun. (Mina et al., 2017)

Manifestasi Klinis Plasma Cell Leukaemia (PCL)

Gejala klinis PCL sangat bervariasi sehingga mungkin sama dengan multiple myeloma. Gejala yang paling umum muncul adalah nyeri pada tulang yang terkena. Biasanya pasien datang 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, ptekie, dan plasmositoma jaringan lunak ekstrapedicular. (H et al., 2017)

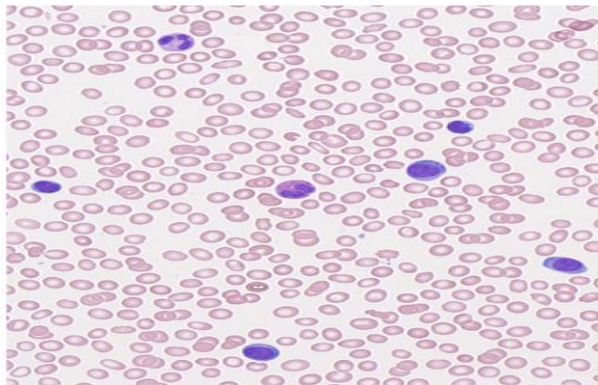
Diagnostik Plasma Cell Leukaemia (PCL)

Penegakan plasma cell leukaemia berdasarkan kriteria Kyle, yaitu : (Mina et al., 2017)

1. $>2 \times 10^9/L$ sel klonal plasma di darah perifer
2. $>20\%$ sel klonal plasma dari total leukosit dalam darah perifer

Kedua kriteria tersebut harus memenuhi untuk menegakkan diagnosa PCL.

- a. Plasma cell leukaemia primer (pPCL) : muncul sebagai leukemia de novo
- b. Plasma cell leukaemia sekunder (sPCL) : perkembangan dari multiple myeloma yang sebelumnya

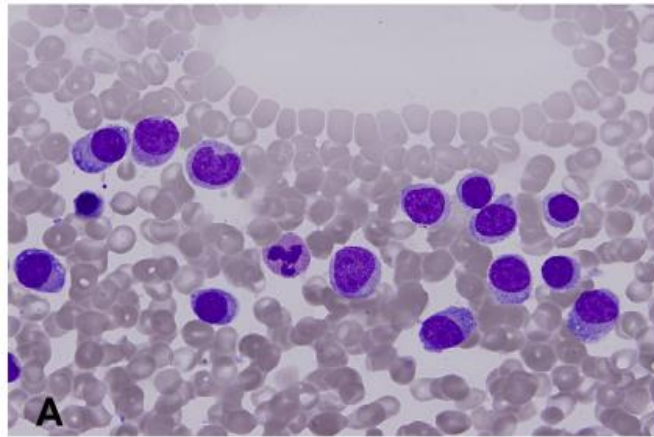


Gambar 3. Gambaran apusan darah yang menunjukkan $>20\%$ sel plasma dari jumlah leukosit total (Gundesen et al., 2019).

Plasma cell leukaemia merupakan varian dari plasma cell myeloma. Untuk itu dalam penegakkan PCL kita harus menyingkirkan kemungkinan-kemungkinan varian plasma cell myeloma yang lainnya. Adapun beberapa pemeriksaan untuk mendukung ke arah PCL seperti pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, immunophenotype, serum protein electrophoresis (SPE), dan immunofixation electrophoresis (IFE).

Aspirasi Sumsum Tulang

Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang menunjukkan peningkatan sel plasma monoklonal, akan sering menunjukkan infiltrasi sel plasma sumsum tulang yang luas dengan morfologi anaplastik atau plasmablastik, mengakibatkan berkurangnya cadangan sumsum tulang dengan insiden anemia dan trombositopenia yang lebih besar serta lebih sedikit sel plasma yang normal. (H et al., 2017)(Fernández de Larrea et al., 2013)



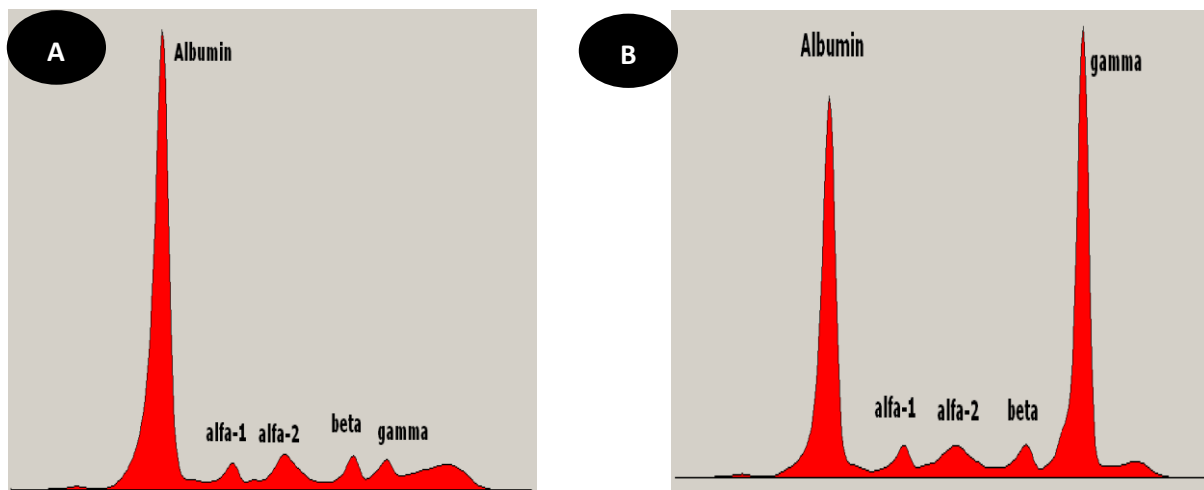
Gambar 4. Gambaran aspirasi sumsum tulang pada pasien PCL (Alghasham et al., 2015).

Immunophenotype

Penanda sel plasma utama yaitu CD38 dan CD138 diekspresikan pada tingkat yang sama pada PCL dan MM, namun flowsitometri multiparametrik menunjukkan pola PCL yang berbeda dibandingkan dengan sel plasma pada MM. Dalam hal ini, ekspresi antigen CD20 lebih tinggi dan lebih rendah pada CD9, CD117, CD56, dan HLA-DR. CD28 lebih sering diekspresikan pada leukemia sel plasma sekunder. (Fernández de Larrea et al., 2013).

Serum Protein Electrophoresis (SPE) dan Imunofiksasi Elektroforesis (IFE)

Serum protein electrophoresis (SPE) adalah tes laboratorium yang memeriksa protein spesifik yang disebut globulin. Indikasi paling umum untuk pemeriksaan SPE adalah untuk mendiagnosis atau memantau *multiple myeloma*, *monoclonal gammopathy undetermined significance* (MGUS), atau menyelidiki lebih lanjut perbedaan antara albumin rendah dan protein total yang relatif tinggi. Beberapa laporan kasus melaporkan PCL sebagai suatu kesatuan yang tidak mengeluarkan seluruh imunoglobulin atau rantai cahaya imunoglobulin, umumnya SPE pada pasien PCL tidak menunjukan adanya peningkatan dari protein M atau normal dan beberapa juga melaporkan *serum protein electrophoresis* PCL terjadi penurunan globulin (hypogammaglobulin). (Kar et al., 2012) (Alghasham et al., 2015)



Gambar 5 Gambaran serum protein electrophoresis normal (A); gambaran serum protein electrophoresis pada pasien *multiple myeloma*.

Immunofixation electrophoresis (IFE) lebih sensitif daripada SPE untuk mendeteksi imunoglobulin monoklonal dan untuk mengidentifikasi isotype rantai berat atau ringan. Beberapa laporan kasus melaporkan IFE pada pasien PCL tidak ada menunjukkan lonjakan protein M atau normal. (Galakhoff et al., 2020)

Pengobatan *Plasma Cell Leukaemia*

Telah dilaporkan dalam beberapa penelitian bahwa pasien dengan PCL meninggal dalam jumlah yang signifikan setelah beberapa bulan di tegakkan diagnosa. Karena perilaku agresif PCL, pengobatan harus segera dilakukan. Pengobatan PCL dengan kemoterapi sitostatik menunjukkan hasil yang buruk. Namun, setelah pengenalan ASCT, yaitu protease inhibitor yaitu bortezomib dan immunoregulatori yaitu thalidomide, prognosis dari PCL lebih meningkat. (Gundesen et al., 2019)

Dalam studi retrospektik 2014 dari database SEER, Gonsalves et.al menyelidiki kelangsungan hidup secara keseluruhan dari 445 kasus PCL melalui empat periode waktu; 1973-1995, 1996-2000, 2001-2005, dan 2006-2009. Dimana setelah pengenalan ASCT tersebar luas tahun 1995, thalidomide tahun 2000, dan bortezomib, diamati hanya 4, 5, 6 bulan periode waktu yang berbeda. (Gundesen et al., 2019)

Prognosis of *Plasma Cell Leukaemia*

Prognosis pasien dengan pPCL umumnya suram dengan kelangsungan hidup rata-rata di bawah 1 tahun setelah penegakkan diagnosa. Sedangkan pasien dengan sPCL memiliki kelangsungan hidup lebih rendah dari pada pPCL, dimana rata-rata angka kelangsungan hidup sekitar 5 bulan setelah penegakkan diagnosa. (Gundesen et al., 2019) (Mina et al., 2017)

3. KESIMPULAN

Plasma cell leukaemia adalah myeloma sel plasma dimana sel plasma klonal terbentuk >20% dari total leukosit dalam darah atau jumlah absolut > 2x10⁹/L. PCL merupakan varian dari plasma cell myeloma, untuk itu dalam penegakkan PCL kita harus menyingkirkan kemungkinan-kemungkinan dari varian plasma cell myeloma yang lainnya. PCL di klasifikasikan sebagai plasma cell leukaemia primer (pPCL) yaitu PCL yang terjadi tanpa ada riwayat Multiple Myeloma (MM) sebelumnya dan plasma cell leukaemia sekunder (sPCL) yaitu bila berhubungan dengan refraktori atau sebelumnya didahului oleh multiple myeloma. Gejala klinis PCL sangat bervariasi sehingga mungkin sama dengan multiple myeloma. Gejala yang paling umum muncul adalah nyeri pada tulang yang terkena. Biasanya pasien datang dengan gejala yang disebabkan oleh anemia, hiperkalsemia, dan perdarahan akibat trombositopenia. Prognosis pasien PCL lebih jelek daripada multiple myeloma. Pasien pPCL umumnya suram dengan kelangsungan hidup rata-rata di bawah 1 tahun setelah penegakkan diagnosa. Sedangkan pasien dengan sPCL memiliki kelangsungan hidup lebih rendah dari pada pPCL, dimana rata-rata angka kelangsungan hidup sekitar 5 bulan setelah penegakkan diagnosa.

DAFTAR REFERENSI

- Braga, C. G., Rodrigues, A. R., Alves, M., Portela, C., Pinto, L., & Marques, H. (2016). Plasma cell leukaemia. *Porto Biomedical Journal*, 1(2), 49–51. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.04.001>
- Davies, F. E., & Anderson, K. C. (2011). Abnormalities in immunoglobulin synthesizing cells. In *Blood and bone marrow pathology* (2nd ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3147-2.00030-4>
- Fernández de Larrea, C., Kyle, R., Durie, B., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D., Hajek, R., San Miguel, J., Sezer, O., Sonneveld, P., & Kumar, S. (2013). Plasma cell leukemia: Consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27(4), 780–791. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.336>
- Fonseca, D., Ahmed, F., Murthy, S. S., & Rajappa, S. (2012). Plasma cell leukemia. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(1), 1–9. <https://www.researchgate.net/publication/259290488>
- Gonsalves, W. I., Rajkumar, S. V., Go, R. S., Dispenzieri, A., Gupta, V., Morice, W. G., & Kapoor, P. (2014). Survival trends in primary plasma cell leukemia: A single-center experience. *Blood Cancer Journal*, 4(7), e294. <https://doi.org/10.1038/bcj.2014.53>

- Gundesen, M. T., Lund, T., Moeller, H. E. H., & Abildgaard, N. (2019). Plasma cell leukemia: Definition, presentation, and treatment. *Current Oncology Reports*, 21(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0754-x>
- H., D. S. (2017). Leukemia sel plasma primer. *Jurnal Patologi*, 29(3), 276–280. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.17>
- Jurczyszyn, A., Castillo, J. J., Avivi, I., Czepiel, J., Ferrero, S., Waszczuk-Gajda, A., & Sanchowawala, V. (2019). Clinical characteristics and outcomes of primary plasma cell leukemia: A multicenter study. *Leukemia Research*, 76, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.002>
- Katodritou, E., Terpos, E., Kastiris, E., Symeonidis, A. S., Pouli, A., Delimpasi, S., & Dimopoulos, M. A. (2018). Improved survival in primary plasma cell leukemia patients with novel agents. *Haematologica*, 103(12), e572–e575. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194373>
- Kyle, R. A., Child, J. A., Anderson, K., Barlogie, B., Bataille, R., Bensinger, W., Bladé, J., Boccadoro, M., Dalton, W., Dimopoulos, M., Djulbegovic, B., ... Wheatley, K. (2003). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 121(5), 749–757. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>
- Michaela, L., & Medeiros, B. C. (2010). Plasma cell leukemia: Concepts and management. *Expert Review of Hematology*, 3(1), 55–62.
- Mina, R., D’Agostino, M., Cerrato, C., Gay, F., & Palumbo, A. (2017). Plasma cell leukemia: Update on biology and therapy. *Leukemia & Lymphoma*, 58(7), 1538–1547. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1250263>
- Musto, P., Simeon, V., Todoerti, K., & Neri, A. (2016). Primary plasma cell leukemia: Identity card 2016. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(4), 20. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0392-6>
- Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, M. K., Carneiro, F., & Cree, I. A. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4th ed.). IARC Press.
- Pagano, L., Valentini, C. G., Grammatico, S., & Pulsoni, A. (2016). Primary plasma cell leukemia: A systematic review. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 16(8), 417–421. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.05.011>