



---

## Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) and Hypereosinophillia in Multiple Myeloma Patients in Saiful Anwar Hospital, Malang

RAHADIANTO<sup>1</sup>, MAIMUN Z. ARTHAMIN<sup>2</sup>

1. Universitas Hang Tuah : Jl Gadung no 1, Surabaya

2. Universitas Brawijaya : Jl Veteran, Malang

Koresponden : [rahadianto@yahoo.com](mailto:rahadianto@yahoo.com)

### ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell dyscrasias characterized by five clinical signs namely anemia, monoclonal protein in serum and / or urine, bone radiology and abnormal bone pain, hypercalcemia and insufficiency and / or kidney failure. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a clinical condition where Ig G and or Ig M antibodies bind to the red blood cell surface antigen and destruction of red blood cells through the complement system and the reticuloendothelial system. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by the production of antibodies directly against red blood cells. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by the production of antibodies directly against red blood cells. AIHA is a disorder that does not occur frequently, with an estimated incidence of 1-3 cases per 100,000 per year. A patient of Multiple Myeloma with AIHA who is likely to occur because of a non-specific bond that occurs due to high levels of protein M or some abnormalities of the patient's red blood cells, also has an eosinophillia. Eosinophillia from peripheral blood is defined as absolute eosinophil count  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$ . In general, eosinophillia is divided into familial type and acquired type. To find out the causes of eosifillia from these patients, it needs more in-depth observation and examination.

Keyword : Multiple myeloma, Plasma cell dyscrasias, AIHA, Eosinophillia

### ABSTRAK

Multiple myeloma adalah suatu diskrasia sel plasma yang ditandai dengan lima tanda klinis yaitu anemia, protein monoclonal pada serum dan/atau urine, radiologi tulang dan nyeri tulang yang abnormal, hiperkalsemia serta insufisiensi dan/atau gagal ginjal. Anemia hemolitik Autoimun (AIHA) adalah kondisi klinis dimana antibodi Ig G dan atau Ig M berikatan dengan antigen permukaan sel darah merah dan terjadi destruksi sel darah merah lewat sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial. Autoimun hemolitik anemia (AIHA) ditandai dengan produksi antibodi langsung terhadap sel darah

merah. Autoimun hemolitik anemia (AIHA) ditandai dengan produksi antibodi langsung terhadap sel darah merah. AIHA merupakan kelainan yang tidak sering terjadi, dengan perkiraan insiden 1 – 3 kasus per 100.000 pertahun. Didapatkan seorang pasien Multiple Myeloma dengan AIHA yang kemungkinan terjadi karena suatu ikatan non spesifik yang terjadi karena protein M kadar tinggi atau beberapa abnormalitas sel darah merah pasien, juga didapatkan suatu eosinofilia. Eosinofilia dari darah tepi didefinisikan sebagai penghitungan eosinophil absolut  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ . Secara umum, eosinophilia dibagi menjadi tipe familial dan tipe didapat. Untuk mengetahui penyebab eosinofilia dari pasien ini perlu pengamatan dan pemeriksaan lebih mendalam.

Kata Kunci : Multiple myeloma, Dikrasia sel Plasma, AIHA, Eosinofilia

## PENDAHULUAN

Multiple myeloma adalah diskrasia sel plasma yang berperan hampir 10% dari semua keganasan hematologis. Untuk membedakan multiple myeloma dari dyscrasias sel plasma lainnya, diagnosis didasarkan pada fitur histologis, serologis, dan radiografi dan termasuk sumsum tulang dengan sel plasma klonal atau konfirmasi histologis dari plasmacytoma; protein monoklonal dalam serum atau urin (kecuali pasien memiliki mieloma nonsekresi [3% dari pasien]); dan kerusakan organ akhir yang dibuktikan dengan insufisiensi ginjal, hiperkalsemia, anemia, atau lesi tulang litik. (Korbet and Schwartz, 2018)

Kasus multiple myeloma sangat jarang, di USA berkisar antara 3 – 4 kasus/100.000 populasi/tahun dan angka kejadian ini sangat bervariasi, terendah adalah 1/100.000 populasi/tahun di China dan tertinggi 4/100.000 populasi/tahun di Negara Barat (industri), angka kejadian ini meningkat sesuai dengan meningkatnya umur harapan hidup dari masing-masing negara, umur rata-rata 65 tahun dan umur yang kurang 40 tahun hanya <3%, laki-laki dan perempuan berbanding 3:2, kulit hitam lebih sering daripada kulit putih. (Kyle, 2012), (Bartl Prof. *et al.*, 1987), (Quigley, Means and Glader, 2014) Angka kejadian multiple myeloma di Indonesia masih belum banyak dilaporkan dan di Bagian Patologi Klinis FK USU/RSUP H. Adam Malik dan RSU Tembakau Deli Medan kasus multiple myeloma didapat hanya 10 kasus selama  $\pm 15$  tahun. (Aman, 2005)

Autoimmun hemolitik anemia (AIHA) adalah suatu keadaan dimana didapatkan adanya produksi antibodi langsung terhadap sel darah merah sehingga menyebabkan

sel darah merah tersebut menjadi lisis. (Gehrs and Friedberg, 2002) Anemia yang berhubungan dengan myeloma dilaporkan meningkat karena gangguan maturasi seri eritroblastik yang memperpendek masa hidup eritrosit dan defisiensi iron berhubungan dengan massa tumor. Walaupun demikian, hal ini jarang sekali dilaporkan. (Ting *et al.*, 1982), (Beguin, 1995), (Silvestris *et al.*, 2019) Sejak 1987, di Jepang, hanya didapatkan laporan kasus AIHA yang berhubungan dengan myeloma dan tidak satupun dari kasus-kasus ini yang dapat membuktikan bahwa antibodi yang bertanggung jawab untuk terjadinya AIHA pada myeloma adalah protein M. (WADA *et al.*, 2004)

## KASUS

Wanita, 48 th, status menikah, datang dengan keluhan perut terasa penuh sejak 2 bulan sebelum masuk RS, terutama setelah makan, mual, muntah berisi makanan. Buang air dalam batas normal, Nafas terasa sesak sejak 2 bulan sebelum masuk RS, terutama bila pasien berjalan 10 – 20 meter, kaki bengkak yang timbul sejak 1 tahun yang lalu. Tidak pernah didapatkan riwayat transfusi, maupun riwayat perdarahan gusi. Pada tahun 2005 pasien dirawat karena penyakit ginjal. Dari pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang, GCS 4 – 5 – 6, Tensi 90/60 mmHg, Nadi 80x/menit, Respiration Rate 20x/menit. Kepala dan leher dalam batas normal, Thorax : ictus palpable pada MCL Sinitra ICS V, Abnomen : hepatomegali 4 jari dibawah arcus costae, Extremitas : Odem pada extremitas inferior. Dari pemeriksaan laboratorium darah lengkap pada awal masuk didapatkan Hemoglobin 10,3 g/dl, Leukosit 7.040/ $\mu$ L, Trombosit 320.000/ $\mu$ L, MCV 110 fl, MCH 38,10 pg, RDW 21,20 %, Diff 30/1/-/37/29/3, Urine lengkap pH 6.0, BJ 1.030, Glukosa negatif, Protein +2, Keton trace, Bilirubin negative, Urobilinogen negatif, Nitrit negatif, Lekosit negatif, Eritrosit trace.

Pemeriksaan kimia klinik keesokan harinya didapatkan gula darah sewaktu 107 mg/dl, Ureum 33,20 mg/dl, Kreatinin 1,57 mg/dl. Enam hari kemudian dari pemeriksaan kimia klinik didapatkan SGOT 22 U/L, SGPT 41 U/L, Albumin 1,65 g/dl, Ureum 18,6 mg/dl, Kreatinin 1,26 mg/dl, Bilirubin total 1,33 mg/dl, Bilirubin direk 0,59 mg/dl, Bilirubin Indirek 0,74 mg/dl. Dua belas hari setelah masuk RS dari pemeriksaan faal hati didapatkan Protein total 7,30 g/dl, Albumin 1,39 g/dl, Globulin 5,91 g/dl. Pada hari ke 8 dari pemeriksian elektrolit didapatkan Calcium 6,9 mg/dl. Protein Bence Jones negatif,

Pada hari ke 13 pasien diperiksa darah lengkap dengan hasil Hb 9,6 g/dl, Lekosit 10,340/ $\mu$ L, Trombosit 276.000/ $\mu$ L, MCV 113 fl, MCH 38 pg, RDW 18,9 %, Retikulosit 5,23 %, Dff count 53/2/-/35/9/1.

Dari pemeriksaan elektroforesa protein didapatkan gambaran suatu monoclonal gammopathy. Pasien diperiksa pula Direct Antiglobulin Tes (DAT) dengan hasil +4. Dari pemeriksaan BMA didapatkan infiltrasi sel-sel plasma 20 % dengan kesan menunjukkan multiple myeloma dengan komplikasi AIHA, defisiensi besi dan eosinofillia.

## **DISKUSI**

Multiple myeloma adalah keganasan sel B yang ditandai dengan perpindahan monoclonal dan akumulasi sel plasma abnormal pada sumsum tulang. Manifestasi klinis myeloma bersifat heterogen antara lain, komplikasi pada tulang, gejala ketidakseimbangan hemopoiesis dan hiperviskositas, disfungsi renal, infeksi, neuropati perifer dan penyakit extrameduller. (Dimopoulos and Terpos, 2010)

Dilaporkan bahwa MM terjadi pada 1 % dari semua penyakit keganasan dan terjadi pada 10 % keganasan hematologi. Insiden pertahun kasus baru yang terdiagnosa pada United States adalah 3 – 4 kasus per 100.000 populasi pertahun dengan perkiraan 14000 kasus baru tiap tahunnya. Umur rata-rata saat diagnosis adalah 65 tahun dan 3 % pasien lebih muda dari 40 tahun. Penyakit ini memiliki insiden yang tinggi pada laki-laki dan berkebangsaan Afrika- Amerika. Penyebab MM ini tidak diketahui. Paparan terhadap radiasi akan meningkatkan resiko. (Angtuaco *et al.*, 2004)

Diagnosis suatu multiple myeloma ditetapkan berdasar kriteria yang telah ditetapkan pada tahun 2003 oleh International Myeloma Working Group yaitu bila didapatkan : 1. sel plasma monoclonal  $\geq$  10 % dari sumsum tulang dan atau didapatkannya hasil biopsi yang menunjukkan plasmacytoma. 2. protein monoclonal dari serum dan atau urine. 3. disfungsi organ yang berhubungan dengan myeloma antara lain : peningkatan Kalsium pada darah, insuffisiensi renal, anemia, lesi tulang litik atau osteoporosis. (Jennifer M *et al.*, 2011)

Anemia hemolitik Imun adalah kondisi klinis dimana antibodi Ig G dan atau Ig M berikatan dengan antigen permukaan sel darah merah dan terjadi destruksi sel darah

merah lewat sistem komplemen dan sistem retikuloendotelial. Anemia hemolitik Imun diklasifikasikan menjadi autoimun, alloimun atau drug induced berdasar rangsangan antigenik untuk respon imun. Autoimun hemolitik anemia (AIHA) ditandai dengan produksi antibodi langsung terhadap sel darah merah. AIHA merupakan kelainan yang tidak sering terjadi, dengan perkiraan insiden 1 – 3 kasus per 100.000 pertahun. (Gehrs and Friedberg, 2002) Dilaporkan bahwa myeloma jarang sekali berhubungan dengan anemia hemolitik autoimun. (Patel R, 1987), (Friedland M, 1979). Protein M yang diproduksi oleh sel myeloma dan Ig G yang mengikat sel darah merah pasien adalah subclass Ig G1-k. Dalam suatu penelitian didapatkan bahwa perbaikan anemia hemolitik dan hasil tes coombs, yang berhubungan dengan pengurangan kadar IgG setelah kemoterapi, menunjukkan bahwa protein M adalah penyebab dari hemolisis. Tetapi hal ini tidak dapat dibuktikan karena antibodi yang mengikat sel darah merah tidak didapatkan pada kultur supernatant yang didapat dari sel mononuclear sumsum tulang pasien (termasuk sel myeloma). Kemungkinan terjadi suatu ikatan non spesifik yang terjadi karena protein M kadar tinggi atau beberapa abnormalitas sel darah merah pasien. Tetapi hal ini masih diperlukan pengamatan lebih lanjut. Selain itu masih didapatkan kemungkinan bahwa pasien multiple myeloma merupakan komplikasi AIHA yang sudah ada sebelumnya, walaupun tidak didapatkan catatan medis sebelumnya. Sehingga disimpulkan bahwa hubungan antara protein M yang diproduksi sel myeloma dengan AIHA masih belum jelas. (WADA *et al.*, 2004)

Eosinofilia dari darah tepi didefinisikan sebagai penghitungan eosinophil absolut  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ . Growth factor utama untuk eosinophil adalah IL3, IL 5 dan granulocyte monocyte – colony stimulating factor (GM-CSF). Growth factor ini diproduksi oleh T limfosit yang teraktifasi, mast cells, dan sel stroma jaringan. Derajat eosinophilia diklasifikasikan menjadi derajat ringan bila penghitungan absolut eosinophil  $0,5 - 1,5 \times 10^9/L$ , derajat sedang bila penghitungan absolut eosinophil  $1,5 - 5 \times 10^9/L$ , dan derajat berat bila penghitungan absolut eosinophil  $> 5 \times 10^9/L$ . Secara umum, eosinophilia dibagi menjadi tipe familial dan tipe didapat. Eosinofilia yang didapat diklasifikasikan menjadi primer atau clonal eosinophilia (berdasarkan histologis, sitogenetik atau penanda molecular keganasan myeloid pada sumsum tulang), sekunder eosinophilia, dan idiopatik eosinophilia. Yang termasuk idiopatik eosinophilia adalah idiopatik

hipereosinofilik syndrome (HES). Eosinofillia dapat menyebabkan berbagai lesi pada organ yang berbeda dan jaringan karena bahan sitotoksik eosinophil. Pada pasien ini, didapatkan peningkatan eosinofil, yang dapat dikategorikan sebagai eosinofilia sekunder karena multiple myeloma. (Ho Sup *et al.*, 2011)

Hipereosinofilic syndrome (HES) ditandai dengan suatu produksi yang berlebihan eosinophil yang melibatkan suatu gangguan organik. Diagnosis suatu idiopatik HES berdasar kriteria Chusid's yaitu penanda eosinofillia (Absolute Eosinophilic Count  $> 1500 \times 10^6/L$ ), berlangsung kronis ( $> 6$  bulan), tidak didapatkan penyebab sekunder hipereosinophilia dan tanda dan gejala eosinophil tissue injury. Tumor adalah salah satu penyebab sekunder eosinofillia. HES harus dibedakan dari reaktif hipereosinofillia pada infeksi parasite, penyakit alergi dan penyakit hematologi. HES dapat terjadi pada semua umur, meskipun kebanyakan kasus terjadi pada umur 20 – 50 tahun dan lebih sering terjadi pada laki-laki daripada wanita (9 : 1). (Navarro *et al.*, 2009) Berdasarkan kriteria Chusid diatas, pada pasien ini tidak dapat digolongkan sebagai idiopathic hipereosinofilic syndrome (HES). Penyebab sekunder eosinofillia antara lain : infeksi (terutama cacing), obat, pulmonary eosinofillia, penyakit autoimun, inflamasi, endokrinopati dan keganasan. Tetapi hanya didapatkan sedikit laporan mengenai hubungan eosinofillia dengan multiple myeloma atau gangguan sel plasma. Belum didapatkan mekanisme yang dapat diterima untuk menjelaskan terjadinya eosinofillia perifer pada pasien dengan gangguan sel plasma. Stefanini mengajukan 4 hipotesis terjadinya eosinofillia pada pasien multiple myeloma yaitu : 1. Didapatkan pelepasan protein dari sel nekrosis tumor yang menyebabkan eosinofillia. 2. Adanya tumor metastasis dari sumsum tulang yang menstimulasi eosinofilopoiesis. 3. Eosinofillia menggambarkan respon genetic atau familial terhadap tumor ganas. Dan terakhir adalah sel neoplastic mengaktifkan substansi yang mensekresikan secara langsung atau tidak langsung (via sekresi oleh sel lain) menghasilkan suatu eosinofillia. Menurut Stefanini, IL-3, IL-5 dan GM-CSF menghasilkan eosinophilopoiesis pada pasien dengan keganasan hematologi. Terapi untuk sekunder eosinofillia adalah terapi terhadap penyakit penyebabnya. Terapi utama untuk gangguan plasma sel dengan eosinofillia adalah melphalan, vincristine, Adriamycin dan dexametason atau cyclophosphamide. Prognosis untuk pasien ini kurang baik. (Ho Sup *et al.*, 2011)

## KESIMPULAN

Pada kasus seorang wanita penderita multiple myeloma yang menderita AIHA dan sekunder eosinofilia didapatkan bahwa hubungan terjadinya AIHA dengan adanya peningkatan protein M masih tidak dapat dijelaskan secara tepat demikian pula terjadinya sekunder eosinofilia pada pasien kami ini masih perlu adanya penelitian-penelitian yang lebih lanjut lagi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aman, A. K. (2005) 'Profil Penderita Multiple Myeloma di Bagian Patologi Klinik', *Majalah Kedokteran Nusantara*, 38(2), pp. 3–6.
- Angtuaco, E. J. C. *et al.* (2004) 'Radiology Multiple Myeloma : Clinical', *Radiology*, (5), pp. 11–23.
- Bartl Prof., R. *et al.* (1987) 'Histologic Classification and Staging of Multiple Myeloma: A Retrospective and Prospective Study of 674 Cases', *American Journal of Clinical Pathology*, 87(3), pp. 342–355. doi: 10.1093/ajcp/87.3.342.
- Beguin, Y. (1995) 'Erythropoiesis and Erythropoietin in Multiple Myeloma', *Leukemia & Lymphoma*. Taylor & Francis, 18(5–6), pp. 413–421. doi: 10.3109/10428199509059639.
- Dimopoulos, M. A. and Terpos, E. (2010) 'symposium article Multiple myeloma', *Annals of Oncology* 21, 21(Supplement 7), pp. vii143–vii150. doi: 10.1093/annonc/mdq370.
- Friedland M, S. P. (1979) 'Myelomatosis and hemolytic anemia. Hemolytic anemia, a rare complication of multiple myeloma, is successfully managed by splenectomy', *R.I Med J*, pp. 469 – 471.
- Gehrs, B. C. and Friedberg, R. . (2002) 'Autoimmune Hemolytic Anemia', *American Journal of Hematology*, 69(November 2001), pp. 258–271. doi: 10.1002/ajh.10062.
- Ho Sup, L. *et al.* (2011) 'Successful Chemotherapy Following Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma and Multi-organ Dysfunction with Infiltration of Eosinophils : A Case Report', *Cancer Res Treat*, 43(3), pp. 199–203. Available at: <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2011.43.3.199>.
- Jennifer M, B. *et al.* (2011) 'Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011', *British Journal of Haematology*, pp. 32–75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x.
- Korbet, S. M. and Schwartz, M. M. (2018) 'Multiple myeloma', *Side Effects of Medical Cancer Therapy: Prevention and Treatment: Second Edition*, pp. 277–284. doi:

10.1007/978-3-319-70253-7\_10.

- Kyle, R. A. (2012) 'Multiple Myeloma: An Overview in 1996', *The Oncologist* 1996, pp. 1051–1062. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0227.
- Navarro, I. *et al.* (2009) 'Renal involvement as the first manifestation of hypereosinophilic syndrome : a case report Case report', *NDT Plus*, 2(August), pp. 379–381. doi: 10.1093/ndtplus/sfp092.
- Patel R, S. S. (1987) 'Possible autoimmune hemolysis with multiple meloma : a case report with review of the literature', *Blood* 70.
- Quigley, J. G., Means, R. T. J. and Glader, B. (2014) *Witrobe's Clinical Haematology*. 13th edn, *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th edn.
- Silvestris, F. *et al.* (2019) 'Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L 2 / TRAIL 2 highly malignant plasma cells : a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma', *BLOOD*, 99(4), pp. 1305–1314. Available at: [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org).
- Ting, C. *et al.* (1982) *Anemia in patients with myelomatosis*, *British journal of cancer*. doi: 10.1038/bjc.1982.141.
- WADA, H. *et al.* (2004) 'Multiple Myeloma Complicated by Autoimmune Hemolytic Anemia', *Internal Medicine*, 43(7), pp. 595–598.