

# Plasma Cell Myeloma dengan Temuan Histopatologi pada Tulang Humerus

Yona, F.<sup>1</sup>, Asri, A.<sup>1</sup>, Mayorita, P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Dokter Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

**E-mail :** Fajrizayona@gmail.com

<sup>2</sup>.Bagian Patologi Anatomi, RSUP Dr M Djamil, Padang

## Abstrak

**Pendahuluan:** *Plasma cell myeloma* merupakan keganasan tulang primer yang paling sering dijumpai dengan keluhan utama nyeri tulang belakang, dan jarang dengan gejala awal nyeri pada humerus. Diagnosis didasarkan pada temuan klinis, radiologis dan histopatologis. **Laporan Kasus:** Kami melaporkan kasus seorang laki-laki berusia 60 tahun datang dengan keluhan nyeri pada lengan atas kanan dan gangguan berkemih. Sebelumnya pasien memiliki riwayat nyeri tulang belakang dengan dugaan fraktur kompresi torakal 12 akibat metastase. Hasil reseksi prostat transuretra (TURP) menunjukkan hiperplasia prostat. X-ray humerus memberikan hasil *simple bone cyst* dan CT scan dada menunjukkan *chondroma*. Pemeriksaan laboratorium tampak anemia ringan, normokalsemia, serta kreatinin normal. *Bone survei* tampak beberapa *punched out lytic lesion* pada tengkorak, mandibula, klavikula dan panggul. Biopsi humerus dilakukan, hasil histopatologi adalah *Plasma cell myeloma, well differentiated*. Imunohistokimia CD138 memberikan hasil positif difus. **Kesimpulan:** Dalam kasus klinis non-spesifik, diagnosis yang akurat diperoleh dari patologi. Dalam hal ini, hasil histopatologi adalah sel plasma neoplastik yang difus, dibuktikan dengan penanda CD138 positif difus dan diagnosis didukung oleh anemia dan lesi litik tulang yang multipel.

**Katakunci —** *Plasma cell myeloma, histopatologi, humerus, CD 138*

## Abstract

**Introduction:** *Plasma cell myeloma* is the most common primary bone malignancy with the main complaint of spinal pain and rarely with the initial symptom of pain in the humerus area. Diagnosis is based on clinical, radiological and histopathological findings. **Case Report:** We reports the case of a 60-year-old man who came with pain in the right upper arm and urinary disturbances. Previously, the patient had a history of spinal pain with a suspected compression fracture of 12<sup>th</sup> thoracic due to metastases. TURP results show prostatic hyperplasia. X-ray of humerus showed simple bone cyst and chest CT scan showed chondroma. Laboratory examination showed mild anemia, normocalcemia, and normal creatinine. The Bone survey showed several punched out lytic lesions on skull, mandible, clavicle, and pelvis. Humeral biopsy was performed, histopathological result was well differentiated plasma cell myeloma. CD138 immunohistochemistry gave a diffuse positive result. **Conclusion:** In non-specific clinical cases, an accurate diagnosis was obtained from the pathology. In this case, the histopathological result was diffuse neoplastic plasma cells, evidenced by a diffuse positive CD138 marker and the diagnosis was supported by anemia and multiple bone lytic lesions.

**Keywords —** *Plasma cell myeloma, histopathology, humerus, CD 138*

## I. PENDAHULUAN

*Plasma cell myeloma* (PCM) merupakan neoplasma sel B, dengan karakteristik ekspansi klonal sel plasma pada sumsum tulang.<sup>1</sup> Kejadian PCM termasuk kanker yang relatif jarang, sebanyak 1 % dari semua keganasan dan 10-15 % dari keseluruhan keganasan hematolimfopoietik, serta merupakan tumor primer terbanyak pada tulang.<sup>2</sup> Di Amerika diestimasi terjadi 30.777 kasus PCM pada tahun 2018. Di Indonesia kasus ini termasuk jarang, namun jumlah kasus terus mengalami peningkatan. *Data dari Cancer Registration of Dharmas National Cancer Hospital (DNCH)* menunjukkan insiden PCM di Indonesia dari tahun 2005- 2007 adalah 0,23 per 100.000 populasi.<sup>3</sup>

Diagnosis PCM ditegakkan berdasarkan gambaran klinik, laboratorium, radiologi dan patologi.<sup>4</sup> Gambaran klinik yang klasik adalah anemia, hiperkalsemia, disfungsi ginjal, dan lesi tulang litik. Keluhan tersering adalah nyeri tulang terutama pada area tulang belakang. Keluhan awal yang lebih jarang dilaporkan adalah nyeri pada humerus.<sup>1</sup> Hasil elektroforesis serum atau urin menunjukkan adanya M-protein.<sup>1</sup> Pada pemeriksaan radiologi didapatkan lesi litik tulang pada banyak tempat.<sup>1,4</sup>

Tanda dan gejala dari *plasma cell myeloma* terkadang ditemukan tidak spesifik. Pasien dapat memperlihatkan gambaran klinik yang bervariasi yang dapat menunda diagnosis dan menghasilkan penyakit tambahan akibat komplikasi. Diperlukan gabungan data klinis, radiologis dan patologis yang jelas untuk menegakkan diagnosis.<sup>4</sup>

Gambaran mikroskopik PCM terutama ditandai dengan adanya penggantian sumsum tulang dengan klonal sel plasma neoplastik yang difus. Terdapat 4 gambaran morfologi sel plasma pada PCM, yakni *well differentiated*, *moderately*, *small lymphocytes-like* dan *poorly differentiated*.<sup>5</sup> Penting untuk mengkonfirmasi klonalitas

dan monoklonalitas sel plasma dengan menggunakan imunohistokimia pada PCM.<sup>6</sup>

Berikut ini dilaporkan kasus PCM dengan gejala utama nyeri pada lengan atas dan berbagai gambaran klinik yang tidak spesifik dan dilakukan pemeriksaan patologi anatomik dan imunohistokimia untuk menegakkan diagnosis.

## II. Laporan Kasus

Seorang pasien laki-laki berusia 60 tahun datang dengan keluhan utama nyeri pada lengan atas kiri sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri dirasakan terus-menerus. Pasien juga mengeluhkan buang air kecil yang tidak lancar dan berdarah. Awalnya pada 3 bulan yang lalu, pasien mengeluhkan nyeri pada pinggang bawah, yang hilang timbul disertai buang air kecil tidak lancar. Berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan radiologis pada saat itu diduga adanya kompresi korpus Th12 dan L4 akibat dari *metastase bone disease*. Pada satu bulan yang lalu pasien menjalani TURP dengan hasil histopatologik hiperplasia prostat dengan fokus *high grade PIN*. Pasien juga mengalami penurunan berat badan 7 kg dalam 3 bulan.



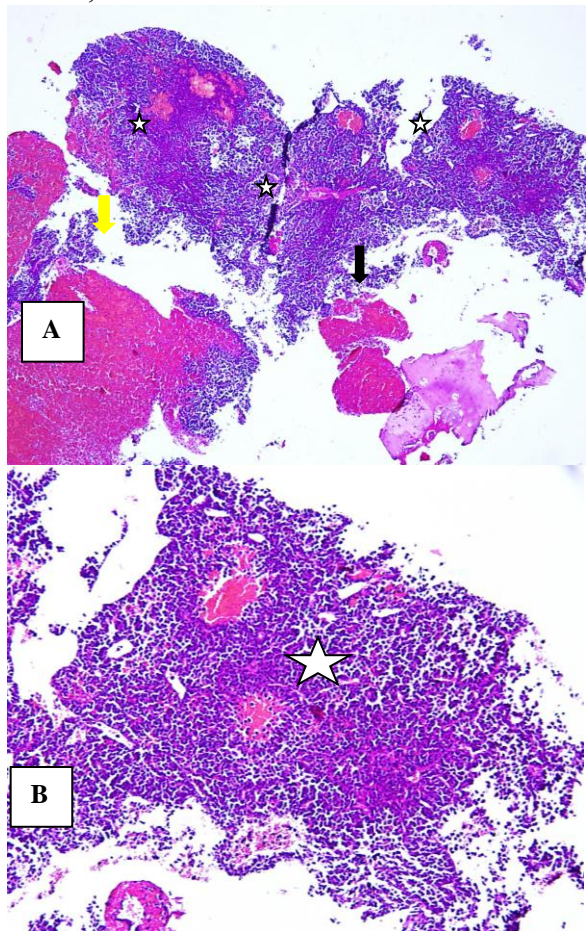
**GAMBAR 1. HASIL PEMERIKSAAN BONE SURVEY, TAMPAK LESI LITIK PUNCHED-OUT MULTIPLE DI HUMERUS, PELVIS, KRANIUM, MANDIBULA.**

Pemeriksaan fisik tampak sakit sedang dengan konjungtiva anemis. Pada regio humerus sinistra ditemukan nyeri tekan VAS 3, tak tampak deformitas maupun udem. Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan

anemia ringan (hemoglobin 9,0g/dl), albumin normal ( 4,4 gr/dl), kreatinin normal (kreatinin 1,4 mg/dl), dan normokalsemia ( 8,6 mg/dL).

Rontgen humerus sinistra didapatkan kesan suspek *simple bone cyst*, hasil *CT scan* thorak, memberi kesan kondroma sedangkan dari *bone survey* tampak lesi litik multipel dengan gambaran *punch-out* di kranium, mandibula, humerus sinistra, klavikula bilateral, os pubis bilateral dan trochanter dekstra, kesan mieloma multipel, diagnosis banding metastase tulang (gambar 1).

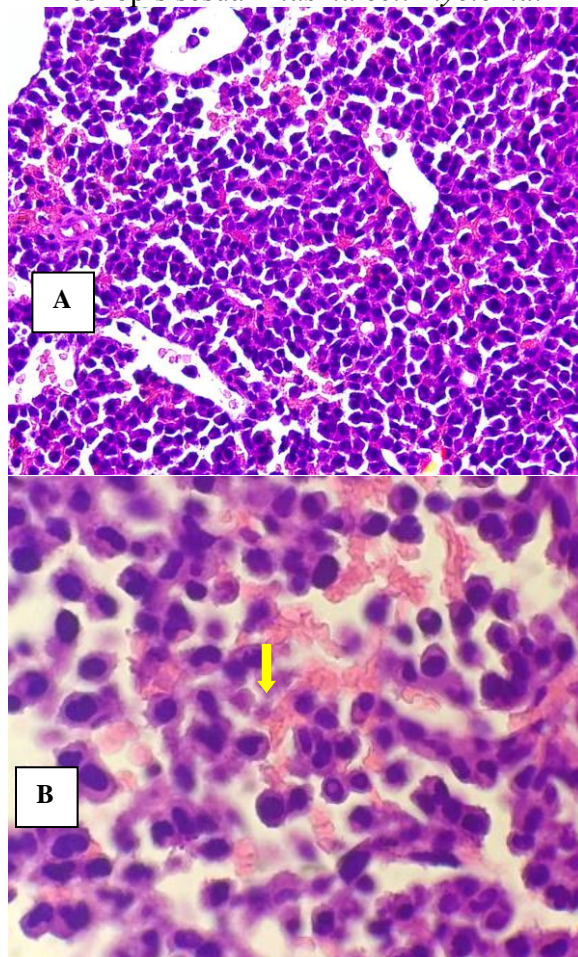
Dilakukan *Core biopsy* pada tulang humerus sinistra. Makroskopik dari pemeriksaan histopatologi tampak potongan-potongan jaringan putih kecoklatan ukuran semuanya 1x1x0,5cm.



**GAMBAR 2. MIKROSKOPIS HISTOPATOLOGI KASUS PCM PEMBESARAN RENDAH, A DAN B. TAMPAK ADANYA PROLIFERASI SEL TUMOR YANG DIFUS (BINTANG), AREA PERDARAHAN (PANA KUNING) DAN TRABEKULA TULANG (PANA H KUNING)**

**HITAM) (H&E, OBJ4X,10X,)**

Secara mikroskopik tampak potongan-potongan jaringan yang terdiri atas proliferasi sel-sel tumor yang *uniform* menyerupai sel plasma dengan inti eksentrik, bulat-oval, hiperkromatik, sitoplasma basofilik, dengan *perinuclear hof*. Ditemukan inklusi intranuklear (*Dutcher bodies*). Sel tumor ini tersebar difus dan interstisial (gambar 2). Diantaranya tampak kapiler-kapiler, area perdarahan dan trabekula tulang (gambar 3). Diagnosis patologi anatomi yaitu gambaran mikroskopis sesuai *Plasma cell myeloma*.



**GAMBAR 3. MIKROSKOPIS KASUS PCM PEMBESARAN TINGGI, A DAN B TAMPAK SEL-SEL PLASMA DENGAN INTI HIPERKROMATIK, EKSENTRIK, SITOPLASMA BASOFILIK, SERTA ADANYA PERINUCLEAR HOF DAN DUTCHER BODIES (PANA H) (HE OBJ 40X, 100X)**

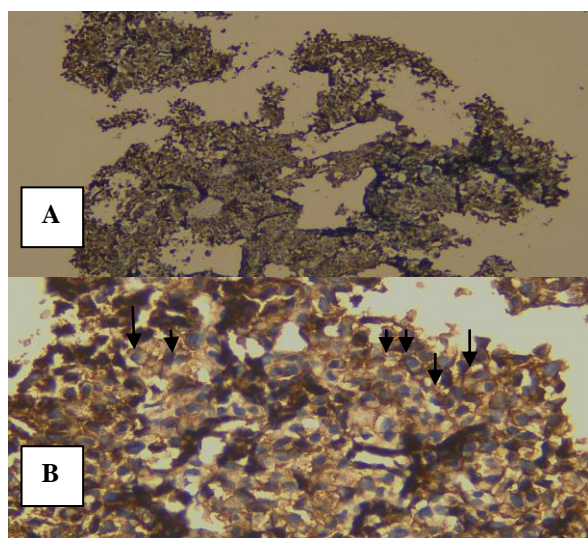
Pemeriksaan histopatologi dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) di bagian Patologi Anatomi dengan

menggunakan pulasan CD138. Pada pulasan CD138 tampak terpulask positif pada seluruh sel tumor pada bagian membran sel (gambar 4). Hasil pemeriksaan imunohistokimia adalah sesuai untuk *plasma cell myeloma*.

Pasien kemudian menjalani radioterapi pada tulang regio deltoid, lumbal dan pelvis, kemudian dilanjutkan dengan terapi bifosfonat oral. Pasien belum bersedia menjalani kemoterapi

### III. Diskusi

*Plasma cell myeloma* (PCM) yang juga dikenal dengan mieloma multipel merupakan proliferasi neoplastik klonal sel plasma multifokal yang berada di sumsum tulang.<sup>2</sup> Menurut klasifikasi *World health organization* (WHO), PCM merupakan bagian dari neoplasma sel B matur, kelompok neoplasma sel plasma, yaitu hasil ekspansi klonal dari sel B yang terdiferensiasi terminal yang mensekresi satu immunoglobulin tunggal yang lengkap atau sebagian disebut M-Protein.<sup>2</sup> PCM merupakan neoplasma ganas sel plasma yang sering mengenai usia 60-70 tahun, presentase sama antara laki-laki dan perempuan.<sup>2</sup>. Santra dkk juga melaporkan 9 kasus PCM dengan usia rata-rata 67 tahun.<sup>7</sup>



GAMBAR 4. HASIL PEWARNAAN IMUNOHISTOKIMIA CD138. TAMPAK PULASK POSITIF PADA SELURUH MEMBRAN SEL TUMOR (PANAH HITAM) (OBJ 10X&40X)

*Plasma cell myeloma* merupakan keganasan hematolimfopoitik yang hampir selalu (95%) melibatkan banyak tulang. Penyakit ini secara primer mengenai tulang aksial yang mengandung sumsum tulang. Keluhan tersering adalah nyeri pada tulang dengan lokasi terbanyak pada vertebral, iga, kranium, pelvis, femur proksimal, klavikula dan skapula.<sup>5</sup> Lokasi lainnya dapat ditemukan pada proksimal tulang humerus, mandibula, maksila dan jarang pada sendi artikular.<sup>1,2,8</sup> Pada kasus ini pasien mengeluhkan nyeri lengan atas kiri (humerus). Yilmaz dkk juga melaporkan kasus PCM pada laki-laki usia 67 tahun dengan keluhan utama nyeri pada bahu dan lengan atas.<sup>8</sup>

Gambaran klinis lainnya yang ditemukan pada pasien adalah penurunan BB yang cepat, serta pada pemeriksaan fisik konjungtiva anemis. Gupta dkk menemukan 2 dari 4 kasus PCM dengan penurunan berat badan dan anemia.<sup>9</sup> Sesuai dengan literatur, bahwa hampir semua pasien PCM mengalami gejala konstitusional umum dan anemia.<sup>4</sup>

Hiperkalsemia pada PCM terjadi pada 20-50% kasus, insufisiensi renal pada 15%-20% kasus, leukositopenia, trombositopenia, juga hipoalbuminemia.<sup>2,4,5</sup> Penelitian oleh Elsbah dkk juga menemukan hiperkalsemia dan peningkatan kreatinin pada pasien PCM.<sup>10</sup> Berbeda dengan kepustakaan, pada kasus ini hanya sedikit peningkatan kreatinin, tidak ada hiperkalsemia, hipoalbuminemia maupun leukopenia dan trombositopenia. Laporan kasus oleh Gupta dkk menemukan 25% PCM dengan insufisiensi renal serta 0% hiperkalsemia dan hipoalbuminemia.<sup>21</sup> Sejalan dengan penelitian oleh Sudandyo dkk, ditemukan hanya 4% hiperkalsemia pada pasien PCM.<sup>3</sup>

Temuan radiologik tersering pada PCM adalah adanya lesi tulang yang litik dan multipel, berbatas tegas, dan *punched-out*.<sup>4,5</sup> Pada pasien ini, didapatkan hasil

pemeriksaan radiologi awal yang tidak spesifik untuk PCM. Rontgen dan MRI vertebral memberikan kesan fraktur kompresi torakal dengan metastasis ke tulang. Kemudian dilakukan rontgen humerus Ap/lateral memberi kesan *simple bone cyst*. Pada *bone survey*, ditemukan lesi litik multipel dengan gambaran *punch out* di kranium, mandibula, humerus sinistra, klavikula bilateral, os pubis bilateral dan trokanter dekstra, kesan mieloma multipel. Sutandyo dkk menemukan lesi litik pada pasien PCM berlokasi pada kranium sebanyak 70% kasus, vertebral 70%, 33% pelvis dan hanya 30% humerus.<sup>2</sup> Goetze dkk juga menemukan PCM dengan lesi litik pada mandibula.<sup>3</sup>

Biopsi tulang pada PCM menunjukkan gambaran penggantian sumsum tulang dengan sel plasma monoklonal, yang tersusun interstisial (sel mieloma tersebar diantara sel hemapoetik normal), nodul fokal ataupun difus (semua area berisi sel myeloma).<sup>6</sup> Diagnosis histopatologi PCM ditegakkan apabila paling kurang ditemukan 30% volume sumsum tulang telah terisi oleh sel plasma.<sup>2</sup> Pada kasus ini diagnosis histopatologi PCM ditegakkan berdasarkan temuan area yang hiperselular terdiri atas proliferasi sel-sel plasma neoplastik yang difus dan tersusun interstisial, dengan inti eksentrik, bulat-oval, hiperkromatik, sitoplasma basofilik serta ditemukan inklusi intranuklear (*dutcher bodies*) dan *perinuclear hof*.

Sel plasma neoplastik ini dapat menunjukkan spektrum diferensiasi yang berbeda pada berbagai kasus. Pada PCM yang *well-differentiated*, tampak sel neoplasma yang sangat menyerupai sel plasma matur yang sama dengan sel plasma normal.<sup>6</sup> PCM yang *moderately-differentiated* memiliki sel plasma neoplastik dengan nukleoli nyata, sitoplasma banyak, kadang ditemukan bentuk multinukleat.<sup>1</sup> Pada PCM yang *poorly-differentiated* (bentuk plasmablastik), sel plasma neoplastik sulit dinilai, karena

memiliki inti yang besar, pleomorfik, vesikular, nukleoli besar dan nyata, sitoplasma sedikit serta banyak ditemukan mitosis atipik. Bentuk lain dapat menyerupai limfosit, dikenal sebagai *small lymphocytes-like*.<sup>1,6</sup> Kasus ini dapat digolongkan kepada kelompok *well differentiated*, karena sel-sel plasma neoplastik yang ditemukan masih menyerupai sel plasma matur.

Diagnosis banding untuk gambaran histopatologi PCM seperti ini adalah plasmasitosis reaktif, MGUS dan limfoma limfoplasmatik (LPL). Pada plasmasitosis reaktif, sel plasma tersebar disekitar pembuluh darah atau tersebar bersama sumsum tulang normal, sedangkan pada kasus ini, tampak sel plasma tersebar difus. MGUS dapat disingkirkan secara klinis, sedangkan LPL dapat disingkirkan karena pada kasus ini tidak tampak limfosit kecil yang dominan.<sup>6</sup>

Gambaran lesi litik multipel, dapat juga ditemukan pada metastase karsinoma ke tulang atau limfoma maligna primer pada tulang. Metastase karsinoma yang tersering pada laki-laki adalah karsinoma prostat.<sup>5</sup> Pada pasien ini dapat disingkirkan suatu metastase karsinoma karena tidak ada gambaran mikroskopik yang menyerupai karsinoma, juga tidak ada lesi osteoblastik, serta hasil TUR-P telah didapatkan hiperplasia prostat dengan fokus HGPN. Limfoma maligna primer pada tulang juga dapat disingkirkan karena morfologi sel yang ditemukan bukan sel besar bulat, kromatin kasar, nukleoli nyata dan sitoplasma tipis.

Konfirmasi diagnostik dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia CD 138 yang memberikan hasil positif kuat pada membran seluruh sel tumor. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Elsbah dkk dimana pada kasus PCM juga positif kuat dengan CD138.<sup>27</sup> Santra dkk juga melaporkan CD138 positif kuat pada 9 kasus PCM.<sup>26</sup> Sesuai dengan kepustakaan bahwa pada sistem hematopoetik, CD138 merupakan

marker terbaik untuk diferensiasi sel plasma dengan spesifisitas tinggi.<sup>6</sup>

*International Myeloma Working Group (IMWG)* memberikan kriteria diagnosis untuk PCM yakni dapat dilihat pada tabel<sup>2,11</sup>

**TABEL 1. KRITERIA DIAGNOSIS PCM2**

Persentase klonal sel plasma sumsum tulang $\geq 10\%$ atau plasmositoma yang dibuktikan dengan biopsi dan $\geq 1$ kejadian yang menentukan mieloma berikut ini
1. Kerusakan organ tahap akhir akibat gangguan proliferasi sel plasma
• Hiperkalsemia
• Insufisiensi renal
• Anemia
• Lesi tulang : $\geq 1$ lesi osteolitik pada radiografi tulang, CT atau PET/CT
2. $\geq 1$ dari biomarker keganasan berikut
• Persentase klonal sel plasma sumsum tulang $\geq 60\%$
• Keterlibatan hingga ketidakterlibatan serum <i>free light chain ratio</i> $\geq 100$
• $>1$ lesi fokal pada MRI

Berdasarkan kriteria diagnosis dari *International Myeloma Working Group (IMWG)*, pada pasien ini telah dapat ditegakkan diagnosis PCM karena adanya persentase klonal sel plasma sumsum tulang dengan pola difus ( $> 30\%$  area) yang dibuktikan dari biopsi, juga ditemukan tanda kerusakan organ tahap akhir yakni anemia dan osteolitik pada banyak tulang dengan radiografi. Sebagai biomarker, telah ditemukan klonal sel plasma  $>60\%$  dengan pemeriksaan marker CD138.

*Established* keganasan monoklonal sel plasma, diperlukan pemeriksaan IHK pulasan kappa dan lambda, dimana akan ditemukan salah satu marker yang lebih tinggi.<sup>2</sup> Pada kasus ini tidak dilakukan karena pemeriksaan IHK ini tidak tersedia. Namun, sebagaimana kepustakaan bahwa *dutcher bodies* yang ditemukan pada mikroskopik kasus ini, dapat membantu untuk meyakinkan adanya sel plasma neoplastik, karena temuan ini dianggap spesifik untuk neoplastik.<sup>6</sup>

Kasus ini tidak tergolong berprognosis buruk, dan bukan kelompok yang tidak respon dengan terapi, karena usia  $<70$  tahun, tidak ada insufisiensi renal dan morfologi sel neoplastik dengan kategori diferensiasi baik (bukan plasmoblastik), serta adanya *perinuclear hof*. Berdasarkan kepustakaan survival PCM dapat ditentukan berdasarkan *International Staging System (ISS) for plasma cell myeloma* dan pemeriksaan genetik tertentu.<sup>2,6</sup> Pada kasus ini belum dapat ditentukan survival karena tidak ada pemeriksaan yang mendukung.

#### IV. KESIMPULAN

Telah dilaporkan kasus *plasma cell myeloma* pada laki-laki 65 tahun, dengan gambaran klinik yang tidak spesifik yakni gejala awal berupa nyeri yang berlokasi di lengan atas kiri, normokalsemia, fungsi ginjal normal, serta tidak ditemukan hipoalbuminemia. Gambaran histopatologi yang mendukung kearah PCM adalah sel plasma neoplastik yang difus, adanya *dutcher bodies*, dan *perinuclear hof*. Konfirmasi IHK dengan pulasan CD138 yang positif difus menjadi poin penting, yang merupakan marker klonal sel plasma dengan spesifisitas tinggi. Diagnosis didukung dengan adanya anemia dan lesi tulang litik *punch-out* multipel.

#### Daftar Pustaka

- [1]. Lorscheid R, Klump P. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Fletcher D.M C, A.Bridge J, editors. Lyon: International Agency for research and cancer; 2013. 312–314 p.
- [2]. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. 291–297 p.
- [3]. Sutandyo, N., Firna, E. A. Clinicopathology Profile and Bone Involvement of Multiple Myeloma Patients in Dharmas National Cancer Hospital,. Indones Asian Pacific J Cancer Prev. 2015;16(15):6261.
- [4]. Kumar SK. Multiple Myeloma, Version 1.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2020;17(10):1157–60.
- [5]. Deyrup AT, Gene P. Siegal. Practical Orthopedic Pathology A Diagnostic Approach.

- Philadelphia: Elsevier Inc; 2016. 207–209 p.
- [6]. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. 2018;58(2):61–7.
- [7]. Santra M, Shaughnessy J. Expression of multiple myeloma specific markers in bone marrow spicules using a novel immunohistochemical technique. 2014;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
- [8]. Yilmaz E. Presentation of multiple myeloma occurring in the humerus after strain: a case report. Clin Rheumatol. 2021;40(1):389–92.
- [9]. Gupta. Unconventional Presentation of Multiple Myeloma: A Series of 4 Cases. J Hematol. 2013;2(1):42–7.
- [10]. ElSabah H, Soliman DS, Ibrahim F, Al-Sabbagh A, Yassin M, Moustafa A, et al. Plasma cell myeloma with an aggressive clinical course and anaplastic morphology in a 22-year-old patient: A case report and review of literature. Am J Case Rep. 2020;21:1–8.
- [11]. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2016;36:e418–23.