

INTRAVASCULAR LYMPHOMA,
JENIS LIMFOMA YANG JARANG DIJUMPAI DENGAN PROGNOSIS BURUK

Willy Sandhika¹⁾, Aries Sasongko, Irene Lingkan Parengkuan

ABSTRAK

Intravascular lymphoma merupakan suatu jenis limfoma khusus yang jarang ditemukan dengan beberapa perbedaan mendasar bila dibandingkan dengan limfoma non-Hodgkin pada umumnya. Manifestasi klinis sangat bervariasi bergantung pada organ yang terkena. Tidak ada tanda-tanda patognomonik klinis, laboratoris, atau radiologis yang khusus pada *intravascular lymphoma*. Kasus ini tidak memberikan gejala yang umum terjadi pada jenis limfoma lainnya seperti bentukan massa atau nodul sehingga sangat sulit dideteksi. Penatalaksanaan *intravascular lymphoma* relatif sama dengan limfoma pada umumnya tetapi hampir selalu terdiagnosis pada stadium lanjut sehingga prognosis menjadi lebih buruk. Berbagai keadaan khusus ini menjadi dasar pemikiran untuk memisahkannya sebagai suatu entitas limfoma tersendiri.

Kata Kunci: *Intravascular Lymphoma, Lymphoma Non-Hodgkin*

ABSTRACT

Intravascular lymphoma is a rare type of lymphoma with some fundamental differences compared to other types of non-Hodgkin lymphoma in general. Its clinical manifestations vary greatly and depend on the affected organs. There is no pathognomonic signs of intravascular lymphoma, either in clinical, laboratory or radiological findings. This case is challenging to detect and often misdiagnosed because it does not show symptoms that are commonly found in other types of lymphoma, such as mass or nodules formation. The treatment is relatively similar to other lymphoma in general, but the prognosis is worse because it was mostly diagnosed in the advanced stage. These specific conditions become the main reason to separate this case as a special entity of lymphoma.

Keywords: *intravascular lymphoma, non-Hodgkin lymphoma*

¹⁾Department of Anatomic Pathology Faculty of Medicine, Universitas Airlangga/ Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, phone +628977474175, email: willysand@fk.unair.ac.id

PENDAHULUAN

Intravascular lymphoma merupakan suatu entitas khusus dari limfoma Non-Hodgkin yang jarang ditemukan dengan karakteristik pertumbuhan sel limfoma dalam lumen pembuluh darah, khususnya pembuluh darah kapiler. Kasus ini sering dijumpai pada populasi usia menengah hingga usia tua dan didominasi laki-laki. Sebagian besar pasien terdiagnosis dalam keadaan penyakit yang telah lanjut dan sudah menyebar, bahkan diagnosis baru ditegakkan pada saat otopsi setelah pasien meninggal. Penyakit ini dapat mengenai berbagai organ dan sering mengenai sistem saraf pusat atau kulit. Gejala yang umum terjadi adalah trombosis dengan hasil yang sangat bervariasi tergantung pada tempat lesi sehingga diagnosis limfoma hampir selalu ditegakkan setelah penyakit mencapai tahap lanjut. Penyakit ini bersifat agresif dan menimbulkan kematian apabila tidak ditangani dengan cepat dan tepat.¹⁻⁵

Kasus ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1959 oleh Pflieger dan Tappeiner sebagai "*angioendotheliomatosis proliferans systemica*" karena dipercaya bahwa pertumbuhan sel ganas intravaskular tersebut berasal dari endotel vaskular. Sheibani dkk pada tahun 1986 membuktikan melalui pemeriksaan imunohistokimia bahwa sel limfoma

intravaskular berasal dari jaringan limfoid dan menggambarkan penyakit tersebut sebagai *angiotropic (intravascular) large-cell lymphoma*. WHO pada tahun 2008 mendefinisikannya sebagai suatu limfoma sel B besar ekstra-nodal yang kemudian diklasifikasikan sebagai neoplasma sel B matur pada tahun 2018.^{2,3}

Evaluasi dan diagnosis yang tepat seringkali sulit dan membutuhkan integrasi dari berbagai sumber dan jenis informasi, termasuk evaluasi klinis, berbagai pemeriksaan penunjang, analisis mikroskopik jaringan maupun analisis imunofenotip. Penatalaksanaan pasien juga membutuhkan kolaborasi berbagai disiplin ilmu.

GAMBARAN KLINIS

Dua pola gambaran klinis yang telah dikenali antara lain tipe klasik (biasanya ditemukan pada pasien di negara Barat) ditandai dengan munculnya gejala yang berhubungan dengan organ utama yang terlibat terutama sistem saraf dan kulit, dan tipe *haemophagocytic syndrome-associated* (lebih sering dikenal sebagai tipe Asia karena dilaporkan terjadi di negara Asia), pasien mengalami kegagalan fungsi organ multipel yang disertai dengan hepatosplenomegali dan pansitopenia.^{1,3} Gejala penyerta lain yang berhubungan dengan limfoma berupa gejala-B (*B-symptoms*) juga dapat ditemukan pada

kedua tipe tersebut, terutama berupa demam.^{6,7} Gejala klinis yang ditimbulkan relatif berbeda dengan gejala klinis limfoma secara umum. *Intravascular lymphoma* menimbulkan gejala trombotik sedangkan salah satu gejala utama limfoma lainnya adalah pertumbuhan massa.^{8,9}

Lesi pada sistem saraf pusat memberikan gejala klinis menyerupai stroke yang meliputi defisit motorik dan sensorik, gangguan kognitif, kejang, vertigo maupun gangguan kesadaran. Sebuah telaah oleh Momota dkk menyatakan bahwa kasus pada sistem saraf pusat sering terdiagnosis sebagai infark serebri.^{10,11} Lesi pada kulit (gambar 1) menggambarkan suatu gangguan vaskularisasi kulit yang bervariasi dengan bermacam manifestasi berupa erupsi eritematosa yang nyeri dan meninggi, plak, *peau d'orange*, selulitis atau purpura.^{12,13}

Kasus di paru dilaporkan oleh Yu dkk pada tahun 2012 dengan keluhan utama batuk non-produktif dan nafas pendek selama 1 tahun. Kelainan pada kulit dan susunan saraf pusat tidak ditemukan pada pasien ini. Gejala paru lainnya yang pernah dilaporkan adalah emboli paru yang berakibat terjadinya kegagalan pernapasan akut.^{14,15}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

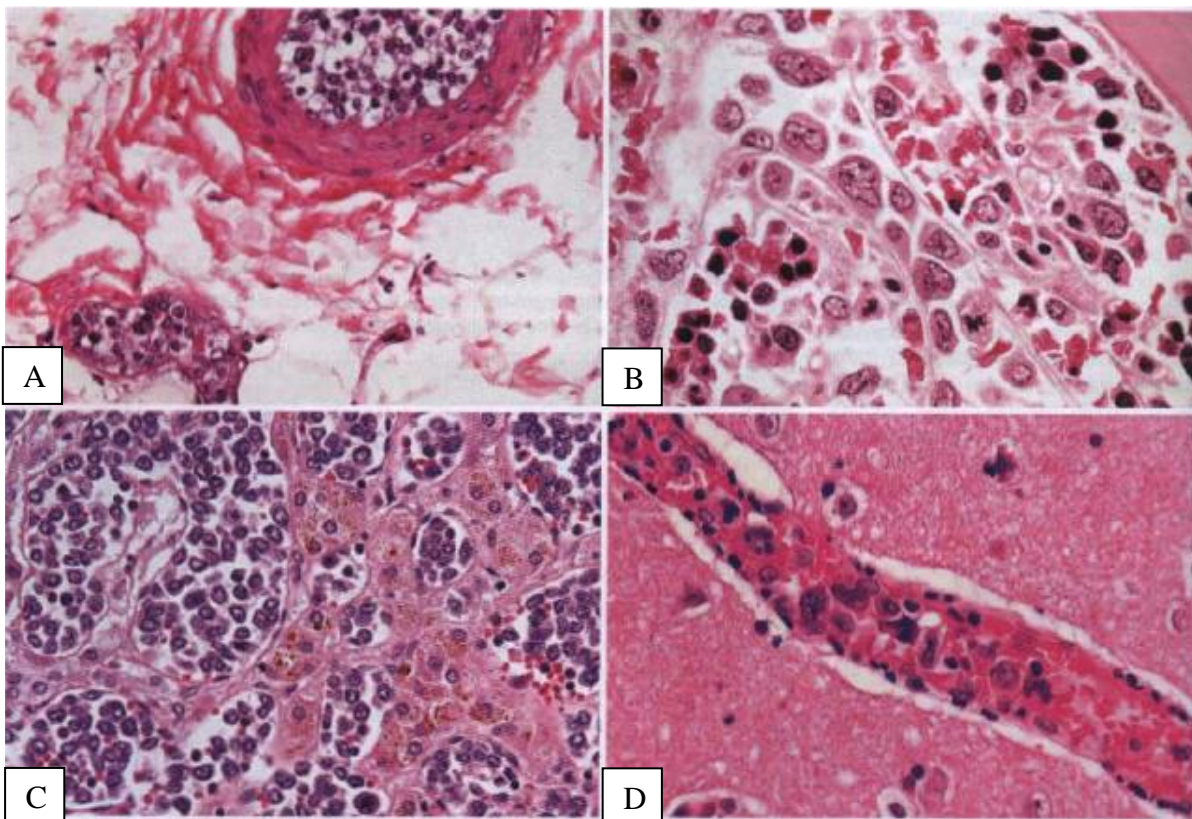
Pemeriksaan laboratorium darah tepi maupun radiologis seringkali tidak menunjukkan kelainan spesifik. Sebagian besar pasien mengalami anemia, peningkatan serum laktat dehidrogenase, peningkatan β_2 -mikroglobulin, peningkatan sedimen eritrosit, serta peningkatan kadar *C-reactive protein* (>3 mg/L) pada 9 dari 16 kasus. Pemeriksaan radiologis seringkali tidak memberikan gambaran massa atau nodul yang nyata, berbeda dengan limfoma Non-Hodgkin pada umumnya.⁶⁻⁸

GAMBARAN MIKROSKOPIS DAN IMUNOHISTOKIMIA

Inti sel limfoid neoplastik ini berbentuk bulat berukuran besar kromatin kasar dengan satu atau lebih anak inti prominen, sitoplasma tipis dan banyak didapatkan gambaran mitosis. Sel ganas ini ditemukan di dalam lumen pembuluh darah kecil atau sedang pada berbagai organ. Tidak ada atau sedikit didapatkan keterlibatan parenkimal disekitarnya (Gambar 2). Sel tumor pada pulasan imunohistokimia umumnya mengekspresikan berbagai antigen yang terkait dengan sel limfosit B seperti CD20 (96%).^{1,3,8}



Gambar 1. Gambaran klinis *Intravascular lymphoma* pada kulit (lesi purpura di lengan).⁶



Gambar 2. **A:** Sel limfoma berukuran besar berada di dalam pembuluh darah pada biopsi otak; **B:** Sel dengan inti bulat di dalam pembuluh darah vena (atas kanan) dan kapiler (bawah kiri); **C:** Sel tumor berukuran besar di dalam sinus sumsum tulang dengan inti ireguler; **D:** Sel tumor di dalam sinus di kelenjar adrenal. **E:** Sel tumor di lumen pembuluh darah kecil di sistem saraf pusat.³

PENATALAKSANAAN DAN PROGNOSIS

Sampai saat ini belum ada standarisasi dalam penatalaksanaan kasus ini. Hal ini mungkin disebabkan karena kasus sangat jarang ditemukan dan sulit terdiagnosis. Sebagian besar kasus diterapi dengan regimen pengobatan limfoma Non Hodgkin lainnya seperti CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine sulfate, prednisone*) atau dikombinasi dengan *rituximab* (R-CHOP).⁷ *Intravascular lymphoma* merupakan suatu limfoma yang agresif dengan prognosis yang buruk. Hal ini seringkali diperburuk oleh keterlambatan diagnosis. Angka bertahan hidup selama tiga tahun dilaporkan rendah berkisar 27% - 32%. Beberapa kasus yang terbatas pada kulit mempunyai prognosis sedikit lebih baik.^{7,9}

DISKUSI

Intravascular lymphoma merupakan limfoma Non-Hodgkin ekstranodal yang jarang terjadi dan bersifat agresif, tanpa gejala tumor atau pembesaran kelenjar getah bening. Informasi mengenai kasus ini sangat jarang didapatkan, sebagian besar berasal dari berbagai laporan kasus tunggal yang terkumpul. Hanya sedikit ditemukan laporan yang menyajikan telaah kumpulan kasus dalam jumlah besar. Penelitian

dalam skala paling besar sampai saat ini dilaporkan oleh Murase dkk di Jepang pada tahun 2007 dengan jumlah total 96 penderita. Angka kejadian kasus ini di seluruh dunia diperkirakan kurang dari 1 per 1.000.000.^{16,17} Kasus ini dilaporkan lebih sering terjadi pada kelompok usia lanjut. Sebuah penelitian retrospektif oleh Shimada dkk pada tahun 2008 melaporkan usia rata – rata penderita sekitar 67 tahun (rentang usia 34 – 84 tahun) dan 72% diantaranya berusia diatas 60 tahun.¹⁸ Data mengenai angka kejadian kasus ini di Indonesia tidak didapatkan karena sampai saat ini belum pernah ada kasus yang dilaporkan terjadi.

Dikatakan agresif, karena limfoma ini dapat menyebar melalui pembuluh darah ke berbagai organ dengan gejala berupa trombosis, sehingga pasien dapat memberikan berbagai macam gejala klinis yang tidak sama dan sering mengelabui para klinisi, sehingga kasus ini menjadi keganasan yang sulit dideteksi. Gejala klinik yang sangat bervariasi disertai dengan hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologik yang cenderung tidak spesifik membuat diagnosis premortem sangat sulit dilakukan.^{18,19}

Klasifikasi WHO memisahkan kasus ini menjadi suatu entitas tersendiri karena memiliki berbagai perbedaan yang mendasar, meliputi gejala klinis, gambaran radiologis, gambaran histopatologis,

imunofenotip, serta prognosis. Gejala klinis *intravascular lymphoma* umumnya berupa trombosis, sedangkan pada limfoma Non-Hodgkin lain umumnya gejala berupa pertumbuhan nodul atau massa.

Penatalaksanaan kasus ini sama dengan limfoma Non-Hodgkin lainnya. Namun minimnya informasi, sifat biologik penyakit yang agresif dan kesulitan dalam proses diagnosis menyebabkan keterlambatan penanganan dan prognosis *intravascular lymphoma* menjadi lebih buruk.¹⁹⁻²⁰

KESIMPULAN

Intravascular lymphoma merupakan suatu tipe khusus dari limfoma yang sangat jarang ditemukan dan seringkali menjadi fatal karena sifat biologik yang agresif dan diperburuk dengan keterlambatan dalam proses diagnosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ponzoni M, Campo E dan Nakamura S. *Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks*. Blood. 2018;8(132):1561-7
2. Nizamutdinov D, Patel NP, Huang JH, dan Fonkem E. *Intravascular Lymphoma in the CNS: Options for Treatment*. Current treatment options in neurology. 2017;19(10):35
3. Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. *Intravascular large B-cell lymphoma*. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (Revised 4th edition). Lyon: IARC;2017,h.317-8
4. Zuckerman D, Seliem R, dan Hochberg E. *Intravascular Lymphoma: The Great Imitator*. The Oncologist. 2006;11(5):496 – 502. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-496
5. García-Muñoz R, Rubio-Mediavilla S, Robles-de-Castro D, Muñoz A, Herrera-Pérez P, dan Rabasa P. *Intravascular large B cell lymphoma*. Leukemia Research Reports 2014;3(1):21–3
6. Orwat DE dan Batalis NI. *Intravascular Large B-Cell Lymphoma*. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:333-8
7. Mukherjee A, dan Ibrahim FI. *Case Reports: Intravascular large B-cell lymphoma: an elusive diagnosis with challenging management*. The Journal of Community and Supportive Oncology Issue. 2018;16(6):280-2
8. Patel S, Aasen G, Dolan M, Linden M, McKenna R, Rudrapatna V, Trotter, B, dan Drawz S. *Early Diagnosis of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Clues From Routine*

- Blood Smear Morphologic Findings. *Laboratory Medicine*. 2014;45(3):248–52
9. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Kojima M, Miura I, Mori M, Yoshino T dan Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*. 2007;109(2):478-85
 10. Mukari SA, Al-Edrus SA, Ramli N, Noordin M. Central nervous system intravascular lymphoma in a Malaysian. *Neurology Asia*. 2011;16(1):93-5
 11. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, Shibui S. Intravascular lymphoma of the central nervous system presenting as multiple cerebral infarctions. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74:353-8
 12. Barnett CR, Husain S, Seo S. dan Grossman M. Intravascular B-cell lymphoma: The role of skin biopsy. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:295-9
 13. Szuba A, Koba M, Rzeszutko M, Rzeszutko W, Dziegiel P, Loboda A, Dulak J, Andrzejak R. Cutaneous angiogenesis inpatient with intravascular lymphoma (IVL): a case report. *Dermatology Online Journal*. 2012;16(8):2
 14. Yu H., Chen G, Cheng D, Lin Q, Yang K, Li Y, Chen S. Primary intravascular large B-cell lymphoma of lung: a report of one case and review. *Diagnostic Pathology*. 2012;7:70
 15. Georjgin-Lavialle S, Galicier L, Darmon M. dan Fysekidis M. Intravascular lymphoma presenting as a specific pulmonary embolism and acute respiratory failure: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2009;3:7253.
 16. Lo R. dan Lique I. C. Intravascular Large B-Cell Lymphoma: A Continuing Clinical Enigma. *Philippine Journal of Pathology*. 2017;2(2)
 17. Yunce M., Mugañlinskaya N. dan Selinger S. Intravascular Large B-Cell Lymphoma presenting as multiple stroke: a case report. *Medicine*. 2018; 97:41
 18. Di Fonzo H., Contardo D., Carrozza D., Finocchietto P., Crisson A. R., Cabral C. dan De los Angeles Juarez M. Intravascular Large B Cell Lymphoma Presenting as Fever of Unknown Origin and Diagnosed by Random Skin Biopsies: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*. 2017; 18: 482-486
 19. Yamamoto A., Kikuchi Y., Homma K., O'uchi T. dan Furui S.

Characteristics of Intravascular Large B-Cell Lymphoma on Cerebral MR Imaging: Clinical Report. *American Journal of Neuroradiology*. 2012; 33 (2): 292-296

20. Bianchi A., Falcone L., Ricci L., Tombini M. dan Annibali O. Intravascular Lymphoma: Look for the Less Obvious. *Journal of Cancer Diagnosis*. 2018; 3(1): 115