

Case Report

**Generalized Lymphadenopathy due to Chronic Lymphocytic Leukemia  
(CLL) :  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Imaging**

**Basuki Hidayat<sup>\*</sup>, Febby Hutomo<sup>\*</sup>, Ryan Yudistiro<sup>\*\*</sup>, Ivana D. Mulyanto<sup>\*\*</sup>,  
Hendra Budiawan<sup>\*\*</sup>, Johan S. Masjhur<sup>\*</sup>**

*<sup>\*</sup> Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
Padjajaran University – Hasan Sadikin Hospital Bandung  
Jl. Pasteur no 38, Bandung, Indonesia 40161*

*<sup>\*\*</sup> Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Mochtar Riady  
Comprehensive Cancer Centre, Jakarta, Indonesia  
Email: basukinuclmed@gmail.com*

**Abstract**

*Lymphadenopathy is a common clinical finding with a broad differential diagnosis, with Carcinoma of Unknown Primary (CUP) as one of its most common causes. Fluorine-18 fluoro-2 deoxy glucose ( $^{18}\text{F}$ - FDG) positron emission tomography (PET) is a Nuclear Medicine scintigraphy procedure commonly used to localize suspected a primary lesion by depicting a metabolic status. However, in the expertise of  $^{18}\text{F}$  FDG PET study, clinical finding and epidemiologic data must be considered to get a better conclusion. We describe  $^{18}\text{F}$ -FDG PET study in the presence of generalized lymphadenopathy due to chronic lymphocytic leukemia (CLL), a rare disease which is initially suspected of having CUP.*

**Keywords:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, lymphadenopathy, lymphoma, leukemia

Case Report

## Limfadenopati Generalisata pada *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*: pencitraan dengan $^{18}\text{F}$ -FDG PET

*Basuki Hidayat*<sup>\*</sup>, *Febby Hutomo*<sup>\*</sup>, *Ryan Yudistiro*<sup>\*\*</sup>, *Ivana D. Mulyanto*<sup>\*\*</sup>, *Hendra Budiawan*<sup>\*\*</sup>, *Johan S. Masjhur*<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Bagian Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler  
FK Unpad / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Jl. Pasteur no 38, Bandung, Indonesia 40161

<sup>\*\*</sup>Bagian Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler Mochtar Riady *Comprehensive Cancer Centre*, Jakarta, Indonesia  
Email: basukinuclmed@gmail.com

### Abstrak

Limfadenopati adalah temuan klinis yang dapat disebabkan oleh berbagai keadaan penyakit, tersering adalah keadaan keganasan yang belum diketahui jenis/asalnya (*carcinoma unknown origin; CUP*). *Flourine-18 fluoro-2 deoxy glucose Positron Emission Tomography* ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) adalah prosedur pencitraan Kedokteran Nuklir, yang dapat mengidentifikasi lesi keganasan berdasarkan tingkat metabolisme, seringkali digunakan untuk melokalisasi lesi primer dari CUP. Akan tetapi, untuk mendapatkan kesimpulan yang lebih baik pada pemeriksaan  $^{18}\text{F}$  FDG PET, data kondisi klinis dan epidemiologi harus ikut dipertimbangkan. Kami melaporkan satu kasus pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ - FDG PET pada penderita limfadenopati generalisata yang diduga suatu CUP, yang pada akhirnya didiagnosis *chronic lymphocytic leukemia (CLL)*.

**Kata kunci:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, limfadenopati, *carcinoma unknown origin*, leukemia

### Case Report

#### Pendahuluan

Limfadenopati adalah temuan klinis yang sering dengan diagnosis yang sangat beragam. Pada 57% kasus penyebab limfadenopati bukan oleh keganasan. Hal ini mengharuskan klinisi memberikan perhatian lebih pada kasus limfadenopati, karena kemungkinan disebabkan oleh keganasan masih cukup tinggi. Limfadenopati dapat soliter/multipel, dapat lokal/terbatas, tetapi dapat pula terjadi pada beberapa kelenjar getah bening di banyak lokasi atau dikenal sebagai limfadenopati generalisata. Limfadenopati generalisata dapat disebabkan karena infeksi, seperti infeksi *M. tuberculosis* atau HIV, dapat pula akibat penyebaran ke/ keterlibatan kelenjar getah bening karena suatu keganasan.<sup>1,2</sup>

Pada kasus keganasan, temuan klinis awal dapat hanya berupa limfadenopati. Keganasan akan dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab, terutama bila limfadenopati terjadi multipel dan/atau generalisata. Keadaan klinis dengan limfadenopati yang diduga akibat keganasan, tipe/primer keganasan belum/tidak diketahui, seringkali juga disebutkan sebagai kasus *carcinoma of unknown primary* (CUP). Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien dengan CUP hanya berkisar 16%. Raber et al melaporkan bahwa dampak dari terdeteksinya tumor primer dapat meningkatkan prognosis secara signifikan dan memperpanjang usia harapan hidup hingga 23 bulan.<sup>1,3</sup>

Salah satu kelebihan pemeriksaan Kedokteran Nuklir adalah mudah melakukan pemeriksaan seluruh tubuh. *Positron Emission Tomography* (PET) dengan menggunakan <sup>18</sup>F-FDG adalah salah satu pemeriksaan Kedokteran Nuklir yang dapat menggambarkan status metabolik pada berbagai organ. Modalitas ini dapat menggambarkan status metabolik pada berbagai organ. <sup>18</sup>F-FDG PET telah dilaporkan dapat membantu melokalisasi lesi primer pada 8%-53% pasien dengan CUP. Walaupun demikian, modalitas pemeriksaan ini memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas berkisar antara 73% - 100% dan 55% - 100%, serta nilai positif palsu sekitar 20%.<sup>4,5</sup>

Kami melaporkan kasus penderita limfadenopati generalisata yang diduga suatu CUP dan dilakukan pemeriksaan <sup>18</sup>F-FDG PET. Setelah melalui pemeriksaan, pasien didiagnosis terkena *chronic lymphocytic leukemia* (CLL).

#### Laporan Kasus

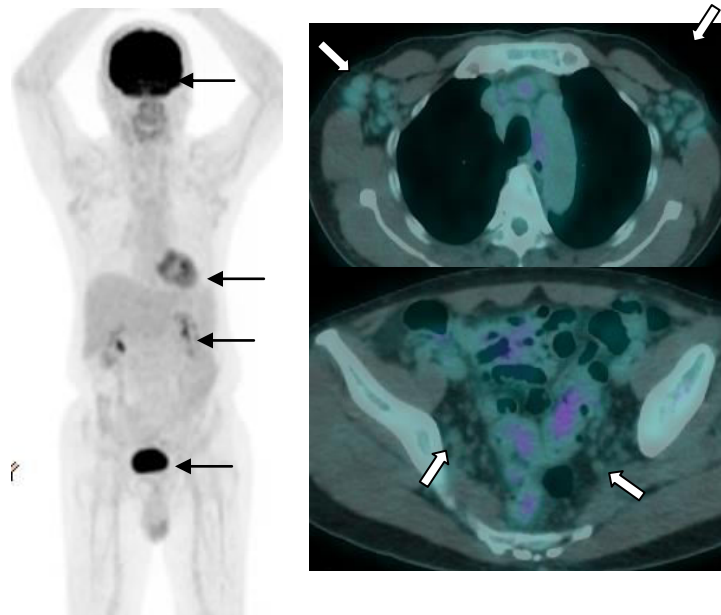
Laki laki berusia 70 tahun dengan penurunan berat badan drastis dalam 6 bulan, kelelahan ekstrem dan mual. Pada pemeriksaan fisik didapatkan limfadenopati yang teraba pada kedua sisi leher dan inguinal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hitung sel darah putih yang sangat tinggi, peningkatan laju endap darah dan sedikit peningkatan kadar serum LDH,

**Case Report**

sedangkan parameter laboratorium lainnya dalam batas normal. Terdapat riwayat trauma muskuloskeletal pada bahu kiri dan robekan ligamen 40 tahun yang lalu. Tidak jelas didapatkan adanya riwayat infeksi *M. tuberculosis*, maupun kontak dengan penderita tuberkulosis. Pasien menolak untuk dilakukan biopsi dari limfadenopati di leher, maupun di inguinal tersebut.

Pemeriksaan CT abdomen menunjukkan pembesaran beberapa kelenjar getah bening yang berlokasi di ruang retroperitoneal, rongga pelvis dan ruang perirectal yang mengarahkan pada perkiraan kemungkinan disebabkan karena adanya limfoma maligna. Pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 3 bulan setelah pemeriksaan CT abdomen. Pada pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, didapatkan adanya pembesaran kelenjar getah bening generalisata yang tanpa disertai penangkapan  $^{18}\text{F}$ -FDG pada servikal, mediastinum, hilus, kedua aksila, abdomen (mesenterial dan retroperitoneal) dan pelvis. Gambaran patologis pada pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ -FDG PET tersebut mengarahkan kecurigaan adanya limfadenopati generalisata yang disebabkan karena adanya limfoma maligna derajat rendah atau penyakit limfoproliferatif lainnya.

Berdasarkan temuan dari pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dilakukan biopsi kelenjar getah bening. Biopsi dilakukan 2 minggu setelah pemeriksaan  $^{18}\text{F}$ -FDG pada kelenjar getah bening inguinal. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya leukemia limfositik kronik.



**Gambar 1 Limfadenopati Generalisata tanpa Penangkapan  $^{18}\text{F}$ -FDG**

Keterangan :

(→) Tangkapan normal  $^{18}\text{F}$ -FDG di otak, jantung, ginjal dan kandung kemih

(⇨) limfadenopati yang tidak menangkap di  $^{18}\text{F}$ -FDG aksila bilateral dan pelvis.

### Case Report

#### Diskusi

Limfadenopati generalisata dapat disebabkan baik karena kelainan jinak, maupun keganasan. Kelainan jinak yang dapat menyebabkan limfadenopati generalisata termasuk infeksi, penyakit autoimun, reaksi hipersensitif, sarkoidosis dan amiloidosis. Kelainan limfoproliferatif yang jarang seperti *Kikuchi's disease*, Rosai-Dorfman dan transformasi progresif inti germinal, *Castelman's disease* dan papulosis limfomatoid juga harus dipertimbangkan.<sup>6,7,8</sup>

Pada kasus keganasan limfadenopati generalisata tersering akibat adanya keterlibatan dari limfoma maligna non-Hodgkin, polisitemia vera dan leukemia. Kelenjar getah bening dengan fokus metastasis keganasan hampir selalu berbatas tidak tegas, keras dan terfiksasi dengan jaringan dibawahnya.<sup>1,2</sup>

Pemeriksaan <sup>18</sup>F-FDG PET merupakan metode pencitraan terpilih pada kasus CUP dengan limfadenopati generalisata. Hal ini disebabkan, karena mudahnya melakukan pencitraan seluruh tubuh dan dapat mengeksklusi beberapa diferensial diagnosis berdasarkan gambaran status metabolik dari lesi. Limfadenopati generalisata yang tidak menangkap <sup>18</sup>F-FDG dapat dipertimbangkan sebagai infeksi tuberkulosis dalam pengobatan bakteriostatik, limfoma maligna non Hodgkin derajat rendah, pasien HIV positif yang asimtomatik dengan *viral load* minimal, infeksi sarkoidosis pada tahap non-aktif dan leukemia limfositik kronik.<sup>5,6,7,8,9</sup>

Penyebab limfadenopati generalisata berdasarkan data epidemiologi, di Indonesia berbeda dengan di negara maju, dengan tingkat insidensi yang tinggi untuk penyakit infeksi terutama tuberkulosis dan infeksi HIV, diikuti dengan keganasan terutama limfoma maligna.<sup>10</sup> Penyakit tuberkulosis dikenal sebagai *the great immitator*, penyakit infeksi ini biasanya mengakibatkan adanya gambaran lesi patologis yang menangkap <sup>18</sup>F FDG dalam derajat yang berbeda-beda. Walaupun limfoma telah diketahui sebagai keganasan yang menangkap <sup>18</sup>F FDG, beberapa tipe dari keganasan tersebut, dikenal sebagai tipe indolen – limfoma limfositik kecil, limfoma perifer T sel, *anaplastic large T-cell lymphoma mucosa associated lymphoid tissue* (MALT), limfoma zona marginal dan tipe follicular – telah diketahui dapat tidak menangkap <sup>18</sup>F FDG.<sup>11</sup>

Limfosit yang diikat oleh virus HIV akan tereksitasi dan menuju kelenjar getah bening superfisial dan memulai proses apoptosis, proses homing ini akan terlihat sebagai limfadenopati generalisata. Umumnya, kelenjar getah bening ini akan menangkap <sup>18</sup>F FDG, namun Brust et al melaporkan bahwa pada pasien HIV positif dengan *viral load* yang minimal, kelenjar getah bening dapat tampak tidak menangkap <sup>18</sup>F FDG.<sup>9,12</sup>

### Case Report

Leukemia limfositik kronik/ *chronic lymphocytic leukemia* (CLL) adalah leukemia sel B matur yang adalah jenis leukemia tersering pada ras Kaukasia. Di Asia, termasuk Indonesia, tipe leukemia ini muncul kurang dari 1% dari seluruh kasus leukemia. Kelainan ini dipertimbangkan termasuk pada kelompok limfoma oleh beberapa ahli histopatologi. Namun pada pemeriksaan <sup>18</sup>F-FDG PET, akan terlihat sebagai limfadenopati yang tidak menangkap <sup>18</sup>F FDG. CLL dapat berubah menjadi limfoma maligna karena perubahan inti dan tingkat metaboliknya. Sindroma ini dikenal sebagai *Ritchers Syndrome* (RS) yang tidak dapat dikenali dengan pemeriksaan fisik. RS memiliki prognosis yang buruk dan memiliki pilihan pengobatan yang berbeda.<sup>13, 14.,15.</sup>

### Simpulan

<sup>18</sup>F-FDG PET dapat mencitra seluruh tubuh dan mengevaluasi tingkat metabolisme, berperan dalam penilaian limfadenopati generalisata dengan CUP, termasuk keterlibatan kelenjar getah bening pada CLL.

Pada keadaan limfadenopati generalisata yang tidak menangkap <sup>18</sup>F-FDG PET, analisis akan menjadi lebih baik/ terarah bila disertai pertimbangan data klinis dan data epidemiologik.

### Daftar Pustaka

1. Longo DL. Enlargement of Lymph Nodes and Spleen Enlargement. In Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.*: The McGraw-Hil Companies, Inc; 2008.
2. Karnath BM. Approach to the patient with lymphadenopathy. *Hospital Physician.* 2005 July;: hlm. 29 - 33.
3. Eberhardt W FA. Cancer of unknown primary. In S D, editor. *PET in Oncology.* Berlin: Springer-Verlag Berlin Hidelberg; 2008. hlm. 193-202.
4. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors : systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2008 August 11.
5. Hu YY, Liang PY, Lin XP, Zhang X, Zhang WG, Wei F. 18 F-FDG PET/CT for the detection of primary tumors metastasizing to lymph nodes of the neck. *Chinese Journal of Cancer.* 2009; 28(3): hlm. 263 - 267.
6. Joshi P LVMP. Lymphadenopathy resulting from acute toxoplasmosis mimicking relapse of non Hodgkin's Lymphoma on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Journal of Cancer research and Therapeutics.* 2012; 8(1): hlm. 126 - 128.
7. Silverman KJ HGGBB. Cardiac sarcoid : a clinicopathological study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation.* 1998; 58: hlm. 1204 - 1211.
8. De Winter F VDGFD. Promising role of 18 F- fluoro D deoxyglucose positron emission tomography in clinical infectious disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 21: hlm. 247 - 257.
9. Chen JJ, Cloyd W. The Potential Importance of HIV Induction of Lymphocyte Homing to Lymph Nodes. *International Immunology.* 1999; 11(10): hlm. 1591 - 1594.
10. World Health Organization. Global tuberculosis control; who report. [Online].; 2010 [diunduh 2014 October. Tersedia dari: [HYPERLINK "http://www.WHO.int/tb/publications/global%20report/en/"](http://www.WHO.int/tb/publications/global%20report/en/)
11. Seam P, Juweid ME, Cheson D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood.* 2007; 110(10): hlm. 3507 - 3516.
12. Davison M, Subramaniam M, Surasi DS, Cooley T, Mercier G, Peller PJ. FDG PET/CT in Patients with HIV. *American Journal of Radiology.* 2011 August; 197: hlm. 284 - 294.
13. Sagatys , Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control.* 2012 January; 19: hlm. 18 - 25.
14. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, Truong MT, Keating J, Marom EM, et al. Detection of richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med.* 2006; 47: hlm. 1267 - 1273.
15. Falci L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent , et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood.* 2014; 123(18):223 - 229.