ACQUIRED HEMOPHILIA A PADA WANITA PENDERITA DIABETES

Diterima: 25-03-2018 • Disetujui: 18-10-2018

<http://dx.doi.org/10.21460/bikdw.v3i2.108>

Wiwiek Probowati, Mardiah Suci Hardanti

¹Bagian Haematologi Onkologi Medik, Bagian Penyakit Dalam Universitas Gadjah Mada, Rumah Sakit Umum Pusat Sardjito YogyakartaKorespondensi: wiwiekprobowati@yahoo.com**ABSTRAK**

Latar Belakang: Hemofilia dapatan adalah kondisi yang sangat jarang di mana autoantibodi IgG diproduksi terhadap faktor VIII atau IX. Distribusi usia adalah bimodal. Meskipun hemofilia adalah penyakit keturunan, sekitar 20-30% pasien tidak memiliki riwayat keluarga gangguan pembekuan.^{1,2}

Laporan Kasus: Seorang wanita berusia 55 tahun dengan keluhan utama perdarahan gusi, memar di kedua kaki dan paha yang warnanya bervariasi. Tidak ada riwayat perdarahan sebelumnya dan tidak ada riwayat gangguan pembekuan darah dalam keluarga. Ia menderita diabetes melitus selama 8 tahun diterapi dengan metformin dan kadar glukosa darah terkontrol. Hasil laboratorium menunjukkan penurunan hemoglobin (5,7 mg/dl) dengan aPTT 129 (kontrol 28), PPT normal yaitu 17,2 s (kontrol 14,4 s) dan INR normal 1,3 serta aktivitas faktor VIII mengalami penurunan dengan hasil 1,5% (kontrol 91,1%) tetapi aktivitas faktor IX masih normal 118,7% (kontrol 108%). Faktor inhibitor VIII adalah 19,52 Unit Bethesda. Berdasarkan kriteria laboratorium, pasien ini didiagnosis sebagai *acquired hemophilia A (AHA)*.

Diskusi: Diagnosis *Acquired hemophilia A (AHA)* harus dipertimbangkan pada pasien yang datang dengan perdarahan dan pemanjangan aPTT. Pola perdarahan pada AHA berbeda dari pada hemofilia kongenital A.^{4,5} Perdarahan cenderung terjadi pada jaringan lunak, otot, ruang retroperitoneal, perdarahan iatrogenik juga sering terjadi. Tes Bethesda positif untuk mengetahui titer inhibitor faktor VIII. Tes diagnostik dalam AHA adalah dengan mengukur faktor pembekuan (tingkat FVIII yang rendah terisolasi) dan kuantifikasi titer inhibitor. Penyebab AHA tersering dikaitkan dengan gangguan autoimun, hepatitis dan diabetes. Penyakit kronis atau diabetes melitus memicu terjadinya *misrecognition* terhadap antigen penderita.^{1,4}

Kesimpulan: Seorang wanita 55 tahun dengan diabetes mengalami gejala perdarahan gusi, terdapat hematoma spontan di kedua paha dengan aktivitas faktor VIII yang rendah dan adanya faktor VIII inhibitor. Pasien ini didiagnosis menderita *Acquired hemophilia A*.

Kata Kunci: *acquired haemophilia A, Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), factor VIII*

ACQUIRED HEMOPHILIA A IN DIABETIC WOMAN

Received: 25-03-2018 • Accepted: 18-10-2018

<http://dx.doi.org/10.21460/bikdw.v3i2.108>

Wiwiek Probowati, Mardiah Suci Hardanti

¹Medical Haematology-Oncology, Internal Medicine, Medical Faculty of Gadjah Mada University, dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Correspondence: wiwiekprobowati@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Acquired hemophilia is a rare condition in which autoantibodies, usually IgG class are produced against factor VIII or IX. Age distribution is bimodal. Although hemophilia is a hereditary disease, approximately 20-30% of patients have no family history of clotting disorders.^{1,2}

Case Report: A 55-year-old lady with major complaints of gums bleeding, bruises on the both of legs and thighs that are varying colour (multiple spontaneous haematomas). No previous history of bleeding and no history of blood clotting disorders in the family. She has diabetes mellitus for 8 years and was treated with metformin three times a day. Laboratory findings showed decrease haemoglobin (5,7 mg/dl) with prolonged aPTT 129 s (28 s control) normal PPT that is 17,2 s (14.4 s control) and the INR was 1,3 VIII activity factor got decrease with result of 1,5% (control 91,1%) but factor IX activity still normal 118,7% (control 108%). The VIII inhibitor factor was 19,52 Bethesda Unit. After exclusion of other possible pathological condition and on the basis of lab criteria we diagnosed the case as acquired hemophilia A.

Discussion: The diagnosis of acquired hemophilia A (AHA) should be considered in patient who present with bleeding and prolonged aPTT. The pattern of bleeding in AHA differs from that in congenital hemophilia A.^{4,5} Bleeding tends to occur in soft tissue, muscle, retroperitoneal space, iatrogenic bleeding is also common. The diagnosis was then confirmed by a Bethesda positive assay for F VIII inhibitor titre. Diagnostic test in AHA are clotting factor measurement (isolated low F VIII level) and presence of its inhibitor. Most often the cause is idiopathic in 50% of patient can be associated with autoimmune disorders, hepatitis and diabetes.^{7,8} Chronic disease or diabetes mellitus makes misrecognition tends to self antigen.^{1,4}

Conclusion: A 55-years-old lady with diabetes got symptoms gum bleeding, multiple spontaneous hematomas and very low in VIII activity factor and presence of VIII inhibitor factor. It is concluded that this patient is diagnosed of acquired hemophilia A.

Keywords: acquired haemophilia A, activated partial thromboplastin time (APTT), VIII Factor

PENDAHULUAN

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kekurangan faktor pembekuan darah yang diturunkan secara sex-link recessive pada kromosom X. Penyakit ini bermanifestasi pada laki-laki dengan insidensi hemofilia A 1:10.000 orang dan hemofilia B sekitar 1:25.000-30.000 orang. Di Indonesia angka kejadian hemofilia sebanyak 20.000 kasus dari 200 juta jiwa penduduk.¹ Kasus hemofilia A lebih sering dijumpai dibandingkan dengan hemofilia B yakni 80-85% dan 10-15% tanpa memandang ras, geografi dan kondisi sosial ekonomi, meskipun hemofilia merupakan penyakit hereditas tetapi sekitar 20-30% pasien tidak memiliki keluarga dengan riwayat gangguan pembekuan darah, sehingga diduga terjadi mutasi spontan akibat lingkungan endogen ataupun eksogen.^{1,2}

Prevalensi Acquired Hemophilia A(AHA) tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan. Distribusi umur bersifat bifasik dengan puncak kecil antara usia 20-40 tahun dan puncak besar antara 68-80 tahun.³ Mortalitas akibat penyakit ini, terutama pada usia lanjut cukup tinggi. Kematian yang terjadi lebih terkait dengan perdarahan gastrointestinal atau paru, sedangkan kematian yang berlangsung cepat biasanya dikaitkan dengan perdarahan intrakranial atau retroperitoneal.^{4,5}

Terapi AHA bertujuan antara lain mengontrol perdarahan dan imunosupresi yang bertujuan untuk mengeradikasi antibodi. Agen yang dapat mengeradikasi inhibitor antara lain steroid, siklofosfamid, rituximab atau agen sitotoksik selain siklofosfamid seperti inhibitor

kalsineurin, azatioprin dan vinkristin. Namun, keberhasilan terapi AHA sangat bergantung pada kondisi penyakit yang mendasari.^{6,7}

LAPORAN KASUS

Pasien seorang wanita usia 55 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan perdarahan gusi, memar dan nyeri di kedua kaki dan paha yang warnanya hijau kebiruan (multiple spontaneous hematoma) sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Tidak ada riwayat trauma dan tidak ada riwayat penggunaan obat sebelumnya. Keluhan lebam tersebut semakin lama semakin meluas dan bengkak semakin besar sampai tungkai kiri dan pergelangan kaki. Tidak didapatkan riwayat perdarahan pada sendi dan otot sebelumnya maupun mimisan. Ia menderita diabetes melitus selama 8 tahun diterapi dengan metformin dengan kadar glukosa darah terkontrol. Pasien tidak memiliki riwayat alergi obat-obatan, alergi terhadap bahan-bahan tertentu dan tidak ada riwayat operasi. Pada keluarga tidak didapatkan riwayat penyakit gangguan perdarahan.

Pada pemeriksaan fisik keadaan umum tampak sakit sedang, gizi kesan cukup dengan indeks massa tubuh 21,15. Tekanan darah 120/80 mmHg saat posisi tidur manset di lengan kanan ukuran cuff dewasa. Nadi 100 x/menit dengan irama teratur, isi dan tekanan cukup. Respirasi 20 x/menit, irama teratur, tipe pernapasan thorakoabdominal serta suhu 36°C, suhu aksila. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan edema tungkai kiri dan kanan yang tampak adanya hematom dan pergerakan lutut yang terbatas. Berikut gambar 1 mengenai lokasi lebam-lebam di kulit pada kedua tungkai pasien.

Gambar 1. Lokasi lebam kulit pasien

Hasil laboratorium menunjukkan penurunan hemoglobin (5,7 mg/dl), leukosit 12.000/mm³, trombosit 234.000/mm³. Segmen 74%, limfosit 14%, monosit 7%, E 4%, basofil 0%. MCV 72 MCH 22, retikulosit 2,9%. Pada pemeriksaan fungsi ginjal baik didapatkan BUN 12 dan kreatinin 0,9 serta elektrolit natrium 137, kalium 3,5 dan klorida 103. Fungsi hati dalam batas normal SGOT 18 dan SGPT 23, dengan aPTT 129 (kontrol 28), PPT normal yaitu 17,2 s (kontrol 14,4 s) dan INR normal 1,3, aktivitas faktor VIII mengalami penurunan dengan hasil 1,5% (kontrol 91%) tetapi aktivitas faktor IX masih normal 118,7% (kontrol 108%). Inhibitor faktor VIII adalah 19,52 Unit Bethesda. Berdasarkan kriteria laboratorium, kami mendiagnosis kasus ini sebagai acquired hemophilia A (AHA). Pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan kesan anemia dengan kelainan morfologi eritrosit dan peningkatan respon eritropoietik, leukositosis dengan reaktifitas neutrofil dan eosinofilia yang disimpulkan sebagai gambaran anemia defisiensi besi disertai proses

hemolitik dan proses hipersensitifitas. Pada pemeriksaan status besi didapatkan Fe 11 dengan saturasi besi 3,85%, TIBC 274, UIBC 285 dan feritin 36,8.

Pada pemeriksaan sebelumnya didapatkan pemanjangan diatesis perdarahan pada jalur intrinsik maka dilakukan pemeriksaan yang mengarah pada kelainan hemofilia didapatkan adanya penurunan faktor VIII yakni 1,5 %, dengan kontrol 91% namun pada pemeriksaan Faktor IX masih normal 118,7 % dengan kontrol 106%. Telah dilakukan pemeriksaan faktor inhibitor VIII dengan hasil 19,52 Bethesda Unit. Diagnosis pada pasien ini adalah Acquired Hemofilia A.

DISKUSI

Acquired hemophilia A (AHA) merupakan suatu penyakit autoimun yang disebabkan oleh suatu antibodi yang menghambat fungsi dari faktor VIII.6 Selain faktor VIII, inhibitor tersebut juga dapat menghambat faktor Von Willebrand.⁷ Insiden penyakit ini berkisar antara 1,34-1,48 kasus per 1 juta orang per tahun dan pada usia >85 tahun, insidennya

dapat meningkat menjadi 16,6 kasus per 1 juta orang per tahun.^{7,8}

Terdapatnya antibodi terhadap faktor VIII menghasilkan berbagai tampilan klinis antara lain perdarahan minimal, perdarahan spontan, ataupun perdarahan yang dapat mengancam nyawa. Perdarahan sendi seperti yang ditemukan pada pasien hemofilia kongenital, jarang ditemui pada pasien AHA.^{4,8} Pada 50% kasus AHA, adanya autoantibodi terhadap faktor VIII bersifat idiopatik.³ Kondisi lain yang berhubungan dengan penyakit ini adalah kehamilan, penyakit autoimun, keganasan, obat-

obatan dan diabetes melitus. Tabel 1 menunjukkan beberapa kondisi yang terkait dengan AHA. Penyakit AHA perlu dipikirkan jika hanya terdapat pemanjangan activated partial thromboplastin time (aPTT) tanpa adanya riwayat hemofilia atau riwayat perdarahan pribadi maupun keluarga. Tes pencampuran antara plasma normal dengan plasma uji akan menunjukkan hasil aPTT yang tidak terkoreksi.^{1,3} Temuan laboratorium yang digunakan untuk menegakkan diagnosis adalah jumlah faktor VIII yang rendah dengan bukti keberadaan inhibitor faktor VIII.^{7,8}

Tabel 1. Beberapa kondisi yang terkait dengan AHA^{2,3}

Kondisi Yang Terkait dengan AHA	
Kelainan Hematologi	Leukemia limfositik kronik, mieloma multipel, limfoma non Hodgkin, mielodisplasia, mielofibrosis
Tumor solid	Paru, prostat, pankreas, kolon, lambung, melanoma, kepala, leher
Penyakit autoimun	Lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, kolitis ulseratif, sindrom Sjogren, sklerosis multipel, miasthenia gravis, penyakit tiroid autoimun, anemia hemolitik autoimun
Terkait kehamilan	Jarang ketika hamil, biasanya 1-4 bulan pasca kelahiran
<i>Drug induced</i>	Antibiotik (penisilin dan turunannya, kloramfenikol), obat sulfa, fenitoin, metildopa, interferon, fludarabin, klopidoogrel
Penyakit kulit	Psoriasis, pemphigus
Penyakit lain	Hepatitis akut A dan C, penyakit paru obstruktif kronis, asma

Tes diagnostik awal yang dilakukan pada pasien ini adalah dengan mengetahui hasil *mixed* aPTT antara serum pasien dengan plasma normal. Hasil *mixed* aPTT yang tidak terkoreksi meningkatkan kemungkinan adanya inhibitor faktor VIII merupakan yang paling sering pada pasien yang mengalami perdarahan).² Terjadi koreksi *mixed* aPTT pada pasien ini. Salah satu hal yang dapat menjelaskan hal tersebut adalah kemungkinan bahwa inhibitor bekerja dengan kinetika lambat

sehingga awalnya belum terjadi inhibisi yang signifikan. Inhibitor faktor VIII merupakan autoantibodi yang menunjukkan *second order kinetic* yang mana inaktivasi terhadap faktor VIII bersifat non linier.² Inkubasi selama 1-2 jam pada suhu 37°C dapat memastikan inhibitor tersebut sudah benar-benar bisa menginhibisi faktor VIII.⁶ Berbeda dengan inhibitor faktor VIII yang lain, lupus antikoagulan (LA) dapat menjadi inhibitor yang sangat cepat sehingga mungkin tidak diperlukan

inkubasi pada tes pencampuran. Pasien dengan LA biasanya juga tidak muncul perdarahan dan tes spesifik

untuk LA akan menunjukkan hasil yang normal pada keberadaan inhibitor faktor VIII.²

Gambar 2. Menjelaskan alur diagnostik penegakan diagnosis AHA.^{6,7}

Pada pasien ini gejala awal didapatkan adanya lebam-lebam pada kedua paha yang semakin lama semakin melebar tanpa adanya riwayat trauma sebelumnya, dan lebam-lebam ini muncul baru pertama kali di usia 55 tahun tanpa ada riwayat perdarahan saat kecil dan juga tidak ada riwayat gangguan pembekuan darah pada keluarga. Namun pada tanda-tanda perdarahan lain tidak ditemukan seperti bengkak pada sendi, epistaksis, gusi berdarah, buang air kecil dan buang air besar berdarah.⁴

Menurut Giangrande, keluhan utama pada pasien hemofilia dapatan berbeda dengan dengan hemofilia kongenital, dimana bila pada

hemofilia kongenital manifestasi utama perdarahan adalah hemartrosis, sedangkan pada hemofilia dapatan manifestasi perdarahan biasanya dijumpai perdarahan kulit (purpura) atau jaringan lunak seperti yang dijumpai pada pasien ini.^{3,4} Sampai saat ini riwayat keluarga masih merupakan cara terbaik untuk melakukan tapisan pertama pada kasus hemofilia kongenital, meskipun terdapat 20-30% kasus hemofilia terjadi akibat mutasi spontan kromosom X yang menyandi faktor VIII dan IX.^{6,8} Pada pasien ini tidak didapatkan adanya riwayat keluarga hemofilia. Berikut gambar mengenai pohon keluarga pasien (gambar 3).

Gambar 3. Pohon keluarga

Pada gambar pohon keluarga di atas tidak didapatkan adanya riwayat kelainan perdarahan pada keluarga pasien curiga hemofilia yang terjadi merupakan dapatan. Diagnosis definitif ditegakkan dengan berkurangnya aktivitas faktor VIII dan adanya bukti inhibitor faktor VIII.^{3,4,5} Pada pasien ini ditemukan adanya penurunan aktivitas faktor VIII yakni 1,5% (kontrol 91%) namun faktor IX masih normal 118,7% (kontrol 106%). Pada pasien didapatkan bukti adanya inhibitor faktor VIII, yaitu 19,52 Bethesda Unit. Pasien ini sesuai dengan diagnosis *Acquired hemophilia A*.

Pemberian konsentrat faktor VIII pada pasien diharapkan mampu mempercepat eliminasi inhibitor.⁴ *World Federation of Haemophilia* menetapkan target faktor VIII yang berbeda-beda disesuaikan dengan jenis perdarahan. Di negara dengan keterbatasan ketersediaan faktor VIII termasuk Indonesia, target faktor VIII yang disarankan adalah 30-50 IU/dL selama 3 hari pada fase awal dan 10-20 IU/dL selama 4-7 hari pada fase rumatan. Dosis tersebut dapat diberikan 1-2 kali per hari disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.⁶ Pada pasien ini, terjadi

perdarahan dibawah kulit walaupun dianggap tidak berat dan ditetapkan target faktor VIII 40 IU/dL. Dengan demikian, dosis yang dibutuhkan adalah 20 unit per kg berat badan, sehingga dengan berat badan pasien 50 kg maka dibutuhkan 1.000 unit dan dosis tersebut diulang setiap 12 jam selama 7 hari.

Pasien dengan AHA sebaiknya menerima terapi immunosupresif pada saat awal didiagnosis tanpa bergantung kepada tingkat keparahan perdarahannya.^{6,7} Belum ada data yang dihasilkan dari uji acak yang dapat dijadikan panduan untuk memilih terapi inisial, namun steroid dan agen sitotoksik sering digunakan, baik tunggal maupun kombinasi.² Terapi yang dapat dipakai antara lain prednison atau metilprednisolon (1 mg/kg BB/hari) tunggal selama 4-6 minggu. Kombinasi prednison (1 mg/kg BB/hari) dan siklofosamid (1,0-2,0 mg/kg/hari atau 50-100 mg/ hari) juga dapat digunakan selama 6-8 minggu.^{1,2} Namun demikian, penting untuk mempertimbangkan usia pasien dan komorbiditas pasien sebelum memulai terapi eradikasi.^{6,7}

Pilihan alternatif eradikasi inhibitor diantaranya yaitu peng-

gunaan rituximab, imuno-adsorpsi, atau agen sitotoksik selain siklofosfamid inhibitor kalsineurin, azatioprin dan vinkristin. Terapi alternatif ini dapat dipertimbangkan jika setelah 3-6 minggu tidak didapatkan adanya peningkatan kadar faktor VIII atau penurunan titer inhibitor.⁹ Pasien dengan titer inhibitor yang tinggi (misalnya >100 BU) mungkin membutuhkan tiga agen sekaligus yaitu rituximab atau

kombinasi dengan siklofosfamid dan atau prednison. Pasien yang tidak respons dengan ketiga agen di atas dapat diberikan terapi plasmapheresis ekstrakorporeal.³

Tatalaksana penyakit AHA memiliki dua tujuan utama yaitu tatalaksana perdarahan serta tujuan jangka panjang yaitu mengeliminasi inhibitor.² Tabel 2 menjabarkan pilihan terapi AHA.

Tabel 2. Strategi terapi untuk acquired hemofilia A (AHA)²

Kontrol perdarahan Eradikasi inhibitor	
Terapi lini pertama	aPCC atau rFVIIa Steroid ± siklofosfamid
Strategi lini kedua	<i>Bypassing agent</i> Rituximab ± Bergantian Steroid Berurutan Siklofosfamid Paralel Siklosporin Protokol imuno-adsorpsi Azatioprin Siklofosfamid, vinkristin, prednison

Penilaian respons terapi didasarkan pada beberapa parameter klinis termasuk stabilitas hemogram, kecenderungan perdarahan, ukuran hematoma dan derajat nyeri terkait perdarahan.⁹ Pemantauan rutin menggunakan hemogram, aPTT, titer inhibitor dan aktivitas faktor VIII harus dilakukan paling tidak dua kali seminggu pada pasien yang dirawat inap dan satu kali seminggu untuk pasien yang dirawat jalan (minimal 6 minggu). Saat remisi komplik tercapai, pemantauan hemogram, aPTT dan pemeriksaan fisik dapat dilakukan setiap bulan selama 6 bulan pertama, lalu 2-3 bulan sekali selama 6 bulan kedua dan setelah itu dapat dilakukan setiap 6 bulan. Mengingat angka perdarahan ulang yang tinggi, maka sangat penting untuk memastikan jadwal tersebut.^{2,6,10}

Sebagian besar pasien akan mengalami respons dengan penggunaan obat tersebut walaupun tidak jarang ditemui perdarahan kembali ketika obat dihentikan atau

dosisnya dikurangi. Di Inggris, tingkat rekurensi perdarahan yang ditemukan adalah sebanyak 20% dalam median kurun waktu 7,5 bulan. Untuk mengantisipasi hal ini, diperlukan terapi steroid *pulse dose* secara periodik, walaupun penggunaan agen imunosupresan lainnya juga dapat dipertimbangkan.⁶

KESIMPULAN

Seorang wanita 55 tahun dengan diagnosis AHA dan diabetes melitus dengan keluhan utama yakni timbul lebam-lebam pada kedua kaki yang semakin memberat. Sebelumnya tidak ada riwayat sakit yang sama saat kecil dan tidak ada riwayat gangguan pembekuan darah pada keluarga. Pasien tegak dengan diagnosis AHA melalui hasil pemanjangan aPTT, penurunan faktor VIII yaitu 1,5 %, (kontrol 91%) faktor IX masih normal 118,7% (kontrol 108%) dan terdapat bukti adanya inhibitor faktor VIII yaitu 19,52 Bethesda Unit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ma AD, Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: *Pathophysiology and Treatment*. American Society of Hematology. 2006.
2. Antonela Tufano, Antonio Copola, Anna Guida, *Acquired Hemophilia in Elderly*, Current Gerontology and Geriatric Research volume 2010.
3. Rotty LWA. Hemofilia A dan B dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Interna Publishing. Jakarta. 2014.
4. Glangrande P. Acquired hemophilia, revised edition. Oxford: Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre; p.3-7. 2012.
5. Srivastava A, *et al*. Guidelines for the Management of Hemophilia 2nd edition. *World Federation of Hemophilia*. 2012.
6. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Cerbone AM. Acquired hemophilia: an overview on diagnosis and treatment. *Atheros Thromb J*; 2:29-32. 2009.
7. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*; 3:161-8. 2010.
8. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*; 161(2):157–65. 2013.
9. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Cerbone AM. Acquired hemophilia: an overview on diagnosis and treatment. *Atheros Thromb J*; 2:29-32. 2009.