



Neoplasia Limfoid yang Menyerupai Mesotelioma

Irianto,¹ Made Widya Wirayanti Puteri,¹ I Wayan Sunaka,² Novitasari³

¹Dokter Magang, RSUD Wangaya

²Dokter Spesialis Penyakit Dalam, RSUD Wangaya,

³Dokter Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Mahasaraswati Denpasar/RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Neoplasma limfoid merupakan kelainan proses hematopoiesis lini limfoid, yang bisa mengarah ke limfoma ataupun leukemia. Mesotelioma merupakan pertumbuhan sel mesotel abnormal yang terkait kuat dengan paparan asbestos. Pada gambaran radiologi, biasanya mesotelioma dideskripsikan sebagai lesi dengan densitas jaringan dengan batas yang tegas, spiculated yang menempel pada dinding toraks. Gambaran tersebut sebenarnya hanya menggambarkan suatu jaringan yang menempel pada toraks, dapat dicurigai mesotelioma, namun dapat juga akibat proses penyakit yang lain, seperti leukemia, limfoma, dan tuberkulosis. **Kasus:** Pria berusia 58 tahun datang ke IGD dengan keluhan sesak napas. Pasien awalnya dicurigai mesotelioma disertai kecurigaan keganasan darah, namun ternyata hasil biopsi lebih mengarah pada infiltrasi neoplasma limfoid. **Simpulan:** Pada pasien ini, neoplasma limfotik menginfiltrasi jaringan mesotel dan menghasilkan gambaran jaringan berbatas tegas dan spiculated yang menyerupai mesotelioma. Pemeriksaan biopsi sebagai baku emas belum dapat digantikan oleh pencitraan radiologi untuk saat ini, karena banyak proses penyakit lain yang dapat menyerupai suatu gambaran keganasan.

Kata Kunci: Limfoma, mesotelioma, neoplasma limfoid.

ABSTRACT

Introduction: Lymphoid neoplasms are abnormalities of the hematopoiesis process of the lymphoid line, which can lead to lymphoma or leukemia. Mesothelioma is an abnormal mesothelial cell growth strongly associated with asbestos exposure. In radiology, mesothelioma is usually described as a tissue-dense lesion with well-defined, spiculated borders attached to the thoracic wall. The picture actually only depicts a tissue attached to the thorax, which can be suspected as mesothelioma, but can also be due to other disease processes, such as leukemia, lymphoma, and tuberculosis. **Case:** A 58-year-old man presented to the emergency room with complaints of shortness of breath. The patient was initially suspected of mesothelioma with suspicion of blood malignancy, but it turned out that the biopsy results were more likely to lead to infiltration of lymphoid neoplasms. **Conclusion:** In this patient, a lymphatic neoplasm infiltrated the mesothelial tissue and produced a well-demarcated and spiculated tissue picture resembling mesothelioma. Biopsy examination as the gold standard cannot be replaced by radiologic imaging at this time, as many other disease processes can mimic a malignancy. **Irianto, Made Widya Wirayanti Puteri, I Wayan Sunaka, Novitasari. Lymphoid Neoplasm Resembling Mesothelioma.**

Keywords: Lymphoma, mesothelioma, lymphoid neoplasm.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

Neoplasma limfatik secara umum merupakan kelainan proses hematopoiesis lini limfoid yang menyebabkan berhentinya maturasi sel di berbagai tahapan hematopoiesis, menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkendali.¹ Sel mesotelial adalah sel-sel yang membentuk lapisan viseral. Mesotelioma maligna merupakan penyakit langka yang disebabkan oleh pertumbuhan sel mesotel, yang terkait kuat dengan paparan asbestos. Mesotelioma paling sering terjadi di lapisan

pleura, disebut mesotelioma pleura maligna.² Kombinasi mesotelioma dengan kejadian keganasan hematologis tidak umum, hanya dijumpai 45 kasus dari lebih dari 3.600 kasus mesotelioma, keganasan yang ditemukan meliputi leukemia kronik, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin.³ Dilaporkan kasus pasien yang dicurigai menderita 2 keganasan, dengan pemeriksaan lebih lanjut lebih menguatkan ke arah keganasan limfosit.

Kasus

Seorang pria berusia 58 tahun datang ke IGD dengan keluhan sesak napas sejak 1 bulan, dan memberat sejak semalam sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh batuk tidak berdahak dan merasa lemas. Keringat malam disangkal. Pasien bekerja sebagai supir. Ada riwayat operasi kelenjar getah bening 6 bulan yang lalu, serta dalam 6 bulan ini sudah 3 kali dilakukan penyedotan cairan dari parunya; cairan berwarna kemerahan. Pasien juga merasakan penurunan berat badan

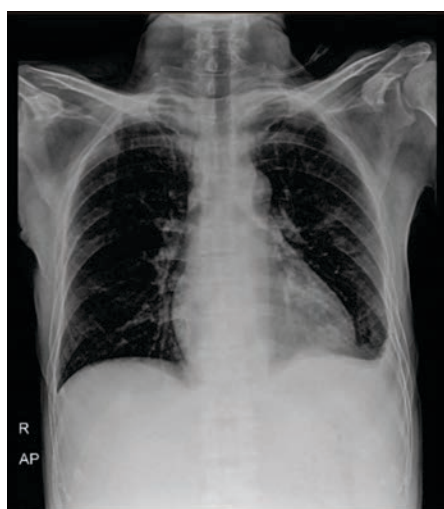
Alamat Korespondensi email: iriantoyap50@gmail.com



sejak 6 bulan terakhir. Tekanan darah 104/64 mmHg, denyut jantung 61 kali/menit, napas 24 kali/menit, suhu 36,1°C, dan saturasi 98% dengan oksigen kanul nasal 2 liter per menit. Dari pemeriksaan fisik dijumpai suara paru kiri bawah meredup dan teraba beberapa nodul tidak nyeri di leher. Hasil pemeriksaan laboratorium dijumpai leukositosis ekstrim dengan anemia serta trombositopenia (**Tabel 1**). Analisis darah tepi menunjukkan eritrosit normokrom anisopoikilosis serta leukosit yang mengarah ke neoplasma limfosit (**Tabel 2**). Foto rontgen toraks menunjukkan adanya infiltrat parahilar kiri serta efusi paru kiri (**Gambar 1**). Diagnosis sementara leukositosis *et causa* keganasan dd/ pneumonia, efusi pleura, dan anemia hiperkrommakrositer.

Pasien dirawat untuk evaluasi lanjutan, diberi transfusi darah sebanyak 600 mL disertai asam folat 2x50 mg per oral, vitamin B12 3x50 mcg per oral, *ceftriaxone* 2x1 g intravena dan NaCl infus 20 tetes per menit, serta *omeprazole* 2x40 mg. Setelah transfusi, kadar Hb masih 8,1, sehingga kembali diberi transfusi sebanyak 400 mL.

CT scan pasien menunjukkan massa di lobus superior paru kiri dengan kecurigaan ke arah mesotelioma (**Gambar 2**). Pasien mengaku tidak ada kontak dengan asbes. Pasien menjalani pungsi untuk sitologi cairan pleura dan biopsi transtorakal untuk diagnosis. Sampel pungsi berwarna *serohemorrhagic*.



Gambar 1. Foto toraks: Dijumpai infiltrat parahilar kiri, fibrosis parahilar kanan, dan sudut kosto frenikus

Pasien merasa sudah membaik setelah

transfusi dan dipulangkan. Hasil sitologi dan biopsi transtorakal menunjukkan sebaran dan agregasi sel-sel limfosit matur di antara

eritrosit, dicurigai keganasan limfosit, bukan mesotelioma karena tidak dijumpai sel mesotel ganas (**Gambar 3**). Pasien didiagnosis

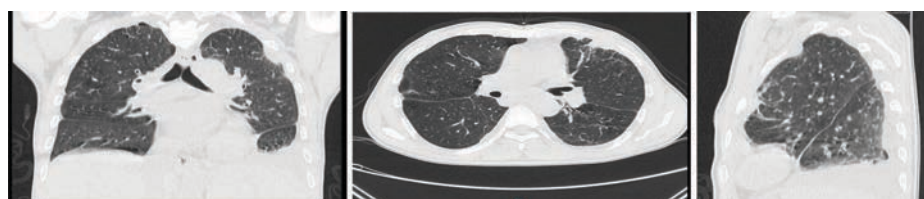
Tabel 1. Pemeriksaan laboratorium selama perawatan di rumah sakit.

Pemeriksaan Laboratorium	Awal	H-1	H-3	H-5	Satuan	Nilai Rujukan
Leukosit	63,37	45.19	32.51	66.15	10 ³ /uL	4 – 10
Hemoglobin	6,2	6,1	8,1	9,3	g/dL	13 – 18
Hematokrit	18,9	19,0	24,5	27,8	%	40 – 54
MCV	122,7	114,5	103,4	100,0	fL	81 – 96
MCH	40,3	36,7	34,2	33,5	Pg	27 – 36
MCHC	32,8	32,1	33,1	33,5	g/L	31 – 37
Trombosit	87	69	58	54	10 ³ /uL	150 – 400
RDW-SD	83,7	99,6	97,8	86,1	fL	37 – 54
Neutrofil	3,1	3,6	4,8	6,0	%	50 – 70
Limfosit	91,9	88,6	85,1	86,1	%	20 – 40
Monosit	4,9	7,6	9,8	8,6	%	2 – 8
Eusinofil	0,1	0,(?)	0,1	0,0	%	0 – 4
Basofil	0,0	0,1	0,2	0,2	%	0 – 1
SGPT	19				U/L	0 – 42
SGOT	19				U/L	0 – 37
Urea	36				mg/dL	10 – 50
Kreatinin darah	1,0				mg/dL	0,3 – 1,2

Keterangan: MCV: Mean corpuscular volume; MCH: Mean corpuscular hemoglobin; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-SD: Red cell distribution width - standard deviation; SGPT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase.

Tabel 2. Hasil analisis darah tepi.

Eritrosit	Normokromik anisopoikilosis (normositik, makrositik, sel stomatosit, sel ovalosit, sel <i>tear drop</i>), sel polikromasia (+) sel normoblas (+)
Leukosit	Kesan jumlah meningkat, didominasi sel limfosit matur, dijumpai sel mononuklear dengan sitoplasma sedikit berwarna kebiruan, anak inti menyerupai limfoblas dengan proporsi 10%, prolifosif 13%, limfosit matur 67%, segmen neutrofil 8%, eosinofil 2%, <i>smudge cell</i> (+)
Trombosit	Kesan jumlah menurun, <i>giant platelet</i> (+), <i>clump platelet</i> (-)
Kesan	Didapatkan morfologi sel darah tepi dengan gambaran bitopenia dengan dijumpai <i>blast cell</i> 10% yang dicurigai suatu <i>leukemic phase of lymphoma</i> dd/ <i>chronic lymphocytic leukemia</i> (CLL)



Gambar 2. Gambaran CT scan toraks. Dijumpai lesi dengan densitas jaringan pada lobus superior paru kiri dengan batas tegas, *spiculated* (gambaran massa dengan ujung-ujung lancip) menempel pada dinding toraks. Dijumpai efusi pleura kanan minimal dan efusi pleura kiri.

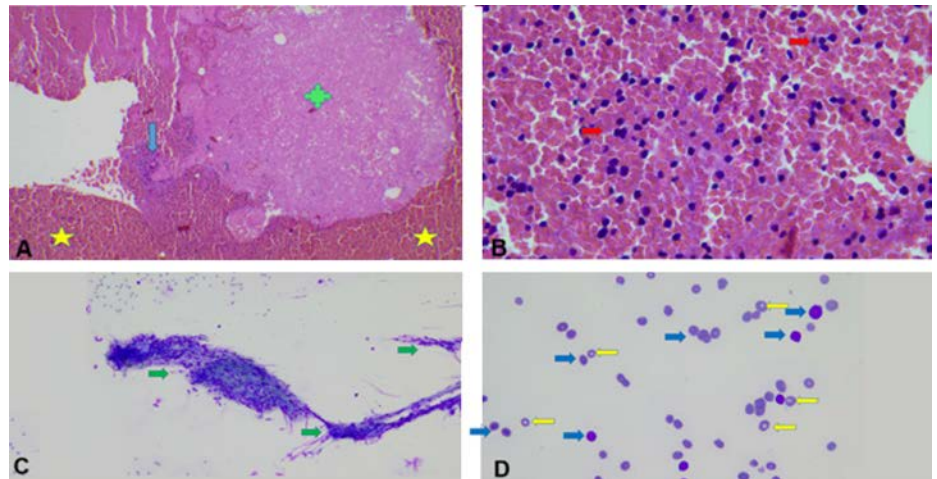
neoplasma limfoid *et causa* leukemia limfositik kronik (CLL) dd/ limfoma dan direncanakan untuk pemeriksaan lanjutan *flowcytometry*, dan jika perlu dilakukan biopsi sumsum tulang. Namun, pasien memutuskan untuk tidak melanjutkan pengobatan dan pemeriksaan. Pasien memilih pengobatan alternatif.

Diskusi

Dari semua keganasan hematologi lini limfoid ataupun secara umum pada orang dewasa, CLL/SLL (*chronic/small lymphocytic lymphoma*) merupakan salah satu yang paling umum dijumpai.⁴ Suatu penelitian kohort menunjukkan 20% pasien mengalami transformasi Richter dan 4% mengalami keganasan sekunder.⁵ Tampilan klinis CLL bervariasi, sehingga tata laksana awal tergantung dari evolusi penyakitnya. Selain adenopati mediastinum, manifestasi torakal dari CLL termasuk infiltrat paru ataupun efusi pleura tidak sering ditemukan; meskipun demikian, keterlibatan pleura dapat terjadi bahkan pada stadium awal CLL. Hal tersebut bisa terjadi akibat ekskresi sel maligna dan obstruksi limfatik akibat infiltrasi CLL ke nodus limfa paru dan mediastinum.⁴ Efusi pleura pada CLL dominan eksudat dan dapat tampak berdarah. Intervensi pleura pada pasien CLL relatif aman dengan komplikasi rendah. Tingkat bertahan hidupnya terkait erat dengan stadium keganasan.⁵

Transformasi Richter didefinisikan sebagai terbentuknya limfoma yang agresif pada pasien yang sebelumnya atau saat ini menderita CLL/SLL. Hal tersebut ditandai dengan penurunan keadaan umum yang cepat dan/atau munculnya gejala B (demam tanpa fokal infeksi, penurunan berat badan, keringat dingin), pembesaran kelenjar limfa secara lokal, peningkatan kadar *lactate dehydrogenase* (LDH) dan hiperkalsemia. Semua tanda tersebut mengarah ke arah transformasi Richter yang perlu dibuktikan dengan biopsi kelenjar yang terkena.⁶

Malignant pleural mesothelioma (MPM) adalah keganasan sel mesotel yang melapisi dinding paru dan dada, terkait kuat dengan paparan asbes dengan masa laten 20 sampai 50 tahun.⁷ Pasien mesothelioma biasanya mencari pengobatan karena sesak napasnya, biasanya bersamaan dengan batuk kering, nyeri dada, rasa lemas, dan penurunan berat badan. Terkadang disertai juga dengan



Gambar 3. Hasil histopatologi pasien. (A) Hasil biopsi transtorakal jaringan aspirat dari paru lobus superior kiri dengan pewarnaan HE, pembesaran 100 kali; Bintang kuning menunjukkan gambaran dominasi eritrosit; Panah biru menunjukkan kumpulan limfosit dan simbol hijau menunjukkan fibrin. (B) Biopsi transtorakal jaringan aspirat dari paru lobus superior kiri dengan pewarnaan HE, pembesaran 400 kali; Panah merah menunjukkan gambaran limfosit matur di antara eritrosit. (C) Sitologi cairan pleura dengan pewarnaan Diff Kwik, pembesaran 100 kali; Panah hijau menunjukkan agregasi limfosit. (D) Sitologi cairan pleura dengan pewarnaan Diff Kwik, pembesaran 400 kali; Panah biru menunjukkan sebaran limfosit matur di antara eritrosit (panah kuning).

keringat dingin dan demam. Sesak napas pada mesothelioma berkaitan dengan adanya efusi pleura, dipastikan dengan foto dan *CT scan* toraks. Efusi pleura biasanya akan diaspirasi, dan diambil sampel untuk pemeriksaan sitologi. Biopsi pleura juga diperlukan untuk diagnosis. Rasa sesak napas dan batuk kering sering menetap meskipun efusi telah diaspirasi karena penekanan mediastinum dan restriksi paru akibat massa mesotel pada paru.⁸

Pada kasus ini dijumpai tanda dan gejala menyerupai mesothelioma, yaitu gejala batuk, lemas, sesak napas, penurunan berat badan, ditambah dengan efusi *serohemorrhagic* dan massa pada pencitraan yang menambah kecurigaan ke arah keganasan. Namun, mesothelioma terkait erat dengan paparan asbestos. Pada kasus ini, pasien bekerja sebagai supir dan mengaku tidak pernah kontak erat dengan asbes; dan hasil biopsi menunjukkan limfositosis yang lebih mengarah pada keganasan darah, yang pada kasus ini CLL ditinjau dari hasil darah lengkap dan analisis darah tepi. Pada pasien tanpa riwayat paparan asbestos, mesothelioma sebaiknya tidak menjadi pilihan diagnosis pertama.

Ada beberapa laporan kasus yang menunjukkan gambaran radiologi paru menyerupai mesothelioma. Kasus wanita berusia 26 tahun tanpa gejala

yang menunjukkan gambaran radiologi mesothelioma, setelah dibiopsi menampilkan granuloma sel epiteloid, dengan pewarnaan BTA dan PCR pasien tersebut positif TBC dan didiagnosis pleuritis TB.⁹ Laporan kasus lain, pria berusia 65 tahun dengan gambaran radiologi menyerupai mesothelioma, hasil biopsi transtorakal mengarah ke limfoma sel-B *high grade*.¹⁰ Laporan kasus lainnya melaporkan pria 75 tahun dicurigai mesothelioma karena gambaran PET-CTnya. Namun, hasil biopsi mengarah ke DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*). DLBCL biasanya menginvasi nodul limfatik superfisial, seperti di daerah servikal, aksila, dan inguinal; mengingat DLBCL adalah penyakit ektranodal, saluran pencernaan dan paru juga dapat menjadi target.¹¹ Selain limfoma, leukemia juga pernah dilaporkan menunjukkan gambaran menyerupai mesothelioma; pasien *T-cell large granular lymphocytic leukemia* yang biasanya asimtomatis, menunjukkan gambaran agresif dan tampilan atipikal menyerupai mesothelioma pleural saat pemeriksaan dengan F-FDG PET/CT.¹²

Pada pasien ini tidak dijumpai 2 keganasan, namun pada pasien CLL perlu diwaspadai kejadian keganasan primer kedua/SPM (*second primary malignancy*). Kegagalan sistem imun pada CLL meningkatkan risiko infeksi serta insiden keganasan kedua.¹³ Manosow



dan Weinerman (1975) menunjukkan peningkatan insiden SPM sebesar 3 kali lipat dan kanker kulit sebesar 8 kali lipat pada pasien CLL dibandingkan pasien biasa.¹⁴ Benjamini, *et al*, yang meneliti pasien CLL mendapat imunokemoterapi dari 2004-2012 menunjukkan insiden SPM sebesar 2,38 kali lipat pada CLL/SLL dibandingkan populasi umum.¹⁵ Bond, *et al*, (2020) meneliti pasien CLL dari 2009-2017 yang diterapi dengan terapi target, yaitu *Bruton tyrosine kinase inhibitor* menemukan insiden SPM sebesar 2,2 kali lipat pada pasien CLL.¹⁶

Meskipun terapi CLL sudah semakin berkembang maju, namun insiden SPM masih tinggi. Studi kohort di Australia dari tahun 1981-2020 menemukan insiden SPM dari 517 pasien CLL sebesar 31,07% untuk keganasan kulit, 25,99% untuk keganasan organ padat (umumnya kanker prostat dan payudara), 5,19% untuk keganasan hematologi kedua, dan transformasi Richter terjadi pada 7,55% pasien.¹³

Simpulan

Dilaporkan suatu kasus yang awalnya dicurigai menderita 2 keganasan, setelah diperiksa

lebih lanjut mengarah ke neoplasma limfotik yang menyerupai gambaran mesotelioma. Neoplasma limfotik tersebut menginfiltrasi jaringan mesotel dan menghasilkan gambaran jaringan berbatas tegas dan spiculated yang menyerupai mesothelioma. Pemeriksaan biopsi sebagai baku emas belum dapat digantikan oleh pencitraan radiologi untuk saat ini, karena banyak proses penyakit lain yang dapat menyerupai suatu gambaran keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6):a034819. DOI: 10.1101/cshperspect.a034819. PMID: 31727680.
2. Jain SV, Wallen JM. Malignant mesothelioma [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519530/>.
3. Li X, Brownlee NA, Sporn TA, Mahar A, Roggli VL. Malignant (diffuse) mesothelioma in patients with hematologic malignancies: A clinicopathologic study of 45 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(9):1129-36. DOI: 10.5858/arpa.2014-0569-OA. PMID: 25844559.
4. Thouil A, Lakhal M, Bachir H, Bennani A, Kouismi H. Pleurisy as a sign of chronic lymphocytic leukemia. *Cureus* 2023;15(3):1-5. DOI: 10.7759/cureus.36880.
5. Brasher W, Faiz S, Patel B, Torres L, Ferrajoli A, Sagar AE, et al. Characteristics of pleural effusion in chronic lymphocytic leukemia. *Chest* 2020;158(4):A1188.
6. Condoluci A, Rossi D. Biology and treatment of Richter transformation. *Front Oncol*. 2022;12:829983. DOI: 10.3389/fonc.2022.829983. PMID: 35392219.
7. Nickell Jr LT, Lichtenberger III JP, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics* 2014;34(6):1692-706. DOI: 10.1148/rg.346130089.
8. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):402-29. DOI: 10.3322/caac.21572. Epub 2019 Jul 8. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313-314. PMID: 31283845.
9. Nishizawa S, Tobino K. Asymptomatic tuberculous pleurisy mimicking mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1149. DOI: 10.1164/rccm.201906-1223IM. PMID: 31765596.
10. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, Ueda K, Kawahara K, et al. Tumor necrosis factor- and interleukin-6-producing high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified in the pleura. *Leuk Res Rep*. 2018;10:1-3. DOI: 10.1016/j.lrr.2018.06.001. PMID: 29998057.
11. Ito T, Fujita K, Okamura M, Okuno Y, Saito Z, Kanai O, et al. Pleural involvement of diffuse large B-cell lymphoma mimicking malignant pleural mesothelioma. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101206. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101206. PMID: 32944500.
12. Senthil R, Visakh RA, Pratap T, Mahadevan P, Gangadharan VP. Atypical presentation of T-cell large granular lymphocytic leukemia mimicking pleural malignancy on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019;44(4):e296-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002425. PMID: 30624264.
13. Shen Y, Coyle L, Kerridge I, Stevenson W, Arthur C, McKinlay N, et al. Second primary malignancies in chronic lymphocytic leukaemia: skin, solid organ, haematological and Richter's syndrome. *Ejhaem*. 2022;3(1):129-38. DOI: 10.1002/jha2.366.
14. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 1975;232(3):267-9. PMID: 47401.
15. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline FCR therapy—distribution and clinical outcomes. *Leukemia Lymphoma*. 2015;56(6):1643. DOI: 10.3109/10428194.2014.957203.
16. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia* 2020;34(12):3197-205. DOI: 10.1038/s41375-020-0987-6.