

Seorang Perempuan 21 Tahun dengan *Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)* dan *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

Oktafany, Deborah Natasha
Fakultas kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Autoimmune anemia hemolytic (AIHA) adalah sebuah kelainan pada sel darah merah yang ditandai dengan kerusakan eritrosit oleh autoantibodi dalam tubuh pasien. AIHA bisa terjadi pada penderita-penderita *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*. Seorang perempuan, 21 tahun datang ke Unit Gawat Darurat Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani kota Metro dengan keluhan lemas seluruh tubuh disertai dengan gejala nyeri sendi, nyeri perut, nyeri kepala dan riwayat sindrom nefrotik berulang. Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, *malar rash*, nyeri pada regio epigastrium, limpa di Schuffner 3 dan nyeri ketika sendi digerakkan. Pada pemeriksaan laboratorium, Hemoglobin (Hb) pasien 7,6 g/dL, pada pemeriksaan morfologi apusan darah tepi ditemukan anemia normositik normokromik *suggest anemia hemolitik*, dan *coombs test* dengan hasil positif. Pasien disarankan untuk melakukan pemeriksaan profil ANA, haptoglobin. Pasien diterapi dengan IVFD RL 2000 cc/24 jam, methylprednisolone 125 mg/12 jam injeksi, transfusi PRC sampai dengan Hb 12 g/dL dan pengawasan saat transfusi serta pengukuran tanda-tanda vital berkala. Pasien dirawat selama satu minggu di ruang penyakit dalam dan hasil ANA test positif. Pasien pulang dengan perbaikan kondisi serta kadar Hb mencapai 12,5 g/dL.

Kata kunci: AIHA, ANA test, Coombs test, SLE

A 21-Year-old Female with Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a disorder of red blood cells characterized by destruction of erythrocytes by autoantibodies in the body of the patient. AIHA is common in people with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). A 21-year-old woman came to Emergency Room General Hospital Ahmad Yani Metro city with complaints of weakness throughout the body accompanied by symptoms of joint pain, abdominal pain, headache and a history of recurrent nephrotic syndrome. On physical examination, conjunctiva anemis, malar rash, pain in the epigastric region, spleen in Schuffner 3 and pain when joints are moved. On laboratory examination, the patient's Haemoglobin (Hb) 7.6g/dL, erythrocyte morphology's finding normochromic normocytic anemia suggest haemolytic anemia, and Coombs test with positive results. Patients are advised to perform an ANA profile check, haptoglobin. Patients were treated with IVFD RL 2000cc/24 h, methylprednisolone 125mg/12 h injections, PRC transfusions up to 12g/dL Hb and transfusion monitoring and periodic vital measurements. Patients were treated for one week and positive ANA test results. Patients discharged from hospital with improvement of the condition and Haemoglobin levels reached 12,5g/dL.

Keywords: AIHA, ANA test, Coombs test, SLE

Korespondensi: Deborah Natasha, alamat Jl. Maulana Yusuf no. 22 BandarLampung, HP. 082280559731 e-mail: deborah.natasha28@gmail.com

Pendahuluan

Anemia hemolitik autoimun atau yang umum disebut dengan *autoimmune hemolytic anemia (AIHA)* adalah sebuah kelainan yang jarang dan yang dikarakteristikan dengan adanya proses hemolisis oleh reaksi autoantibodi yang menyerang langsung sel darah merah penderita, dengan insidensi 1-3 orang per 100.000 populasi per tahun dan rerata mortalitasnya mencapai kurang lebih 11%. Mortalitas lebih rendah pada anak-anak (4%) tapi akan meningkat (hingga 10%) pada *Evans Syndrome* (terdapat trombositopenia

autoimun) serta AIHA tipe campuran. AIHA diklasifikasikan sebagai AIHA *warm type* (disebabkan oleh adanya reaksi hemolisis ekstravaskular yang bersuhu tinggi yang dimediasi oleh IgG, kurang lebih 75% kasus AIHA), AIHA *cold type* (disebabkan oleh adanya reaksi hemolisis intravaskular bersuhu rendah yang dimediasi oleh komplemen, kurang lebih 15% kasus AIHA), dan tipe campuran (kurang dari 5%), pembagian ini didasarkan pada rentang suhu dari autoantibodi yang berperan dalam patogenesis. Penyebab AIHA bermacam-macam, umumnya idiopatik (50%),

sindrom limfoproliferatif (20%), penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE) (20%) hingga infeksi dan tumor.¹⁻³

Manifestasi klinis dari AIHA umumnya akan terlihat perlahan beberapa bulan hingga tahunan bergantung pada keparahan anemia yang diderita penderitanya, dari asimtomatik yang terkompensasi dengan retikulositosis dengan hiperbilirubinemia ringan hingga hemolisis fulminan dengan *jaundice*, hepatosplenomegali, takikardi dan angina. Manifestasi klinis tersebut juga dibedakan berdasarkan adanya penyakit dasar dan derajat hemolisis yang bergantung pada tipe autoantibodi. Pasien dengan reaksi hangat IgM dilaporkan cenderung memiliki keparahan hemolisis yang tinggi dan angka mortalitasnya lebih tinggi jika dibandingkan dengan AIHA tipe dingin. Derajat anemia umumnya bergantung pada kemampuan kompensasi tubuh dengan peningkatan kadar retikulosit dan pada pasien dengan retikulositopenia umumnya memiliki keadaan klinis yang lebih buruk dan memerlukan transfusi sel darah merah yang sesuai.⁴

Pendekatan diagnosis AIHA secara garis besar cukup membutuhkan pembuktian adanya anemia yang disebabkan proses hemolisis dan hasil pemeriksaan serologis yang membuktikan adanya antibodi anti-eritrosit yang dapat terdeteksi dengan *direct antiglobulin test* (DAT).⁵

AIHA (Autoimmune Hemolytic Anemia) juga sangat erat kaitannya dengan penyakit SLE. SLE merupakan suatu penyakit autoimun heterogen yang menyerang multi-organ dan memberikan klinis bervariasi sesuai dengan organ yang terkena. SLE sendiri mengklasifikasikan AIHA sebagai gejala klinis dari kelainan hematologis yang umum. Pada AIHA oleh karena SLE, gejala selain AIHA akan nampak yaitu terdapat gangguan pada organ lain karena SLE.⁶ Oleh karena insidensi AIHA pada kasus SLE semakin meningkat dan penyakit ini membutuhkan terapi segera, maka

pendekatan diagnosis dan tatalaksana yang benar akan memberikan hasil yang signifikan.

Kasus

Seorang wanita berusia 21 tahun datang ke UGD Rumah Sakit Jendral Ahmad Yani kota Metro dengan keluhan utama lemas badan sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Keluhan dirasakan seluruh badan, sepanjang hari, memberat ketika beraktivitas dan tidak menghilang setelah pasien beristirahat. Pasien tidak mengonsumsi vitamin atau obat apapun untuk mengatasi keluhan ini.

Pasien juga mengeluh sering nyeri sendi dan sifatnya selalu bersamaan antara sendi anggota gerak kanan dan kiri, sakit kepala, nyeri perut dan kulit terasa terbakar ketika berada di bawah matahari tanpa tabir surya. Keluhan ini sering dirasakan pasien hilang timbul dua tahun terakhir. Pasien juga mengaku untuk keluhan nyeri sendi, nyeri perut dan nyeri kepala, pasien sering mengonsumsi obat-obatan warung. Sedangkan untuk keluhan kulit terasa terbakar, pasien mengatasinya dengan mengoleskan tabir surya ke seluruh tubuh, pasien juga mengaku sering merasa nyeri saat sendi kedua anggota gerak digerakkan terutama pada pagi hari.

Pada autoanamnesis juga diperoleh data bahwa pasien pernah didiagnosis sindrom nefrotik saat pasien berusia 17 tahun dan menjalani terapi regimen sindrom nefrotik tetapi oleh karena kepatuhan pasien kurang baik, pasien sering masuk RS dengan keluhan yang sama yaitu bengkak seluruh tubuh, tetapi profil ANA belum dilakukan. Sejak dua tahun terakhir, keluhan tersebut tidak lagi dirasakan oleh pasien. Pada riwayat keluarga, tidak diperoleh keluhan yang sama pada keluarga pasien.

Pada pemeriksaan fisik pasien didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis, tekanan darah 100/60 mmHg, frekuensi nadi 100 kali per menit, berirama reguler, tegangan cukup,

laju respirasi dua puluh kali per menit, suhu tubuh 36,7 derajat celsius, status gizi baik, *activity daily living* (ADLs) dinilai mandiri, konjungtiva kedua mata anemis, leher dalam batas normal, status neurologis dalam batas normal. Pada pemeriksaan kulit diperoleh kulit wajah kemerahan bilateral pada daerah pipi.

Pada pemeriksaan thoraks pasien didapatkan inspeksi gerakan dinding dada simetris dan tidak ada retraksi, fremitus vokal simetris pada paru kiri dan kanan, perkusi sonor di semua lapang paru, auskultasi suara napas vesikuler, tidak terdapat suara ronkhi dan bunyi jantung I dan II normal tanpa disertai suara murmur.

Pada pemeriksaan abdomen didapatkan kesan normal pada inspeksi, bising usus normal, nyeri tekan pada palpasi regio epigastrium, pada palpasi limpa juga teraba pada Schuffner 3 dan pada perkusi didapatkan timpani tanpa adanya tanda-tanda kelainan. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan nyeri saat pasien melakukan *range of motion* aktif. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin (Hb) 7,6 g/dL, leukosit 3000/ μ L, hematokrit (Ht) 18%, trombosit 336.000/ μ L. Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan morfologi apusan darah tepi (ADT) didapatkan gambaran berupa sferosit, serta polikromasi dan pada kesimpulan diperoleh anemia normositik normokromik *suggest* anemia hemolitik, dari hasil *Coombs test* didapatkan positif. Pasien juga dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan profil ANA, LDH, serta kadar haptoglobin.

Pasien didiagnosis kerja dengan AIHA pada penderita SLE. Sementara pasien menunggu hasil profil ANA, pasien diterapi selama satu minggu untuk mengatasi gejalanya. Pada terapi non-medikamentosa, pasien dianjurkan untuk *bed rest* untuk sementara waktu, penggunaan tabir surya dan pelindung tubuh pada kulit ketika berada di bawah matahari, edukasi mengenai penyakit pada pasien dan keluarga. Terapi medikamentosa yang diberikan pada pasien

adalah berupa cairan Ringer Laktat 2000 cc per 24 jam, methylprednisolon 2x125 mg intravena, Parasetamol 3x500 mg per oral dan Ranitidin 2x150 mg intravena, serta PRC sampai dengan Hb pasien 12 g/dL. Transfusi dilakukan setelah hasil uji silang serasi (*cross match*) keluar dan pada pemeriksaan hasilnya adalah reaksi silang *minor incompatible* lalu pasien ditransfusikan PRC yang tidak memiliki reaksi silang.

Pasien diobservasi dan di-*follow up* selama tujuh hari, dengan hari pertama tanggal 11 Juni 2016 pasien masih mengeluh lemas dan nyeri pada persendian dan saat diperiksa, konjungtiva tampak anemis. Pada hari kedua tanggal 12 Juni 2016, keluhan nyeri sendi dan lemas masih dirasakan oleh pasien, terapi belum berubah dan ditambah transfusi PRC 2 *pack*. Pada hari ketiga tanggal 13 Juni 2016, pasien juga ditransfusi PRC 1 *pack* serta pada saat proses transfusi, tanda-tanda vital dan keadaan pasien diobservasi secara ketat. Pada hari keempat tanggal 14 Juni 2016, keluhan nyeri sendi dan lemas mulai berkurang, konjungtiva tidak anemis. Terapi belum berubah, pasien juga ditransfusi PRC 1 *pack* serta pada saat proses transfusi, tanda-tanda vital dan keadaan pasien diobservasi secara ketat. Pada hari kelima tanggal 15 Juni 2016, keluhan lemas dan nyeri sendi sudah berkurang, pasien dapat menggerakkan sendi tanpa merasa sakit. Pada hari keenam tanggal 16 Juni 2016, pasien sudah tidak memiliki keluhan dan kembali ditransfusi PRC 1 *pack* serta direncanakan pemeriksaan darah lengkap keesokan hari serta pengambilan hasil ANA *test*. Pada hari ketujuh tanggal 17 Juni 2016, kondisi pasien membaik, tidak ada keluhan, pasien juga dicek darah lengkap dan diperoleh Hb 12,5 g/dL dan hasil ANA *test* menunjukkan hasil positif SLE. Pasien dirawat hingga hari ketujuh dengan kondisi mengalami perbaikan serta dianjurkan untuk kontrol terapi ke Poli Penyakit Dalam seminggu selanjutnya.

Pembahasan

Diagnosis AIHA dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis didapatkan keluhan utama badan terasa lemas sejak 2 hari SMRS yang dirasakan seluruh tubuh, sepanjang hari, memberat ketika beraktivitas dan tidak menghilang setelah pasien beristirahat, keluhan lain juga didapatkan nyeri sendi, nyeri kepala, nyeri perut, serta kulit terasa terbakar jika di bawah matahari tanpa penggunaan tabir surya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan, konjungtiva anemis bilateral, kemerahan pada wajah bagian pipi bilateral, nyeri pada sendi bilateral ketika digerakkan, pada pemeriksaan abdomen, nyeri pada palpasi regio epigastrium, limpa teraba di Schuffner 3. Pada pemeriksaan laboratorium, Hb pasien 7,6 g/dL, Ht 18%, serta pada ADT didapatkan hasil anemia normositik normokromik *suggest* anemia hemolitik serta pada *Coombs test* didapatkan hasil positif.

Das *et al.* melaporkan bahwa penderita AIHA 66% adalah wanita. Manifestasi klinis AIHA tidak jauh berbeda dengan manifestasi anemia hemolitik lainnya. Pasien akan memberikan klinis khas anemia: kulit pucat, konjungtiva anemis, serta pada anemia hemolitik bisa didapatkan ikterus dan pembesaran organ-organ *reticuloendothelial system* (RES) seperti limpa dan hepar. Semua pasien AIHA akan memberikan gejala klinis khas AIHA tetapi pada AIHA yang disebabkan oleh penyakit autoimun seperti SLE akan memberikan gejala yang predominan SLE.⁷

Pada pasien ini berjenis kelamin wanita dan diperoleh keluhan khas anemia serta pada pemeriksaan fisik juga diperoleh tanda pembesaran organ RES yaitu limpa yang berada pada Schuffner 3. Pada keluhan tambahan pasien dapat diduga merupakan gejala-gejala SLE (pada pasien ini terdapat nyeri sendi, keluhan pada kulit, dan sindrom nefrotik berulang). Pada pasien ini didiagnosis SLE karena memenuhi dari minimal 4 kriteria

SLE (minimal 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologis) berdasarkan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification* (SLICCC).^{8,9} Hal ini didasarkan adanya gejala lupus akut, anemia hemolitik, leukopenia, dan manifestasi gangguan ginjal. Akan tetapi pada pasien ini tetap dilakukan profil ANA untuk mengonfirmasi SLE.

Oleh karena pada SLE mengenali semua partikel sel sebagai antigen, maka antibodi yang ditemukan pada pasien SLE sangat banyak, oleh karena itu pemeriksaan berbagai antibodi tersebut disebut dengan profil ANA. Akan tetapi, hasil pemeriksaan antibodi yang positif tidak selalu sesuai dengan adanya penyakit autoimun yang terkait dengan antibodi tersebut karena beberapa antibodi dapat ditemukan pada penyakit hati kronik, keganasan, infeksi.¹⁰

Antibodi antieritrosit pada penderita SLE diketahui sebagian besar adalah IgG (tipe hangat). Patogenesis terjadinya AIHA pada pasien SLE belum sepenuhnya diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan adanya keterkaitan dengan penurunan ekspresi gen CD55 dan CD59 pada eritrosit penderita SLE yang akan memicu terjadinya AIHA. Protein membran ini merupakan suatu barrier pertahanan untuk melawan adanya mekanisme lisis yang berasal dari antibodi, sebagaimana penjelasan AIHA itu sendiri. Jika barrier ini tidak ada maka akan timbul penghancuran eritrosit secara progresif. Pada pemeriksaan penunjang, selain profil ANA untuk konfirmasi diagnosis, pada pasien disarankan untuk diperiksa kadar *Lactat Dehydrogenase* (LDH) dan serum haptoglobin, LDH akan dikeluarkan oleh karena adanya perusakan eritrosit. Sedangkan, hemoglobin bebas oleh karena kerusakan eritrosit akan dikonversikan menjadi bilirubin tak terkonjugasi di limpa dan akan terikat pada plasma oleh adanya haptoglobin. Ikatan hemoglobin-haptoglobin secara cepat akan dibersihkan di hepar, oleh karena itu kadar

haptoglobin akan turun pada pasien anemia hemolitik.¹¹

Pemeriksaan *Direct Antiglobulin Test/Coombs test* merupakan suatu pemeriksaan yang cukup sensitif adanya AIHA. Coombs test bertujuan untuk menunjukkan adanya antibodi atau komplemen pada permukaan eritrosit. Pemeriksaan ini menggunakan darah pasien yang dicampur dengan antibodi kelinci yang melawan IgG atau C3 manusia. Hasil tes positif menunjukkan adanya aglutinasi antara antibodi penderita atau eritrosit yang diliputi komplemen dengan serum anti-IgG atau anti-C3. Pada pemeriksaan lebih lanjut akan dilihat apakah aglutinasinya dengan anti-IgG (pada AIHA *warm type*) atau anti-C3 (pada AIHA *cold type*).¹²

Pendekatan tatalaksana AIHA meliputi pengobatan medikamentosa dan non-medikamentosa. Pada pengobatan medikamentosa pasien ini, diberikan cairan Ringer Laktat 2000 cc per hari. Pasien ini juga diberikan transfusi PRC sampai Hb 12 g/dL. Menurut kepustakaan, transfusi sebaiknya dilakukan dengan pengawasan dan dianjurkan pada anemia yang mengancam nyawa dan umumnya pada *warm type* diberikan ketika Hb kurang dari 5 g/dL. Penelitian pada 75-96% pasien AIHA yang disebabkan oleh SLE akan berespon pada steroid (1 mg/kg/hari prednison atau steroid jenis lain yang ekuivalen dibagi dalam beberapa dosis) sebagai agen immunosupresan. Umumnya tubuh akan memberikan respon 2-3 minggu pengobatan. Steroid baru diturunkan dosisnya atau di-*taperring-off* ketika kadar hematokrit dalam darah mengalami peningkatan dan kadar retikulosit menurun.¹³

Pada pasien ini diberikan dosis steroid Methylprednisolon (MP) 2x125 mg (1 vial mengandung 125 mg methylprednisolon yang dilarutkan dalam 2 mL pelarut). Pada literatur, prednison 1 mg/kg/hari merupakan pengobatan AIHA lini pertama dan apabila tidak ada respon terhadap terapi, pemberian steroid dosis tinggi dianjurkan (1000 mg MP

secara intavena per hari selama tiga hari), azathiopine (<2mg/kg/hari), siklofosamid (<2mg/kg) atau splenektomi (keberhasilan hingga 60%). Pada AIHA yang refrakter, alternatif pengobatan lain meliputi imunoglobulin intravena, danazol, mycophenolate dan rituximab.^{14,15} Pasien juga diberikan terapi Ranitidin 2x150 mg untuk mencegah terjadinya *stress ulcer* dan Parasetamol 3x500 mg sebagai antinyeri.

Selain tatalaksana farmakologis, pasien juga diberikan edukasi mengenai *The Systemic Lupus Erythematous Disease Index (Mex-SLEDAI)* sebelum pasien pulang, suatu penilaian mengenai kualitas hidup pasien SLE yang berfungsi untuk memonitoring progresivitas penyakit SLE yang diderita pasien.^{16,17}

Simpulan

AIHA akibat SLE merupakan masalah yang jarang ditemui di praktik klinik sehari-hari. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai pendekatan diagnosis dan terapi sangat penting untuk mencegah adanya misdiagnosis dan terapi. Pada kasus ini dapat disimpulkan bahwa penegakkan diagnosis dan penatalaksanaan AIHA sesuai dengan standar operasional prosedur di rumah sakit. Akan tetapi, pada penatalaksanaan yang dilakukan di rumah sakit belum sesuai dengan referensi yang ada.

Daftar Pustaka

1. Park SH. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advantages. *JBloodResearch*. 2016;51(2):69-71.
2. Salama A. Treatment options for primary autoimmune hemolytic anemia: a short comprehensive review. *J Transfusion Medicine Hemotherapy*. 2015; 42(5):294-301.
3. Cooling L, Boxer G, Simon R. Life threatening autoimmune hemolytic anemia treated with manual whole blood exchange with rapid clinical improvement. *J Blood Disorders Transfusion*. 2013; 4(5):1-6.

4. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *J Haematologica*. 2014;99(10):1547-8.
5. Kamesaki T, Toyotsuji T, Kaijii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *J American of Hematology*. 2013;88:93-6.
6. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M, et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Deutsches Arzteblatt International*. 2015;112(25):423-32.
7. Zeerleder S. Autoimmune hemolytic anemia-a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *J Netherland of Medicine*. 2011;69(4):177-80.
8. Chaudary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: from lab to bedside. *J Asian of Transfusion Science*. 2014; 8(1):5-12.
9. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, Scofield RH. et al., Haematological manifestations of lupus. *J British Medical*. 2015; 2:1-18.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PRN, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *J Arthritis Rheumatology*. 2012;64:2677-86.
11. Sullivan MO, McLean-Tooke A, Loh RKS. Antinuclear antibody test. *J American Academy of Family Physcian*. 2013; 42(10):718-21.
12. Alegretti AP, Mucenic T, Brenol JCT, Xavier RM. The role of (CD55 and CD59) complement regulatory proteins on peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *J Brasileira of Rheumatology*. 2009;49(3):276-87.
13. Dhaliwal G, Cornett P, Tierney LM. Hemolytic anemia. *J American Academy Family Physcian*. 2004;69(11):2599-609.
14. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *J Open Rheumatology*. 2013;7:87-95.
15. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-17. New York: McGraw-Hill; 2008.
16. Anic F, Zuvic-Butorac M, Stimac D, Novac S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *J Croatian Medical*. 2014;55:514-9.
17. Ozsoylu S, Berenschot HWA. Mega dose methylprednisolone (MDMP) treatment in a patient with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) resistant to conventional corticosteroid administration: a case report. *J Turkish of Hematology*. 2013; 30(2):194-7.