

Diagnosis dan Tata Laksana Paroksismal Nokturnal Hemoglobinuria

Laurentius A. Pramono,¹ Birry Karim,¹ Martha Iskandar,² Asnawi Yanto³

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² SMF Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati, Jakarta

³ SMF Patologi Klinik, Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati, Jakarta

ABSTRAK

Paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH) merupakan kelainan darah yang sangat jarang. Penegakan diagnosis PNH cukup panjang, mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium (darah dan urin) dimulai dari yang sederhana sampai lanjutan. Penyelidikan ini tidak saja memerlukan perencanaan klinis yang matang, melainkan juga waktu dan tenaga yang banyak, serta biaya yang mahal. Selain itu, sampai saat ini, pilihan pengobatan untuk PNH masih sangat terbatas, dengan keberhasilan yang belum memuaskan sepenuhnya. Berikut kami laporan sebuah kasus PNH pada seorang perempuan 18 tahun.

Kata kunci: diagnosis, paroksismal nokturnal hemoglobinuria, tata laksana

PENDAHULUAN

Paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH) merupakan kelainan darah non-keganasan yang ditandai oleh ekspansi sel punca (stem cells) hematopoietik dan sel matur progeni di mana seluruh sel mengalami defisiensi protein yang berhubungan dengan pembentukan Glycosyl-phosphatidyl inositol anchored (GPI anchored).¹⁻⁴ GPI anchored merupakan struktur kompleks yang berfungsi mengatur protein permukaan sel hematopoietik serta lisis sel darah yang dimediasi oleh komplemen (complement-mediated lysis).³ Defisiensi ini menyebabkan membran eritosit lebih rentan terhadap aktivitas lisis dari komplemen.¹⁻⁴ Sebagai gejala klinis, pasien akan mengalami anemia hemolitik.^{5,6}

PNH merupakan kelainan hematologi yang sangat jarang.⁵⁻⁷ Prevalensi PNH adalah 1-5 orang di antara 1 juta penduduk.⁷ Sejak pertama kali ditemukan oleh Marchiavafa dan Micheli pada dekade 1920 hingga satu dekade sebelum saat ini, publikasi terkait PNH hanya berupa laporan kasus, serial kasus, dan telaah pustaka. Namun, sejak penemuan eculizumab, agen biologi baru yang bekerja dengan melawan aktivitas komplemen C5 sehingga menghambat proses hemolitik, maka publikasi PNH bertambah ragamnya dengan kehadiran beberapa uji klinik.^{8,9} Namun, hingga saat ini, masih sedikit telaah sistematis (systematic review) maupun meta-analisis yang mengulas penyakit ini.

Tergabung di dalam kelompok anemia hemolitik non-imun dengan semua karakteristik anamnesis, temuan fisik, dan laboratoriumnya, penegakan diagnosis PNH bukanlah hal yang mudah. Selain membutuhkan penyelidikan yang sistematis, diagnosis juga memerlukan waktu dan biaya yang tidak sedikit.⁶ Diagnosis PNH membutuhkan pemeriksaan hapusan sumsum tulang, flow cytometry (dalam bahasa Indonesia disebut sitometri arus), Sugar Water dan Ham Test, serta hemosiderin urin.^{5-8,10}

Dalam laporan kasus ini dipaparkan sebuah kasus dengan diagnosis akhir PNH. Pembahasan kasus akan dititikberatkan pada aspek klinis, yaitu diagnosis – dengan segala alur, proses, dan keterbatasannya – serta tata laksana yang sesuai dengan bukti ilmiah terkini (evidence-based medicine). Pada akhirnya, proses mendiagnosa PNH merupakan sebuah pengalaman klinis yang menarik, terlebih lagi kami harus menghadapi berbagai keterbatasan sarana dan prasarana diagnosis di Indonesia (sampai saat ini pemeriksaan sitometri arus baru ada di Rumah Sakit Kanker Dharmais). Hal itu menjadi tantangan bagi kami untuk dapat menegakkan diagnosis PNH pada kasus ini.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan berusia 18 tahun datang dengan keluhan utama lemas pada seluruh tubuh yang memberat sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Tubuh mudah lelah, lemas, pucat, pasien sempat jatuh

tetapi tidak kehilangan kesadaran. Kulit dan mata tampak kuning. Terdapat keluhan sakit kepala, nyeri ulu hati, mual, tetapi tidak muntah. Buang air besar tidak ada keluhan, buang air kecil keruh. Terdapat riwayat demam ringan hilang timbul. Tidak ada keluhan sesak nafas, nyeri sendi dan otot, perdarahan gusi, perdarahan saluran cerna, mimisan, sariawan, bercak kemerahan di wajah, kejang, pingsan, dan gangguan mood atau afek. Tidak terdapat kelemahan pada keempat ekstremitas tubuh.

Lima bulan sebelum perawatan saat ini, pasien pernah dirawat dengan keluhan serupa (lemas pada seluruh tubuh), mual, dan kuning pada mata dan kulit. Angka hemoglobin saat itu 2, pasien sempat ditransfusi darah. Pada perawatan saat itu, pasien direncanakan pungsi sumsum tulang, namun menolak dan pulang atas permintaan sendiri. Keluhan lemas ini sudah dirasakan pasien sejak tiga bulan sebelumnya. Tidak ada riwayat transfusi sejak usia anak-anak pada pasien. Tidak ada riwayat sakit kuning sebelumnya. Tumbuh kembang pasien normal.

Pada pasien, tidak ada riwayat penyakit kronis apa pun, baik diabetes, hipertensi, alergi, asma, kelainan darah, maupun keganasan (tumor padat atau keganasan darah). Tidak pernah mengalami trauma dan operasi. Di keluarga tidak ada yang menderita penyakit kronis, khususnya penyakit darah dan transfusi kronis (talasemia), serta keganasan. Pasien tidak memiliki riwayat penggunaan narkotik suntik, alkohol, dan obat-obatan apa pun sebelumnya. Pasien tinggal di pemukiman, jauh dari pabrik, dan tidak pernah berhubungan dengan bahan-bahan kimia.

Pada pemeriksaan fisis, kesadaran pasien kompos mentis, hemodinamik stabil, pasien overweight, dan komunikasi baik. Beberapa temuan fisis yang penting adalah konjungtiva mata pasien pucat, sklera mata pasien ikterik, terdapat murmur pansistolik dan pelebaran batas-batas jantung pada pemeriksaan jantung, dan splenomegali (Shuffner I) pada pemeriksaan abdomen. Tidak terdapat tanda-tanda overload pada pasien.

Pada pemeriksaan laboratorium awal pasien, Hemoglobin 3,1, Hematokrit 10, Leukosit 2.700, Trombosit 111.000, dengan MCV 109, MCH 33,1, dan MCHC 30,4. SGOT 94, SGPT 13, Ureum 13, kreatinin 0,4. GDS 121, Na/K/Cl 139/3,98/112. Pada foto toraks pasien terdapat kardiomegali, paru dalam batas normal. Pada pemeriksaan USG abdomen didapatkan hepatosplenomegali ringan, dan organ-organ lain dalam batas normal.



Gambar 1. Foto toraks pasien: kardiomegali

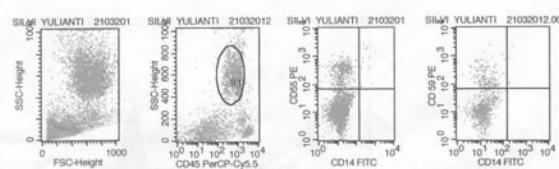
Pada pemeriksaan darah lanjutan, didapatkan Hemoglobin 4,9 (pasca-transfusi yang dilakukan di UGD, bukan di ruangan), Hematokrit 14, Leukosit 2.200, Trombosit 94.000, dengan MCV 97,9 dan MCH 34,6. Retikulosit 2,1 (meningkat), Feritin 36, Serum Iron (SI) 88, TIBC 325 (normal), gambaran darah tepi pansitopenia, tidak ditemukan sel-sel darah abnormal. SGOT dan SGPT 86 dan 11. Protein 6,4, albumin 4, dan globulin 2,4. Bilirubin total, direk, dan indirek masing-masing 2,2, 0,7, dan 1,5 (peningkatan dominan pada bilirubin indirek). Ureum 11 dan kreatinin 0,4. Pada urinalisis ditemukan urobilinogen 2,0 (meningkat), Hb +1.

Pada data-data laboratorium perawatan terdahulu (lima bulan sebelumnya), didapatkan test Coomb's indirek dan direk negatif, ANA dan anti-ds DNA negatif, LDH meningkat menjadi 2.415. Gambaran darah tepi pansitopenia. Pada urinalisis ditemukan Hb +2, eritrosit 8-10 per lapang pandang besar. Bilirubin total, direk, dan indirek 2,0,6, dan 1,4. SGOT dan SGPT 762 dan 691. HbSAg dan anti-HCV negatif.

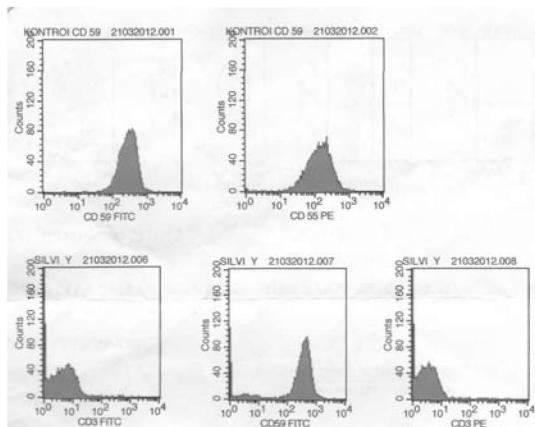
Berdasarkan sintesis data anamnesis, pemeriksaan fisis, laboratorium, dan pencitraan, kami menegakkan daftar masalah anemia gravis yang disebabkan anemia hemolitik non-imun dengan diagnosis banding paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH) dan enzimopati, disertai dengan pansitopenia yang umum ditemukan pada PNH. Tata laksana yang diberikan sementara adalah rehidrasi NaCl 0,9% 500 cc per 8 jam, diet lunak sesuai perhitungan 1900 kkal, parasetamol 3 x 500 mg bila demam, dan domperidon 3 x 10 mg bila mual. Pada pasien direncanakan pemeriksaan pungsi sumsum tulang, Sugar Water Test (Sucrose Hemolysis Test), Ham Test (Acid Hemolysin Test), hemosiderin urin, dan pemeriksaan sitometri arus (CD55 dan CD59).

Seluruh pemeriksaan laboratorium lanjutan berhasil dilaksanakan kecuali pemeriksaan hemosiderin urin yang tidak dapat dilakukan karena keterbatasan teknis laboratorium. Pada pemeriksaan sumsum tulang, didapatkan hipoplasia pada sumsum tulang dengan

"erythroid hyperplasia" yang sesuai untuk proses hemolitik. Pemeriksaan Sugar Water Test negatif dan Ham Test positif. Pada pemeriksaan sitometri arus, ditemukan adanya gating pada daerah granulosit (dari kelompok sel granulosit) dengan CD55(-) dan CD59(-), sehingga didapatkan kesimpulan sesuai dengan paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH).



Gambar 2. Flow cytometry: gating granulosit dengan CD55(-) dan CD59(-)



Gambar 3. Flow cytometry: gating pada daerah eritrosit menunjukkan sedikit sel dengan CD55(-) dan CD59(-)

Pasca-penelitian diagnosis yang membutuhkan waktu kurang lebih dua minggu ini, kami menegakkan daftar masalah akhir pasien adalah paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH). Karena kondisi pasien sudah stabil, asupan oral (diet) baik, maka pasien dapat rawat jalan dengan pengobatan yang diperoleh asam folat 1 mg sehari, multivitamin, dan paracetamol (bila demam). Bila dibutuhkan transfusi akibat indikasi gejala klinis (misalnya overload), maka dianjurkan transfusi darah dengan washed PRC (erythrocyte). Kepada pasien, disarankan untuk tidak beraktivitas fisik yang berlebihan, kontrol rutin ke poliklinik penyakit dalam (hematologi), dan mewaspadai tanda-tanda trombosis, misalnya stroke atau sumbatan pada arteri koroner jantung. Satu bulan pasca-rawat jalan, kondisi pasien stabil, tidak ada tandanya stroke maupun keluhan lainnya. Komunikasi lancar, asupan oral (diet) baik, tidak ada keluhan spesifik.

PEMBAHASAN

Pasien pada kasus ini merupakan seorang perempuan muda (18 tahun) yang datang dengan keluhan utama lemas yang semakin memberat. Pada anamnesis, ditemukan juga keluhan pucat, serta kulit dan mata yang kuning, semuanya merupakan fenomena klinis yang dapat ditemukan dari pemeriksaan fisis. Pada pasien tidak ada keluhan perdarahan pada gusi dan saluran cerna. Pasien sudah pernah mengalami hal serupa lima bulan sebelumnya, dengan angka hemoglobin mencapai 2 dan sempat menjalani transfusi darah. Data-data di atas membawa kecurigaan adanya kelainan darah pada pasien. Kecurigaan tersebut diperkuat dengan adanya rencana pungsi sumsum tulang pada perawatan terdahulu namun tidak jadi dilaksanakan karena pasien menolak.

Temuan fisis yang penting adalah konjungtiva pucat, sklera mata ikterik, terdapat murmur pansistolik, pelebaran batas-batas jantung, dan splenomegali (Shuffner I). Semua temuan tersebut memiliki kaitan patofisiologi yang erat dengan anemia hemolitik. Konjungtiva pucat disebabkan anemia, sklera ikterik disebabkan proses hemolitik intravaskular yang meningkatkan kadar bilirubin darah (dominan indirek). Penghancuran sel-sel darah yang dini (sebelum waktunya) akan memacu kerja limpa sebagai salah satu organ hematopoietik. Dua kelainan fisis jantung (murmur dan pelebaran batas jantung) merupakan akibat anemia berat dan kronis pada pasien. Adapun tidak ditemukan tanda-tanda overload pada pasien sebab proses sudah terjadi secara kronis dan tubuh pasien sudah melakukan serangkaian mekanisme kompensasi.

Pada data laboratorium, terdapat anemia gravis (Hb 3,1) dengan sifat normosistik normokromik, disertai dengan leukopenia dan trombositopenia. Pasca-transfusi yang dilakukan di UGD, Hemoglobin meningkat menjadi 4,9. Selanjutnya, retikulosit yang meningkat (retikulosit 2,2), dengan peningkatan bilirubin (dominan indirek) memperkuat bahwa pasien mengalami proses hemolitik intravaskular. Sementara itu, daftar masalah yang ditegakkan adalah anemia hemolitik yang memiliki diagnosis banding akibat proses imun (anemia hemolitik imun) atau akibat proses non-imun (anemia hemolitik non-imun). Penelitian dilakukan dengan mencari data-data perawatan terdahulu.

Absensi reaksi transfusi dan data test Coomb's direk dan indirek negatif menggiring diagnosis pada proses hemolitik yang terjadi bukan akibat proses imunologis. Selain itu, pada pasien ini, penelusuran ke arah penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik (LES) juga menemui ketidakcocokan sebab hasil ANA dan anti-ds DNA

keduanya negatif. Hal tersebut mengkonfirmasi temuan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang tidak sesuai dengan kriteria ARA dari American College of Rheumatology untuk LES.

Data-data lain semakin mengarahkan diagnosis. Nilai LDH 2.415 menerangkan adanya proses hemolis (perdarahan intravaskuler) pada pasien ini. Gambaran darah tepi, baik pada perawatan terdahulu maupun saat ini, memberikan hasil pansitopenia tanpa ada kelainan morfologi pada eritrosit (misalnya sel pensil, fragmentosit, tear drop). Berdasarkan tiga kali urinalisis (dua kali pada perawatan terdahulu, satu kali saat ini) diperoleh adanya hemoglobin (+1 dan +2) pada urin pasien.

Kami memikirkan bahwa anemia hemolitik terjadi bukan akibat proses imun, melainkan non-imun di mana diagnosis banding terbagi menjadi herediter (enzimopati/defek enzim, hemoglobinopati, membranopati) dan didapat (akibat obat, infeksi malaria, babesiosis, mikroangiopati, dan parokismal nokturnal hemoglobinuria).¹¹ Hemoglobinopati seperti talasemia merupakan kelainan yang paling awal disingkirkan karena tidak ditemukan adanya riwayat transfusi kronis baik pada pasien maupun seluruh keluarga pasien. Pasien juga tidak memiliki gambaran morfologi eritrosit abnormal (sel pensil, fragmentosir, tear drop) yang umum ditemukan pada pasien-pasien dengan hemoglobinopati (talasemia maupun anemia sel sabit).⁶ Menyingkirkan defek enzim atau enzimopati, seperti gangguan jalur Embden Meyerhoff, jalur pentosa fosfat, dan defisiensi G6PD (penyakit paling terkenal dari kelompok ini), bukanlah hal mudah sebab teknik pemeriksannya yang sangat sulit, yaitu menggunakan uji fluorescens yang membutuhkan metode penggerjaan dan interpretasi manual yang rumit.⁶ Ringkasnya, pemeriksaan tersebut tidak umum dilakukan di sebagian besar laboratorium di Jakarta.

Diagnosis ke arah penyebab herediter dapat kita kesampingkan sebab pasien sudah berusia 18 tahun saat gejala klinis pertama kali muncul, meskipun kausa herediter tetap dapat saja terjadi setelah lewat usia anak-anak (misalnya pada talasemia minor). Proses didapat (acquired) lebih menarik perhatian dengan adanya sintesis data-data anamnesis, pemeriksaan fisis, dan temuan laboratorium yang menunjang ke arah parokismal nokturnal hemoglobinuria (PNH). Mungkin saja informasi hemoglobin urin pada ketiga kali waktu urinalisis yang berbeda-beda (sebagai data tunggal atau single data) bukanlah hal yang spesifik bagi PNH, tetapi akan berbeda sintesis dan penalaran klinisnya bila digabungkan dengan seluruh data set (temuan fisis diagnostik dan penunjang

lainnya). Berdasarkan sintesis yang ada, kami mengarahkan kecurigaan diagnosis terhadap PNH.

Penyelidikan ke arah PNH membutuhkan beberapa pemeriksaan laboratorium, yaitu tes Ham (Acid Hemolysis Test), tes Sugar Water (Sucrose Hemolysis Test), hemosiderin urin, hapusan sumsum tulang, dan sitometri arus (flow cytometry). Kecuali tes hemosiderin urin yang tidak dilakukan terkait alasan teknis, semua tes berhasil dilaksanakan. Tes Sugar Water memberikan hasil negatif, tes Ham memberikan hasil positif, hapusan sumsum tulang menyebutkan hipoplasia sumsum tulang dengan "erythroid hyperplasia", sesuai ditemukan pada pasien hemolitik (khususnya PNH).¹⁻⁵ Sebagai baku emas, hasil pemeriksaan sitometri arus menunjukkan adanya gating granulosit dan eritrosit pada CD55(-) dan CD59(-),¹¹⁻¹⁵ informasi yang menyatakan dengan jelas bahwa pasien mengalami PNH. Berdasarkan penyelidikan ini, maka pasien dinyatakan terdiagnosis sebagai parokismal nokturnal hemoglobinuria (PNH). Bagan 1 berikut ini menunjukkan proposal alur diagnosis pada pasien PNH.

Data-data yang ditemukan pada pasien semuanya menunjang ke arah diagnosis PNH, mulai sejak dari anamnesis, pemeriksaan fisis, sampai pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan laboratorium merupakan "kekuatan" yang dimiliki oleh kasus ini. Mulai dari aneminya sendiri yang merupakan anemia gravis, normositik normokromik, mengarahkan kecurigaan pada proses perdarahan. Peningkatan bilirubin (dominan indirek) menerangkan perdarahan (hemolisis) intravaskular, ditambah lagi dengan retikulositosis dan peningkatan dramatis LDH. Gambaran darah tepi tidak ditemukan kelainan morfologi sel darah, dan diperoleh gambaran pansitopenia. Sementara itu, pada urinalisis ditemukan hemoglobin sesuai dengan dasar dari penamaan PNH itu sendiri.

Bila kita ingin mengulas pemeriksaan-pemeriksaan spesifik dan rumit seperti Sugar Water Test (SWT), Ham Test (HT), atau sitometri arus, maka kita harus mengenal bagaimana ketiganya dilakukan dan manfaatnya dalam mendiagnosis PNH. Sebelum itu, kita harus mengetahui patofisiologi PNH secara singkat agar dapat memahami proses yang terjadi pada tes-tes tersebut. Adapun Ham Test merupakan baku emas diagnosis PNH sebelum ditemukan sitometri arus yang menilai aktivitas gating granulosit dan eritrosit pada CD55(-) dan CD59(-).^{2,7}

PNH merupakan kelainan darah klonal didapat yang disebabkan kelainan selular karena mutasi somatik pada hematopoietic stem cells pluripotent yang menyebabkan kerusakan intrinsik berupa peningkatan

kerentanan membran eritrosit terhadap aktivitas lisis dari komplemen.^{3,5} Kondisi tersebut menyebabkan hemolisis intravaskular dan hemoglobinuria yang umumnya terjadi pada saat pasien tidur di malam hari. Trias PNH yang sering disebutkan dalam berbagai publikasi adalah (1) hemolisis intravaskular, (2) risiko trombosis, dan (3) kegagalan sumsum tulang (hipoplasia hingga aplasia).⁷ Jelas disebutkan bahwa hemolisis intravaskular yang terjadi pada PNH berkaitan dengan aktivitas komplemen darah.

Kelompok sel PNH atau disebut sebagai "PNH clone" tidak saja berisikan eritrosit, melainkan juga granulosit, trombosit, dan limfosit. Sel-sel "PNH clone" ini memiliki sifat yang sama yaitu defisiensi sekelompok protein membran yang disebut sebagai GPI anchored, antara lain asetilkolinesterase sel merah, alkali fosfatase netrofil, CD55 (decay accelerating factor atau DAF), HRF (homologous restriction factor), dan CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis atau MIRL).^{2,6} CD55, CD59, dan HRF memiliki peran proteksi membran sel terhadap aktivitas lisis dari komplemen.^{4,6}

Dasar tes Ham berasal dari hipotesis Thomas Hale Ham, salah satu penemuan patofisiologi PNH, yang berasal dari pertanyaannya "mengapa proses hemolisis intravaskular pada kasus PNH terjadi dominan saat pasien tertidur di malam hari?". Ham mengeluarkan hipotesis sebagai berikut "karena terjadi peningkatan karbodioksida pada arteri darah dan penurunan pH pada saat tidur malam, maka dicurigai bahwa perubahan keseimbangan asam-basa inilah yang berhubungan dengan hemoglobinuria di malam hari".⁷ Hipotesis tersebut mendasari tes Ham yang menjadi baku emas diagnosis PNH selama puluhan tahun – sebelum dikalahkan oleh penemuan sitometri arus.

Tes Ham (HT) sendiri memiliki dasar: eritrosit lebih rentan untuk pecah (fragile) atau mengalami hemolisis bila diletakkan di cairan yang bersifat asam lemah. Nama lain untuk tes ini adalah acid hemolysin test. Tes ini sangat spesifik untuk menegakkan diagnosis PNH. Bila hasil tes ini positif maka dapat dipastikan diagnosissnya benar PNH, sebaliknya bila negatif, maka bukan PNH. Sementara itu, tes Sugar Water (SWT) memiliki spesifitas lebih rendah dibandingkan HT. Dasar SWT adalah: bila eritrosit diletakkan di cairan rendah garam (low-salt solution) yang mengandung sucrose (sugar), maka terjadi aktivitas komplemen, berikatan dengan sel, lalu melisikannya. Bila hasilnya positif, maka dapat ditegakkan diagnosis PNH. Namun, bila hasilnya negatif, maka tidak menyingkirkan diagnosis PNH. Negatif palsu dapat terjadi bila serum darah sampel (pasien) kekurangan komplemen.⁶

Pasien dalam kasus ini memiliki hasil tes Ham positif dan tes Sugar Water negatif. Sampai pemeriksaan itu saja, pasien sudah dapat didiagnosis PNH. Namun, kemajuan ilmu kedokteran dan biologi molekuler saat ini menuntut diagnosis baku emas menggunakan sitometri arus. Pada pasien ini, hasilnya positif, sesuai dengan PNH, yaitu terdapat gating pada granulosit dan eritrosit terhadap CD55 (-) dan CD59(-), dua GPI anchored yang terkenal dan spesifik untuk PNH. Adapun pemeriksaan CD55(-) dan CD59(-) ini merupakan satu paket yang umumnya memberikan hasil yang sama. Namun, sebuah studi dari Tembhare dkk.¹⁴ menyebutkan bahwa penanda CD59(-) lebih superior dibandingkan CD55(-) dalam mendiagnosis PNH. Informasi tersebut sesungguhnya kurang bernalih secara klinis.

Hapusan sumsum tulang merupakan pemeriksaan yang tidak boleh dilupakan, mengingat bahwa hapusan sumsum tulang ini juga mampu memberikan informasi berharga untuk menunjang diagnosis, maupun tipe PNH pada pasien. Pasien pada kasus memiliki gambaran hipoplasia pada sumsum tulang dengan "erythroid hyperplasia". Hal ini sesuai dengan anemia hemolitik, khususnya PNH yang memiliki subgrup PNH dengan latar (gabungan) kelainan sumsum tulang yang lain (misalnya anemia aplastik, sindrom mielodisplasia, atau mielofibrosis). Gambaran "erythroid hyperplasia" inilah yang mengarahkan ahli patologi klinik membuat kesimpulan adanya anemia hemolitik yang terjadi di antara hipoplasia (bisa anemia aplastik secara umum). Adapun dua subgrup PNH lainnya adalah PNH klasik dan PNH subklonis – yaitu hanya dengan manifestasi kelainan sumsum tulang lainnya seperti anemia aplastik.^{1,7} Pasien pada kasus ini sesuai untuk PNH gabungan manifestasi dengan anemia aplastik (pada pasien terdapat leukopenia dan trombositopenia). Secara ringkas, kondisi ini memenuhi trias PNH yang terakhir yaitu kegagalan sumsum tulang (bone marrow failure).

Tata laksana PNH masih sangat terbatas hingga saat ini. Menurut Sedana⁵ beberapa terapi standar yang diberikan pada pasien PNH adalah transfusi darah dengan washed erythrocyte (eritrosit cuci), asam folat 1 mg/hari, sulfas ferosus 3 x 1 tablet (bila terdapat defisiensi besi), prednison 20-60 mg/hari, hormon androgen (fluoksimesteron 5-30 mg/hari, oksimetolon 10-50 mg/hari diberikan selama 6-8 minggu) – bila tidak ada respon obat dihentikan –, antikoagulan (tidak terbukti bermanfaat untuk mencegah terjadinya trombosis), serta streptokinase dan urokinase (bila ada trombosis). Adapun terapi definitif PNH adalah transplantasi sumsum tulang dan sel punca.

Menurut Brodsky,¹⁶ sebelum memulai terapi PNH, perlu dibedakan jenis PNH yang dialami pasien, apakah PNH tipe klasik atau PNH tipe hipoplastik. Pasien dengan PNH klasik memiliki sitopenia ringan hingga sedang, hapusan sumsum tulang normoseluler atau hiperseluler, peningkatan retikulosit dan LDH. Meskipun demikian, kepustakaan lain menyebutkan bahwa pada PNH klasik juga dapat ditemukan hapusan sumsum tulang hiposeluler (kegagalan sumsum tulang).¹⁷ Sementara PNH hipoplastik ditandai dengan kegagalan sumsum tulang yang dominan. Faktanya, 50% dari pasien anemia aplastik memiliki sekumpulan sel klonal PNH. Karakteristik pasien-pasien dengan PNH hipoplastik adalah pancytopenia sedang hingga berat, hapusan sumsum tulang yang hiposeluler, hitung retikulosit yang berkurang, LDH yang normal atau meningkat sedikit.¹⁶

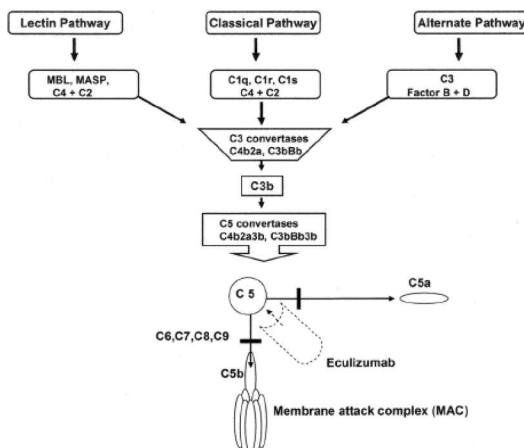
Pasien pada kasus ini menunjukkan diagnosis PNH klasik di mana sitopenia sedang, hapusan sumsum tulang hipoplasia, serta peningkatan retikulosit dan LDH. Pasien dengan PNH klasik memiliki risiko tinggi mengalami trombosis dan komplikasi lain terkait dengan hemolisik intravaskular.¹⁶ Baik tipe klasik maupun hipoplastik sama-sama mempunyai terapi definitif berupa transplantasi sumsum tulang alogenik.^{16,17} Laporan lain menyebutkan keberhasilan terapi transplantasi sel punca non-myeloablative alogenik (allogenic non-myeloablative stem cell transplantation) pada pasien PNH yang sudah refrakter dengan pengobatan lain (siklosporin, prednison, androgen, dan transfusi eritrosit cuci).¹⁸

Transplantasi sel punca merupakan terapi pilihan utama bagi PNH yang sudah sukses dijalankan di negara-negara maju. Salah satu uji klinis di ranah PNH adalah GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Middolo Osseo) yang dilakukan oleh sekelompok peneliti dan ahli hematologi dari University Napoli, Italia. Studi ini berhasil melakukan analisis retrospektif terhadap 26 pasien PNH yang mendapat terapi transplantasi sel punca mulai dari tahun 1988 hingga 2006. Kesintasan bebas penyakit selama 10 tahun (Kaplan-Meier) pada seluruh subjek penelitian adalah 57% terbagi menjadi 65% pada 23 pasien yang mendapatkan donor identik, serta 73% pada 15 pasien yang ditransplantasi menggunakan metode myelo-ablative.¹⁹ Studi ini tidak saja menguatkan Italia di dunia penelitian dan pengobatan PNH (sejak ditemukan pertama kali oleh Marchiavafa dan Micheli), tetapi juga mengukuhkan transplantasi sel punca sebagai terapi standar (definitif) bagi PNH. Sayangnya, tidak semua pusat pelayanan kesehatan di seluruh dunia mampu melakukannya. Hal ini disebabkan sarana dan prasarana penunjang yang tidak mudah disediakan oleh semua pusat pelayanan dan pendidikan kesehatan.

Lima tahun yang lalu, pengobatan PNH, yang seolah mengalami stagnasi disebabkan keterbatasan pilihan terapi, mengalami lompatan besar sejak dipublikasikannya hasil studi TRIUMPH (Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) oleh Hillmen dkk.⁹ di NJEM terbitan tahun 2006. Meskipun memancing kontroversi dari beberapa peneliti dan hematolog dunia melalui surat-surat pembaca di terbitan NEJM edisi-edisi selanjutnya,²⁰⁻²² penelitian ini dianggap studi pertama yang mempublikasikan uji klinis (clinical trial) mengenai PNH dan eculizumab sebagai salah satu pilihan terapi yang menjanjikan. Sejak itu, eculizumab banyak diteliti sebagai terapi bagi PNH. Sebagian besar hasilnya menyatakan eculizumab dapat menjadi salah satu pilihan terapi bagi PNH.

Studi lain yang menyatakan keberhasilan terapi PNH menggunakan eculizumab adalah studi SHEPHERD.² Studi ini memiliki populasi penelitian yang lebih beragam, termasuk di dalamnya adalah pasien dengan kebutuhan transfusi minimal (hemolisik lebih ringan) dan trombositopenia. Laporan efek samping yang terkait dengan penggunaan eculizumab pada pasien-pasien PNH adalah sakit kepala (53%), nasofaringitis (32%), dan infeksi saluran nafas atas (30%). Pada terapi eculizumab selama periode penelitian, sebanyak 91% pasien memiliki kadar serum eculizumab > 35 µg/mL. Kadar ini menunjukkan hambatan pada aktivasi terminal komplemen dan pencegahan terhadap hemolisik intravaskular. Studi ini menunjukkan bahwa eculizumab aman dan dapat ditoleransi oleh pasien-pasien PNH, serta memiliki efektivitas yang baik dalam mencegah hemolisik intravaskular.²

Eculizumab merupakan antibodi monoklonal manusia (humanized monoclonal antibody) kerja panjang (long acting) yang bekerja menghambat komplemen C5. Agen biologi ini menghambat pemecahan C5 menjadi C5a dan C5b sehingga menghambat persiapan akhir dari aktivasi sistem komplemen, termasuk pembentukan MAC (membrane attack complex). Adapun MAC itu sendiri merupakan efektor dari jalur final aktivasi komplemen yang memiliki sifat kerja melisik eritrosit. Pada pasien PNH, terdapat defek di tingkat gen dari GPI anchored yang bertugas memproteksi eritrosit terhadap aktivitas lisis komplemen, misalnya CD55 dan CD59 sehingga mengalami defisiensi faktor-faktor proteksi tersebut. Sejatinya, eculizumab (disebut juga oleh para klinisi dan farmakolog sebagai terminal complement inhibitor) akan menghambat proses hemolisik intravaskular karena telah terjadi penghambatan aktivasi komplemen.^{9,16,23-25}



Gambar 4. Kaskade komplemen; jalur lectin, klasik, dan alternatif. Eculizumab merupakan inhibitor komplemen terminal.³

Bukti-bukti ilmiah telah menunjukkan efektivitas eculizumab dalam menghambat proses hemolitik intravaskular, mengurangi gejala klinis PNH, dan kebutuhan transfusi. Studi lain yang mengikuti keberhasilan studi TRIUMPH adalah studi yang dilakukan di Paris oleh Hellely dkk.²⁶ Studi ini memperoleh kesimpulan bahwa pemberian eculizumab menurunkan aktivasi sistem hemostatis dan endotel vaskular sehingga memberikan daya proteksi terhadap trombosis di masa mendatang. Dalam laporan kasus Hill dkk.²⁷ didapatkan bahwa pemberian eritropoetin selama terapi eculizumab akan memberikan manfaat peningkatan (driving) eritropoiesis pada pasien PNH dengan kegagalan sumsum tulang yang dominan.

Sementara itu, pengalaman di negara Asia diwakili oleh studi Kim dkk.⁸ yang meneliti pemanfaatan eculizumab (Soliris[®]) di pasien-pasien PNH Korea Selatan. Kim mendapatkan hasil bahwa eculizumab menurunkan derajat hemolisis intravaskular, menurunkan atau menghilangkan kebutuhan transfusi eritrosit, serta memperbaiki gejala anemia dan kelelahan kronis pada pasien-pasien PNH. Eculizumab disimpulkan efektif dan aman bagi pasien PNH di Korea Selatan.⁸

Eculizumab (Soliris[®], Alexion Pharmaceuticals, Inc. Cheshire, CT) sudah resmi diizinkan oleh FDA (Food and Drug Administration) di Amerika Serikat sebagai terapi bagi PNH pada tahun 2007. Rekomendasi yang dipublikasikan American Society of Haematologist (ASH) Evidence-based Review 2008 menyebutkan bahwa eculizumab dapat menurunkan proses hemolisis, mengurangi gejala, dan kebutuhan transfusi.²⁸ Berdasarkan berbagai analisis terhadap pemakaian eculizumab, maka disimpulkan bahwa eculizumab diberikan bagi pasien PNH dengan

proses hemolisis yang masih berlanjut, yang tidak adekuat dengan transfusi eritrosit dan pengobatan simptomatis.²⁸

Penggunaan eculizumab merupakan harapan baru bagi pasien-pasien PNH di seluruh dunia. Luzzatto dkk.²⁹ menyebut bahwa untuk pertama kalinya, setelah puluhan tahun terakhir pencarian obat untuk menghambat proses hemolisis pada pasien-pasien PNH, ditemukan obat yang secara spesifik diindikasikan bagi pasien-pasien PNH. Saat ini, eculizumab masih dalam masa paten nama dagang Soliris[®], produksi Alexion Pharmaceuticals, Inc. Sayangnya, sampai hari ini, obat ini belum masuk ke Indonesia. Data-data pasien PNH Indonesia yang sangat kurang dan mahalnya harga obat ini membuat belum ada satu pun perusahaan farmasi Indonesia yang mendistribusikan agen ini di pasar farmasi tanah air. Sebagai harapan, dalam beberapa tahun ke depan ini, registrasi PNH berjalan dengan baik di pusat pendidikan atau pelayanan kesehatan di ibu kota provinsi, dimulai dari Jakarta, sehingga menjadi dasar bagi masuknya eculizumab ke pasar farmasi Indonesia.

Pasien dalam kasus ini mendapatkan terapi suportif berupa rehidrasi, diet, asam folat, multivitamin, dan parasetamol, tanpa agen-agen biologi maupun steroid. Jenis transfusi darah yang direncanakan dan telah diedukasikan kepada pasien dan keluarganya adalah eritrosit cuci (washed erythrocyte). Hal itu dimaksudkan untuk mencegah proses hemolisis yang lebih hebat lagi pada pasien. Pasien diharuskan kontrol rutin untuk pemantauan darah perifer lengkap dan observasi tanda-tanda gagal jantung kongestif akibat anemia gravis.

Pasien PNH dapat mengalami perubahan menjadi leukemia akut, sindrom mielodisplasia, mielofibrosis, leukemia limfositik kronis, leukemia mielositik kronis, polisitemia vera, dan eritroleukemia.⁵ Komplikasi PNH yang sangat penting adalah trombosis.^{17,30} Komplikasi ini merupakan penyebab utama kematian pada pasien-pasien PNH.^{1-4,17,30} Trombosis vena dapat terjadi di lokasi yang penting, antara lain otak, hati, pembuluh portal, mesenterik, dan pembuluh vena renalis. Sebanyak 40% pasien PNH akan mengalami kejadian trombosis sepanjang masa penyakitnya.¹⁷ Kejadian trombosis yang kerap dilaporkan adalah stroke iskemik dan sindrom koroner akut.³¹ Meskipun demikian, masih banyak teori patofisiologi yang belum mampu menjawab sepenuhnya pertanyaan terhadap penyebab trombosis pada pasien-pasien PNH.²⁹

Penemuan eculizumab tidak saja menurunkan laju hemolisis intravaskular, melainkan juga menurunkan insidens trombosis pada pasien-pasien PNH.^{26,30} Hal itu sangat kontras dengan era sebelum penemuan eculizumab

(pre-eculizumab) di mana pemakaian antikoagulan seperti warfarin tidak adekuat dalam mencegah trombosis. Justru yang terjadi malah peningkatan risiko perdarahan.³⁰ Warfarin merupakan terapi antikoagulan yang sering disebut-sebut untuk pencegahan trombosis pada pasien. Penggunaan antikoagulan oral baru seperti inhibitor faktor Xa (Rivaroxaban) dan faktor IIa (Dabigatran) belum memiliki bukti ilmiah untuk mencegah trombosis pada pasien-pasien PNH.

Pasien pada kasus ini akan terus mendapatkan pemantauan lebih lanjut terkait gejala klinis trombosis dan status hemostasisnya. Saat dipulangkan, tidak ada gejala klinis yang mengarah pada gejala trombosis. Pemberian antikoagulan oral pada pasien ditunda karena saat ini diperoleh data status hemostasis yang normal. Pencegahan yang terbaik terhadap kejadian trombosis tetap pemberian eculizumab yang memiliki aksi ganda, yaitu pencegahan hemolisis dan trombosis, meskipun obat ini belum masuk ke Indonesia. Pemantauan ini dilakukan seumur hidup pasien. Secara umum, kesintasan harapan hidup pada pasien PNH adalah 10-50 tahun setelah diagnosis.⁴

SIMPULAN

Paroksismal nokturnal hemoglobinuria (PNH) merupakan kelainan darah yang sangat jarang. Hingga saat ini belum ada laporan mengenai penyakit ini yang dipublikasikan secara resmi di Indonesia. Pada makalah ini dilaporkan pasien seorang perempuan usia dewasa muda (18 tahun) yang terdiagnosis PNH berdasarkan sintesis data-data anamnesis, pemeriksaan fisis, dan laboratorium. Baku emas penegakan diagnosis PNH pada kasus ini adalah pemeriksaan sitometri arus (flow cytometry) yang menunjukkan adanya gating pada granulosit dan eritrosit pasien terhadap CD55 dan CD59, serta Ham Test, yang merupakan baku emas PNH pada era sebelum penemuan sitometri arus.

Melalui publikasi kasus ini diharapkan perhatian terhadap kelainan darah yang sangat jarang ini akan meningkat di kalangan dokter dan masyarakat Indonesia. Manfaatnya selain untuk kepentingan riset dan akademis juga terkait dengan pengobatannya, eculizumab yang merupakan agen biologi (inhibitor komplemen terminal) yang hingga saat ini belum masuk di pasar farmasi Indonesia. Diharapkan bila perhatian, riset (registrasi), dan publikasi terhadap PNH berkembang, obat yang dapat membantu penderitanya untuk mencegah hemolisis dan trombosis (eculizumab) dapat masuk dan dipasarkan di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8): 3099-106.
- Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-21.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: stem cells and clonality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:111-5.
- Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an historical overview. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:93-103.
- Sedana MP. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2. Edisi keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p675-6.
- Bain BJ, Win N. Acquired haemolytic anaemias. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p239-70.
- Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics*. 2008 Jun;2(2): 205-22.
- Kim JS, Lee JW, Kim BK, Lee JH, Chung J. The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris*) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Korean J Hematol*. 2010;45(4):269-74.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355(12):1233-43.
- Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26): 6522-7.
- Rinaldi I, Sudoyo AW. Anemia hemolitik non imun. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2. Edisi keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p663-8.
- Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom*. 2007 Sep;72(5):291-8.
- Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010 Jul;78(4):211-30.
- Tembhare P, Ramani M, Syed K, Gupta AD. Flow cytometric analysis of erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria reveals superiority of CD59 as a diagnostic marker compared to CD55. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(4):699-703.
- Sutherland DR, Kuek N, Azcona-Olivera J, Anderson T, Acton E, Barth D, et al. Use of a FLAER-based WBC assay in the primary screening of PNH clones. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(4):564-72.
- Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;24-8, 516.
- Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-10.
- Xu W, Li JY, Wang L, Yu H, Zhang SJ, Sheng RL. Successful application of nonmyeloablative stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(22): 2056-8.
- Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2010;95(6):983-8.
- Kathula SK. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355(26):2786.
- Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2010;363(10):993-4.

22. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2270-2.
23. Dubois EA, Cohen AF. Eculizumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(3):318-9.
24. Dmytriuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist.* 2008;13(9):993-1000.
25. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2008;22(2):65-74.
26. Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Faujoux I, Matheron J, et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica.* 2010;95(4):574-81.
27. Hill A, Richards SJ, Rother RP, Hillmen P. Erythropoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2007;92:e31-3.
28. Haspel RL, Hillmen P. Which patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) should be treated with eculizumab? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:35.
29. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica.* 2010;95(4):523-6.
30. Emadi A, Streiff M. Management of acquired thrombophilic disorders in 2011: focus on heparin-induced thrombocytopenia, antiphospholipid syndrome, myeloproliferative neoplasms and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Iran Med.* 2011;14(6):401-11.
31. Samadder NJ, Casaubon L, Silver F, Cavalcanti R. Neurological complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Can J Neurol Sci.* 2007;34(3):368-71.