



Laporan Kasus

Embolitic Stroke Of Undetermined Source (ESUS) Sebagai Gejala Utama dari Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance (MGUS)

Embolitic Stroke of Undetermined Source (ESUS) as A Presenting Symptom of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)

Dyandra Hayuningtias Prameswari, Peter Gunawan Ng

Departemen Neurologi, Rumah Sakit Siloam TB Simatupang, Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Dyandra Hayuningtias Prameswari; dyandrahayuningtias@gmail.com

Editor Akademik: dr. Mawaddah Ar Rochmah, Ph.D., Sp.N

Hak Cipta © 2025 Dyandra Hayuningtias Prameswari dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apapun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), a rare paraneoplastic condition, raises the risk of thrombosis, potentially causing ischemic stroke, particularly embolic stroke of undetermined source (ESUS).

Case Report: We present a case of a 62-year-old woman who developed an ischemic stroke without known risk factor. Further investigation revealed an increased β -globulin fraction in protein electrophoresis and Ig-G Kappa type M protein in immunoelectrophoretic test, which indicate the diagnosis of MGUS. The mechanism of hypercoagulability in MGUS is unclear, but it is suggested that the presence of paraprotein may lead to an increased blood viscosity and subsequently slowing the blood flow through the vessels.

Discussion: This case highlights the importance to consider rare hematologic disorder that may predispose to thrombosis without typical risk factors for an embolic disease.

Keywords: ESUS, ischemic stroke, MGUS

ABSTRAK

Pendahuluan: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) merupakan suatu penyakit paraneoplastik yang langka namun dapat meningkatkan risiko trombosis yang dapat menyebabkan stroke iskemik, khususnya *embolic stroke of undetermined source* (ESUS).

Laporan Kasus: Kami melaporkan kasus seorang wanita berusia 62 tahun yang mengalami stroke iskemik tanpa faktor risiko. Pada pemeriksaan lebih lanjut, ditemukan bahwa pasien memiliki peningkatan fraksi β -globulin dalam tes elektroforesis protein dan terdeteksinya protein tipe Ig-G Kappa dalam tes imunoelktroforesis, kedua hal tersebut menunjukkan diagnosis MGUS. Mekanisme hiperkoagulabilitas pada MGUS masih belum dapat dipahami, namun terdapat hipotesis yang menyatakan bahwa paraprotein dapat meningkatkan viskositas darah yang selanjutnya akan memperlambat laju darah di pembuluh darah.

Diskusi: Kasus ini menegaskan pentingnya mempertimbangkan gangguan hematologi langka yang dapat menyebabkan trombosis tanpa faktor risiko tipikal untuk penyakit emboli.

Kata Kunci: ESUS, stroke iskemik, MGUS

1. Pendahuluan

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) adalah gangguan paraneoplastik atau prakanker asimtomatik yang ditemukan pada 3,2% dewasa berusia di atas 50 tahun, 5,3% pada dewasa berusia di atas 70 tahun dan 7,5% pada dewasa berusia di atas 80 tahun.^[1] Insidens MGUS meningkat seiring bertambahnya usia, pada studi yang dilakukan oleh Kyle *et al.* ditemukan bahwa prevalensi MGUS meningkat sebanyak empat-kali lipat lebih tinggi pada dewasa berusia di atas 80 tahun (6,6%) dibandingkan dewasa yang berusia 50-59 tahun (1,7%) yang dilakukan pada 22.000 sampel.^[1] Dua penelitian menilai prevalensi MGUS pada ras tertentu, salah satunya adalah Iwanaga *et al.* yang mengevaluasi 52.802 korban bom atom Jepang untuk MGUS dan melaporkan prevalensi sebesar 2,1%.^[2] MGUS seringkali tidak menimbulkan gejala, kondisi ini ditandai dengan peningkatan fraksi imunoglobulin IgG tanpa adanya kerusakan organ. Sampai saat ini belum ada rekomendasi skrining MGUS untuk masyarakat umum, maka dari itu kondisi ini sering kali terdiagnosis secara tidak sengaja.^[3] Namun, MGUS dapat meningkatkan risiko berbagai kondisi serius, termasuk risiko terjadinya tromboemboli yang dapat menyebabkan potensi terkena stroke iskemik, khususnya *embolic stroke of undetermined source* (ESUS), meningkat hingga 16% pada kondisi MGUS.^[4,5]

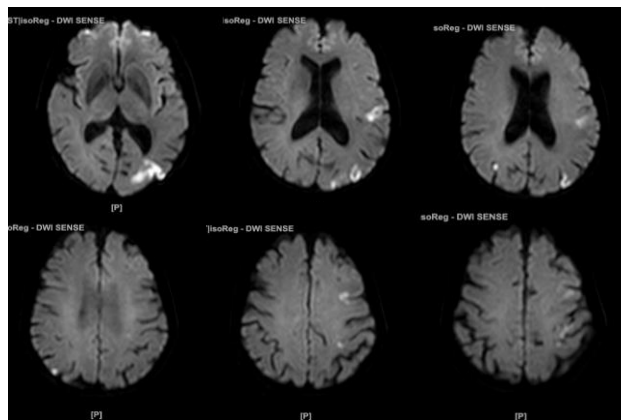
Pada laporan kasus ini, diilustrasikan perkembangan klinis seorang wanita berusia 62 tahun yang mengalami stroke iskemik dengan karakteristik gambaran radiologis oklusi akibat emboli tanpa memiliki faktor risiko untuk terjadinya hal tersebut. Berdasarkan definisi Hart *et al.*, ESUS digunakan untuk mengkategorikan stroke iskemik nonlakunar tanpa etiologi yang terkonfirmasi setelah dilakukan evaluasi lebih lanjut. ESUS mewakili sekitar 20% dari semua kasus stroke iskemik dan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi, yaitu 4% hingga 5% per tahun. Untuk menegakkan diagnosis ESUS, disarankan untuk melakukan beberapa pemeriksaan, yaitu: CT kepala atau MRI kepala tanpa kontras, EKG 12 *lead*, *echocardiography*, *cardiac monitoring* dan pencitraan intrakranial serta ekstrakranial untuk menyingkirkan etiologi lain.^[6]

2. Kasus

Seorang perempuan usia 62 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan kelemahan tangan kanan sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Kelemahan tangan kanan terjadi secara mendadak tanpa didahului oleh keluhan lain. Bicara pelo, penurunan kesadaran, nyeri kepala ataupun pusing berputar sebelum atau sesudah terjadinya kelemahan disangkal. Pasien menyangkal adanya riwayat hipertensi, merokok dan dislipidemia. Saat ini pasien sedang tidak mengonsumsi obat-obatan rutin.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan Skala Koma Glasgow (SKG) E4M6V5 dengan tensi 160/92mmHg, nadi reguler 66x per menit dan tanda-tanda vital lainnya dalam batas normal. Pada pemeriksaan status generalis ditemukan semua dalam batas normal. Pada pemeriksaan status neurologis, ditemukan pasien dengan monoparesis superior dekstra yaitu mengalami paresis pada tangan kanannya dengan skor motorik 4+, pemeriksaan neurologis lain ditemukan dalam batas normal. Semua pemeriksaan laboratorium dengan sampel darah untuk sel darah dan kimia darah dalam batas normal.

Pada pemeriksaan MRI kepala nonkontras, ditemukan infark akut di oksipital bilateral, parietal dekstra dan lobus frontotemporal temporal dengan kecurigaan transformasi hemoragik minimal (Gambar 1), namun hal penemuan transformasi hemoragik tersebut disingkirkan dari evaluasi CT scan kepala evaluasi (Gambar 2). Pemeriksaan penunjang lanjutan lainnya dilakukan, dari hasil *Doppler* karotid tidak menunjukkan adanya plak pada bulbus karotid maupun adanya tanda-tanda penyempitan pada arteri karotid internal dan arteri vertebral; sedangkan hasil *doppler* transkraniyal menunjukkan hasil yang normal pada kecepatan aliran pembuluh darah intrakranial. Tes *Right-to-Left-Shunt* dengan menggunakan *Doppler* transkraniyal juga dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan emboli paradoksikal, namun semua pemeriksaan menunjukkan hasil dalam batas normal.



Gambar 1. Gambaran lesi iskemik pada DWI MRI head non kontras di oksipital bilateral, parietal dekstra dan lobus frontotemporal temporal dengan kecurigaan transformasi hemoragik minimal.



Gambar 2. CT kepala nonkontras yang menunjukkan tidak adanya transformasi hemoragik

Dari hasil elektrokardiogram (EKG) awal ditemukan adanya *wide spread T inversion* yang sering ditemukan pada kondisi iskemia intraserebral. Pemeriksaan ritme kardiak selama 7 hari dengan Holter dilakukan untuk menyingkirkan fibrilasi atrial sebagai sumber dari emboli, tetapi hasil ditemukan dalam batas normal. Pemeriksaan dilanjutkan dengan CT scan kardiak, CT scan transthoracic dan transoesophageal echocardiography (TEE) dilakukan, namun dari semua pemeriksaan tersebut tidak ditemukan abnormalitas ataupun *shunting*.

Hasil penunjang laboratorium ditemukan kadar LDL sedikit meningkat dibandingkan nilai normal (103mg/dL) dan pemeriksaan darah lainnya ditemukan dalam batas normal. Pemeriksaan faktor koagulasi, seperti protein S ditemukan dalam batas normal (116%), tetapi aktivitas dari protein C ditemukan meningkat (148%). Dari hasil elektroforesis protein terdapat peningkatan fraksi β -globulin, terdeteksinya protein Ig-G Kappa tipe M pada pemeriksaan *immuno-electrophoretic* dan diikuti dengan gambaran M peak pada pemeriksaan fraksi protein yang dapat mengindikasikan diagnosis dari MGUS. Untuk pemeriksaan lebih lanjut, pasien disarankan untuk melakukan pemeriksaan sumsum tulang, namun pemeriksaan tersebut tidak dilakukan karena pasien menolak.

Untuk mengatasi stroke iskemik yang dialami oleh pasien, walaupun tidak ditemukan adanya sumber emboli yang pasti dari pemeriksaan penunjang; hasil pencitraan otak menunjukkan adanya pola penyumbatan akibat emboli, maka dari itu, antikoagulan dabigatran per oral diberikan dengan dosis 150mg sebanyak dua kali per hari dan pasien menunjukkan perbaikan klinis setelah diberikan terapi tersebut dalam hal perbaikan fungsi motorik.

3. Pembahasan

Menurut data yang diperoleh dari *Global Burden of Disease*

(GBD) di tahun 2019, stroke merupakan penyebab kematian kedua tertinggi di dunia dan diperkirakan sebanyak 62% dari kasus stroke diseluruh dunia adalah stroke iskemik, dimana ditemukan bahwa sebanyak 58% dari kasus kejadian stroke iskemik terjadi pada pasien yang berusia dibawah 70 tahun per tahunnya.^[7] Etiologi stroke iskemik dapat dikategorikan menjadi 5 sub tipe dengan menggunakan klasifikasi dari *Trial of ORG 1017 in Acute Stroke* (TOAST) yang diajukan oleh Adams, *et al.*, yaitu: (1) *large-artery atherosclerosis* (LA), (2) *cardiogenic embolism* (CE), (3) *small artery occlusion lacunar* (SA), *other etiological types* (OE) dan *cryptogenic stroke* (CS).^[8,9] Istilah ESUS pertama kali digunakan Hart, *et al.* karena walaupun CS merupakan salah satu sub tipe stroke iskemik yang sering ditemukan (25%), hasil dari prevensi sekunder dinilai kurang baik. Terlebih lagi, terdapat sepertiga kasus stroke iskemik akut yang tidak ditemukan etiologinya walaupun sudah dilakukan pemeriksaan penunjang yang standar.^[6]

Berdasarkan kriteria diagnosis dari ESUS (Tabel 1), ESUS dapat ditegakkan setelah dilakukan pemeriksaan penunjang standar namun etiologinya tetap tidak ditemukan, antara lain adalah *brain CT* atau *MRI*, *EKG* dengan 12 *lead*, *ekokardiografi*, *monitor irama jantung* selama >24 jam (*Holter monitoring*), serta *pencitraan arteri intrakranial* dan *ekstrakranial*.^[6] Pada pasien ini, didapatkan stroke yang terkonfirmasi dengan *MRI* dan *CT scan* kepala, didapatkan hasil yang normal pada aliran pembuluh darah intrakranial melalui hasil *Doppler transkranial*, serta hasil pemeriksaan jantung komprehensif tidak mengarahkan pada kelainan irama jantung atau penyakit jantung lainnya. Hal ini mengarahkan pada diagnosis ESUS.

Tabel 1. Kriteria diagnosis ESUS^[6]

Kriteria Diagnosis ESUS
- Stroke yang terdeteksi oleh <i>CT scan</i> atau <i>MRI</i> yang merupakan stroke non-lakunar - Tidak ditemukan atheroskleoris intrakranial dan ekstrakranial yang menyebabkan $\geq 50\%$ stenosis luminal pada arteri yang mensuplai area iskemia - Tidak ditemukan penyebab kardioembolik berisiko besar* - Tidak ditemukan adanya penyebab stroke lain (eg, arteritis, diseksi, migrain/vasospasme, penyalahgunaan obat)
*AF paroksismal atau permanen, <i>atrial flutter</i>, thrombus intrakardial, katup jantung prostetik, <i>arterial myxoma</i> atau tumor intrakardial lainnya, stenosis mitral, infark miokardial akut (onset <4 minggu), <i>left ventricular ejection fraction</i> (LVEF) <30%, vegetasi valvular, atau endokarditis infeksi

MGUS adalah kelaian sel plasma preneoplastik tanpa gejala yang ditandai dengan adanya peningkatan fraksi immunoglobulin IgG yang dominan tanpa kerusakan organ vital. Diagnosis dapat juga ditegakkan dengan pemeriksaan monoklonal immunoglobulin serum <30 g/L, sel plasma klonal sumsum tulang kurang <10%, tidak adanya kerusakan organ vital (hiperkalsemia, insufisiensi ginjal, anemia, atau lesi tulang) dan tidak adanya limfoma sel B atau penyakit lain yang dapat menghasilkan protein M pada pemeriksaan sumsum tulang. Untuk menegaskan diagnosis dari MGUS, pada umumnya dilakukan pemeriksaan sumsum tulang untuk menyingkirkan diagnosis lain, namun pada umumnya dengan pemeriksaan elektroforesis protein dan *immunoelectrophoretic* dapat juga mengindikasikan diagnosis dari MGUS.^[1] MGUS pada umumnya terdiagnosis secara tidak sengaja pada saat skrining, karena ketika MGUS terdiagnosis secara klinis untuk pertama kalinya, kondisi tersebut kemungkinan sudah ada namun belum terdeteksi selama ± 10 tahun, maka dari itu pada umumnya pasien dengan MGUS datang dengan komplikasi yang disebabkan olehnya.^[10]

Risiko untuk terjadinya stroke iskemik pada MGUS meningkat sebanyak 16%.^[5] Pada penelitian yang dilakukan di Korea Selatan pada tahun 2021, 470 pasien dengan MGUS dievaluasi secara berkala selama 10 tahun. Dari penelitian tersebut, ditemukan bahwa pada saat terdiagnosis MGUS, sebanyak 55 (11,7%) dari pasien memiliki riwayat stroke sebelumnya, lalu pada saat di

evaluasi setelah 10 tahun, ditemukan bahwa 67 (16,1%) dari 405 pasien MGUS tanpa komorbid menderita stroke iskemik.^[11]

Risiko terjadinya ESUS meningkat pada MGUS karena mekanisme yang dapat meningkatkan risiko thrombosis. Mekanisme hiperkoagulabilitas pada MGUS sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun ada beberapa hipotesis mengenai paraprotein yang berhubungan dengan peningkatan viskositas darah yang dapat memperlambat aliran darah melalui beberapa mekanisme, yaitu: (1) hiperkoagulabilitas, (2) aktivasi endotel, (3) dan aktivasi trombosit—ketiga hal tersebut merupakan temuan yang konsisten pada pasien MGUS. Selain dari itu, protein M memiliki sifat trombogenik yang telah terbukti memiliki hubungan kausatif dengan kejadian trombotik dengan mengganggu *blood brain barrier* (BBB) melalui respon inflamasi yang secara langsung dapat mendegradasi komponen BBB, meningkatkan agregasi trombosit dan pembentukan sumbatan.^[12–14] Oleh karena itu, strategi diagnostik untuk mengidentifikasi penyakit hematologi seperti MGUS harus dipertimbangkan ketika pasien menunjukkan tanda dan gejala stroke iskemik tanpa faktor risiko yang khas, terutama pada pasien yang lebih muda (<50 tahun).

Terapi dari MGUS terutama melibatkan pemantauan dan evaluasi berkala dari progresivitas penyakit. Oleh karena itu, pengobatan stroke pada pasien MGUS tidak berbeda dengan pengobatan stroke standar.^[14]

Pada ilustrasi kasus ini, pengobatan yang diberikan untuk pasien adalah antikoagulan (dabigatran) dengan dosis 150mg dua kali per hari, setelah pemberian pengobatan tersebut, keluhan pasien membaik dan pasien pulang dengan melanjutkan terapi antikoagulan. Terapi optimal untuk ESUS sampai saat ini masih dijadikan perdebatan, terdapat beberapa studi yang berpendapat bahwa untuk mencegah terjadinya stroke berulang pada ESUS, antiplatelet dinilai lebih efektif dibandingkan antikoagulan.^[6] Namun, pada penelitian lain yang telah dilakukan, ditemukan juga bahwa terapi antikoagulan terutama pada kasus ESUS yang dinilai memiliki etiologi dari sumber emboli tertentu (kardiomiopati atrium, *patent foramen ovale* atau PFO, *left ventricular disease* dan kanker) yang patofisiologi utama dari thrombogenesis disebabkan oleh aliran darah yang melambat, yang merupakan predisposisi terhadap pembentukan *red thrombus* yang memiliki respon lebih baik terhadap terapi antikoagulan.^[14,15]

4. Kesimpulan

MGUS merupakan suatu kondisi hematologi atau prakanker yang sering ditemukan secara tidak sengaja dan kondisi tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke iskemik, khususnya ESUS, melalui beberapa patofisiologi. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan pemeriksaan kemungkinan sindrom paraneoplastik sebagai penyebab ESUS dengan melakukan pemeriksaan ke arah penegakan sindrom paraneoplastik. Target terapi MGUS terutama berfokus pada pemantauan perkembangan penyakit dan penanganan komplikasi terkait, oleh karena itu diperlukan pemantauan dan evaluasi rutin. Patofisiologi MGUS dalam meningkatkan risiko stroke iskemik masih belum dapat diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hipotesis yang menekankan keberadaan paraprotein yang dapat meningkatkan viskositas darah yang pada akhirnya memperlambat laju darah. Terapi ESUS sampai saat ini juga masih diperdebatkan, namun untuk menghindari terjadinya serangan stroke kedua, prevensi sekunder tetap harus diberikan. Maka dari itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan hipotesis telah diajukan.

5. Daftar Pustaka

- [1] Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Ph D, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362–9.
- [2] Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Study of 52,802 Persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1474–9.
- [3] Kaur J, Valiseka S, Hameed M, Bandi P, Varma S, Onwughalu C, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.

- 2023;23(5):195–212.
- [4] Tentolouris A, Ntanasis-stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Andreadou I, Terpos E. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Cardiovascular Significance ; Current Evidence and Novel Insights. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(12):484.
 - [5] Schwartz B, Schou M, Ruberg F, Rucker D, Choi J, Siddiqi O, et al. Cardiovascular Morbidity in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Danish Nationwide Study. *JACC CardioOncology.* 2022;4(3):313–22.
 - [6] Hart RG, Diener H, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, Donnell MJO, et al. Embolic strokes of undetermined source : the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–38.
 - [7] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2021;17(1):18–29.
 - [8] Wang W, Tang X, Liu W, Jia K, Zhao X. Clinical Features of Embolic Stroke of Undetermined Source. *Front Neurol.* 2020;11(58):1–6.
 - [9] Bhat A, Mahajan V, Chen HHL, Gan GCH, Pontes-neto OM, Tan TC. Embolic Stroke of Undetermined Source : Approaches in Risk Stratification for Cardioembolism. *Stroke.* 2021;52(12):820–36.
 - [10] Therneau TM, Kyle RA, III LJM, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Estimation of Duration Before First Clinical Recognition. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1071–9.
 - [11] Kang KW, Song JE, Lee BH, Jeon MJ, Yu ES, Kim DS, et al. A nationwide study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance with a 10 - year follow - up in South Korea. *Sci Rep.* 2021;11(18449):1–16.
 - [12] Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 Inhibition : a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2013;49:563–73.
 - [13] Kurzepa J, Kurzepa J, Golab P, Czerska S, Bielewicz J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2014;124(10):707–16.
 - [14] Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333– 40.
 - [15] Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source A Review. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):1–7.