

12-25-2016

## Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA) with Bullous Pemphigoid

Rasco Sandy Sihombing

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Henry Ratno Diono Silalahi

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Hamzah Shatri

*Divisi Psikosomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, hshatri@yahoo.com*

Lugyanti Sukrisman

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Ikhwan Rinaldi

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)  
See next page for additional authors

---

### Recommended Citation

Sihombing, Rasco Sandy; Silalahi, Henry Ratno Diono; Shatri, Hamzah; Sukrisman, Lugyanti; Rinaldi, Ikhwan; Prasetyawati, Findy; Novianto, Endy; and Yunir, Em (2016) "Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA) with Bullous Pemphigoid," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 3: Iss. 4, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v3i4.56

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol3/iss4/7>

This Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

---

## Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA) with Bullous Pemphigoid

### Authors

Rasco Sandy Sihombing, Henry Ratno Diono Silalahi, Hamzah Shatri, Lugyanti Sukrisman, Ikhwan Rinaldi, Findy Prasetyawati, Endy Novianto, and Em Yunir

## Diagnosis dan Tata Laksana *Acquired Hemophilia A* (AHA) dengan Pemfigoid Bulosa

### *Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA) with Bullous Pemphigoid*

Rasco Sandy Sihombing<sup>1</sup>, Henry Ratno Diono Silalahi<sup>1</sup>, Hamzah Shatri<sup>2</sup>, Lugyanti Sukrisman<sup>3</sup>, Ikhwan Rinaldi<sup>3</sup>, Findy Prasetyawati<sup>3</sup>, Endy Novianto<sup>4</sup>, Em Yunir<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Psikosomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Alergi Imunologi, Departemen Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Divisi Endokrinologi Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

#### Korespondensi:

Hamzah Shatri. Divisi Psikosomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: hshatri@yahoo.com

#### ABSTRAK

Acquired hemophilia A merupakan kondisi dimana faktor koagulasi VIII menjadi tidak aktif akibat pembentukan autoantibodi. Kondisi ini dikaitkan dengan kehamilan, keganasan, dan penyakit autoimun dengan kelainan kulit. Pada kasus ini, seorang wanita berusia 66 tahun, datang dengan keluhan perdarahan pasca tindakan yang disertai dengan lesi kulit. Pasien didiagnosis dengan acquired hemophilia A dengan ditemukannya inhibitor faktor VIII terkait dengan pemfigoid bulosa.

**Kata Kunci:** *Acquired hemophilia A, diagnosis, pemfigoid bulosa, tata laksana*

#### ABSTRACT

Acquired hemophilia A is a condition in which coagulation factor VIII become inactive due to autoantibody formation. This condition is related to pregnancy, malignancy, and autoimmune disease with skin disorder. In this case report, a 66 years woman with a post procedural bleeding with skin disorder. Later on, patient diagnosed with acquired hemophilia A with a factor VIII inhibitors related to bullous pemphigoid.

**Keywords :** *Acquired hemophilia A, bullous pemphigoid, diagnosis, treatment*

#### PENDAHULUAN

*Acquired hemophilia A* (AHA) merupakan kondisi yang sangat jarang yang mana salah satu faktor koagulasi, yakni faktor VIII, menjadi tidak aktif akibat pembentukan autoantibodi.<sup>1,2</sup> Pembentukan autoantibodi terhadap faktor VIII tersebut dikaitkan dengan berbagai kondisi seperti kehamilan, keganasan, dan penyakit autoimun dengan kelainan kulit.<sup>2</sup> Pemfigoid bulosa merupakan suatu kondisi kelainan kulit yang bersifat autoimun saat autoantibodi tipe IgG menyerang komponen dari kompleks zona adhesi membran basal kulit yang menyebabkan

terbentuknya suatu bula.<sup>3</sup> Insiden AHA terkait pemfigoid bulosa cukup jarang, masih berupa beberapa laporan kasus.

Berbeda dengan hemofilia kongenital yang manifestasi perdarahannya seringkali berupa hemartrosis, manifestasi perdarahan dari AHA biasanya melibatkan kulit dan perdarahan jaringan lunak.<sup>1</sup> Manifestasi perdarahan lain yang bisa didapatkan antara lain hematuria, perdarahan gastrointestinal dan perdarahan *post-partum* yang berkepanjangan.<sup>4</sup> Perdarahan yang terjadi pada AHA dapat bersifat lebih serius dan mengancam

nyawa, misalnya pada keadaan terjadinya hematoma retroperitoneal progresif, sindrom kompartemen akibat perdarahan intramuskuler, serta perdarahan otak.<sup>5,6</sup>

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.<sup>1</sup> Temuan laboratorium yang digunakan untuk menegakkan diagnosis adalah jumlah faktor VIII yang rendah dengan bukti keberadaan inhibitor faktor VIII.<sup>6</sup>

Terapi AHA bertujuan antara lain untuk mengontrol perdarahan akut dengan *bypassing agents* dan imunosupresi yang bertujuan untuk mengeradikasi antibodi.<sup>1,2</sup> Agen yang dapat digunakan untuk menghentikan perdarahan akut antara lain *activated prothrombin complex concentrates* atau rekombinan faktor VII.<sup>1</sup> Sementara itu, agen yang dapat digunakan untuk mengeradikasi inhibitor antara lain steroid, siklofosamid, rituximab, protokol yang mengandung imunoabsorpsi, atau agen sitotoksik selain siklofosamid, seperti inhibitor kalsineurin, azatioprin dan vinkristin. Namun, keberhasilan terapi AHA sangat bergantung pada kondisi penyakit yang mendasari.<sup>2</sup>

## ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 66 tahun dirawat dengan keluhan utama perdarahan dari luka bekas biopsi kulit. Biopsi kulit dilakukan untuk mendiagnosis kelainan kulit yang telah dirasakan pasien sejak 1 tahun sebelum masuk rumah sakit. Saat itu, muncul lepuhan di kulit pada daerah badan dan ekstremitas yang kemudian pecah dan mengeluarkan cairan bening, lalu mengering. Selama 1 tahun pasien berobat di rumah sakit umum daerah (RSUD) setempat, diberikan salep kulit dan obat minum untuk mengurangi gatal.

Sekitar 1 bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien mengalami buang air besar berwarna hitam dan berbau menyengat. Pasien tersebut diketahui memiliki riwayat penggunaan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) untuk mengatasi nyeri pada lutut. Pada saat yang sama, pasien juga mendapati muncul memar-memar pada lengan kanannya. Pada saat berobat ke RSUD setempat, pasien mengalami anemia berat akibat perdarahan saluran cerna dan dilakukan pemberian transfusi darah merah. Setelah masalah perdarahan selesai dan anemia teratasi, pasien dipulangkan serta diberikan rujukan ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM)

Jakarta untuk tata laksana kelainan kulit yang dialami pasien.

Satu hari sebelum perawatan, biopsi kulit dilakukan di poliklinik. Segera setelah prosedur biopsi, muncul rembesan darah dari luka biopsi yang tidak berhenti hingga keesokan harinya pasien memerlukan perawatan.

Hasil pemeriksaan fisik menunjukkan tekanan darah 130/80 mmHg, frekuensi nadi 90x/menit (kuat dan teratur), frekuensi napas 18x/menit dan suhu 36,8°C. Didapati adanya perdarahan yang masih aktif di lokasi biopsi. Pada dada, punggung, lengan dan tungkai bilateral tampak vesikel dan bula tegang, multipel diskret, sebagian dengan erosi dan ekskoriasi. Pada lengan kanan tampak purpura sebagian dapat teraba, numular dan lentikular.

Tindakan yang dilakukan saat itu adalah menghentikan perdarahan dengan tampon dan jahit luka sambil mencari penyebab perdarahan tersebut. Pada pemeriksaan darah rutin didapatkan hemoglobin 6,5 g/dl; hematokrit 19,7%; leukosit 8.640/μL; dan trombosit 302.000/μL. Pemeriksaan hemostasis menunjukkan adanya pemanjangan aPTT yakni 83,1 detik (kontrol: 36,8 detik), sedangkan pada *prothrombin time* (PT) tidak didapatkan kelainan, yaitu 10,6 detik (kontrol 11,9 detik). Untuk mengetahui apakah pada pasien ini terjadi kekurangan faktor koagulasi atau terjadi suatu inhibisi maka dilakukan uji *mixed* aPTT dengan hasil terkoreksi, yakni 44 detik (kontrol 36 detik). Selama menunggu kepastian diagnosis, pada pasien diberikan *fresh frozen plasma* sebanyak 750 mL dan terapi steroid dimulai atas indikasi lesi kulit yang dicurigai pemfigus. Transfusi juga dilakukan untuk mengatasi anemia. Hasilnya, perdarahan kulit pada pasien ini berhenti pada hari kedua setelah transfusi dimulai.

Selanjutnya, pada pasien dilakukan pemeriksaan faktor VIII dan IX. Selain itu, untuk menyingkirkan kemungkinan autoimun yang lain, maka dilakukan pemeriksaan ANA dan anti dsDNA. Dari pemeriksaan tersebut didapatkan hasil jumlah faktor VIII yang menurun, yakni 3,16% serta inhibitor faktor VIII yang meningkat, yakni 6,08 *Bethesda Unit* (BU). Titer ANA yang didapat yaitu 1/320 dengan pola *speckled* kasar, sedangkan anti dsDNA dalam batas normal.

Hasil biopsi kulit pada pasien ini menunjukkan adanya jaringan kulit dengan epidermis ortokeratotik setempat, akantotik, serta tampak bula subepidermal berisi eosinofil dan limfosit. Pada dermis hingga subkutis tampak infiltrat eosinofil dan limfosit. Pada pemeriksaan imunofluoresensi juga didapatkan adanya endapan IgG pada dinding bula dan lapisan *dermoepidermal junction*.

Gambaran tersebut sesuai dengan pemfigoid bulosa. Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan pasien mengalami *acquired hemophilia A* dengan inhibitor faktor VIII yang mungkin terkait dengan pemfigoid bulosa, yaitu suatu kelainan kulit yang bersifat autoimun.

Pada saat perawatan, kemudian muncul hematoma di lengan kiri yang tidak disertai rasa nyeri. Selama 10 hari pertama perawatan juga didapati penurunan kadar hemoglobin dari 11 g/dl (*post transfusi*) menjadi 8,4 g/dl. Pemeriksaan darah samar feses juga menunjukkan hasil yang positif. Untuk memastikan penyebab perdarahan saluran cerna tersebut, pasien direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi, namun pasien menolak. Didasarkan adanya riwayat melena terkait penggunaan OAINS sebelumnya, maka kondisi tersebut dianggap sebagai ulkus peptikum dengan terapi yang diberikan antara lain sukralfat 3 kali 15 cc per oral, omeprazol 2 kali 40 mg intravena dan rebamipide 3 kali 100 mg per oral. Selanjutnya, pasien diberikan faktor VIII (Koate®) dengan target faktor VIII 40 IU/dl mengingat adanya perdarahan yang masih berlangsung berupa darah samar yang disertai penurunan hemoglobin signifikan. Berdasarkan perhitungan, maka faktor VIII yang diberikan sebanyak 1000 IU setiap sekali pemberian dengan frekuensi 2 kali per hari. Terapi tersebut diberikan selama 7 hari dan setelah itu direncanakan pemeriksaan ulang inhibitor faktor VIII untuk menilai keberhasilan terapi.

Untuk mengeradikasi inhibitor, pasien diberikan metilprednisolon 3 kali 16 mg per oral. Pasien juga memiliki diabetes melitus terkontrol obat anti hipoglikemik dan pemberian steroid menyebabkan terjadi peningkatan gula darah. Terapi awal untuk menurunkan gula darah pasien adalah dengan menggunakan insulin aspart 3 kali 8 IU pre prandial. Pemantauan kurva gula darah menunjukkan kadar gula darah yang masih belum mencapai target, sehingga drip insulin reguler dimulai dari 0,5 unit per jam dengan pemberian bolus aspart 3 kali 8 IU pre prandial yang kemudian dinaikkan atau diturunkan sesuai kebutuhan. Walaupun secara keseluruhan gambaran klinis pasien cukup baik, pasien belum diijinkan untuk pulang karena terdapat risiko perdarahan aktif dari saluran cerna sekaligus untuk pengaturan gula darah.

Kondisi lain yang dapat dikaitkan dengan AHA selain pemfigoid bulosa juga tetap ditelusuri. Pada pemeriksaan penunjang foto polos toraks pasien didapatkan adanya nodul multipel di kedua paru yang kemudian dievaluasi melalui CT scan toraks. Hasil CT scan toraks menunjukkan adanya infiltrat minimal segmen 9-10 kedua paru dan tidak tampak nodul paru. Secara kebetulan didapatkan struma

multinodosa kiri mencapai intratorakal (retrosternal). Selanjutnya, dilakukan evaluasi lebih lanjut dengan pemeriksaan hormon tiroid dan didapatkan kondisi hipertiroid dengan FT4 2,0 ng/mL dan TSHs di bawah normal yaitu 0,05 mIU /L.

Evaluasi berikutnya adalah dengan melakukan pemeriksaan *thyroid scan* dan didapatkan nodul multipel pada bagian media dan inferior lobus tiroid kiri yang relatif kurang menangkap aktivitas dibandingkan dengan jaringan sekitarnya, disertai tangkapan aktifitas lobus tiroid kiri rendah dengan distribusi yang inhomogen. Adanya nodul tiroid dingin multipel pada pasien ini dapat mengarahkan pada suatu keganasan maupun tiroiditis. Pemeriksaan *anti-thyroid peroxidase* (*anti-TPO*) kemudian dilakukan dan didapatkan hasil yang negatif. Selanjutnya, pada pasien direncanakan untuk dilakukan biopsi aspirasi jarum halus.

Pada perawatan hari ke-14 tidak didapati tanda-tanda perdarahan pada pasien. Lesi hematoma pada lengan kiri juga tidak meluas. Sementara itu, pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 9,9 g/dl, hematokrit 30,4%, leukosit 7.500/ $\mu$ L dan trombosit 302.000/ $\mu$ L. Setelah dua minggu pemberian metilprednisolon dosis imunosupresi, kadar inhibitor faktor VIII tidak terdeteksi lagi pada pemeriksaan laboratorium. Walaupun inhibitor tidak ditemukan lagi, pemeriksaan hemoglobin pada pasien ini cenderung menurun secara perlahan dan dicurigai perdarahan berlangsung di saluran cerna karena masih didapati darah samar pada feses. Pasien tetap menolak untuk menjalani endoskopi dan akhirnya memilih pulang. Oleh karena itu, direncanakan untuk dilakukan terapi melalui rawat jalan dengan pemberian faktor VIII 1.500 IU 3 kali seminggu selama dua minggu dengan pemantauan adanya perdarahan.

## DISKUSI

*Acquired hemophilia A* (AHA) merupakan suatu penyakit autoimun yang disebabkan oleh suatu antibodi yang menghambat fungsi dari faktor VIII.<sup>7</sup> Selain faktor VIII, inhibitor tersebut juga didapatkan dapat menghambat faktor von Willebrand. Inhibitor terhadap faktor koagulasi lain jarang dilaporkan.<sup>8</sup> 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.<sup>6,8</sup> Tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan.<sup>17</sup> Distribusi umur adanya auto antibodi yang menyebabkan penyakit ini bersifat bifasik dengan puncak kecil antara usia 20-40 tahun dan puncak besar antara usia 68-80 tahun dengan rata-rata

usia 77 tahun.<sup>10</sup> Mortalitas akibat penyakit ini, terutama pada orang lanjut usia cukup tinggi.<sup>21</sup> Sesuai dengan data epidemiologi yang didapatkan pada studi literatur, pasien pada kasus ini merupakan pasien usia lanjut.

Adanya antibodi terhadap faktor VIII menghasilkan berbagai tampilan klinis antara lain perdarahan minimal, perdarahan spontan, bahkan dapat terjadi perdarahan yang dapat mengancam jiwa. Perdarahan sendi, sebagaimana yang sering ditemukan pada pasien dengan hemofilia kongenital, jarang ditemui pada pasien dengan AHA.<sup>1,2</sup> Sementara itu, perdarahan jaringan lunak sering dijumpai selain perdarahan mukokutan, gastrointestinal, maupun perdarahan saluran urogenital. Perdarahan yang berat dapat terjadi pada 90% pasien dan tingkat kematian berkisar antara 3-33%.<sup>8</sup> Kematian yang terjadi lebih cepat biasanya terkait dengan perdarahan gastrointestinal atau paru, sedangkan kematian yang berlangsung lambat biasanya dikaitkan dengan perdarahan intrakranial atau retroperitoneal.<sup>9</sup>

Pada kasus ini, manifestasi perdarahan yang terjadi bersifat iatrogenik, yang terjadi akibat biopsi kulit. Perlu dipikirkan juga kemungkinan perdarahan saluran cerna yang berlangsung kronis mengingat pasien masuk dengan kadar hemoglobin yang cukup rendah dan pada pemeriksaan feses didapatkan darah samar yang positif. Dengan demikian, diperlukan konfirmasi melalui pemeriksaan endoskopi saluran cerna. Selain itu, manifestasi perdarahan kulit pada pasien ini juga tampak jelas dengan adanya purpura multipel serta hematoma di lengan kiri.

Kemungkinan terjadinya AHA harus dipikirkan ketika ditemukan adanya perdarahan yang disertai dengan pemanjangan aPTT saja pada pasien yang tidak memiliki riwayat perdarahan sebelumnya.<sup>2</sup> Diagnosis banding meliputi hemofilia hereditas yang ringan-sedang, keberadaan lupus antikoagulan, komplikasi terapi antikoagulan, trauma dan penyalahgunaan OAINS. Selain itu, diperlukan pula diagnosis banding pada penyakit perdarahan didapat lainnya, seperti penyakit von Willebrand dan disfungsi trombosit yang didapat.<sup>22</sup>

Pada 50 % kasus AHA, umumnya pada lansia, adanya autoantibodi terhadap faktor VIII bersifat idiopatik.<sup>10</sup> Kondisi lain yang berhubungan dengan penyakit ini antara lain kehamilan, penyakit autoimun, keganasan, beberapa jenis obat-obatan dan kelainan kulit.<sup>11</sup> Obat-obatan yang pernah dilaporkan terkait dengan penyakit ini antara lain fenitoin, kloramfenikol, metildopa dan vaksinasi BCG.<sup>14</sup> Tabel 1 menunjukkan beberapa kondisi yang terkait dengan AHA.

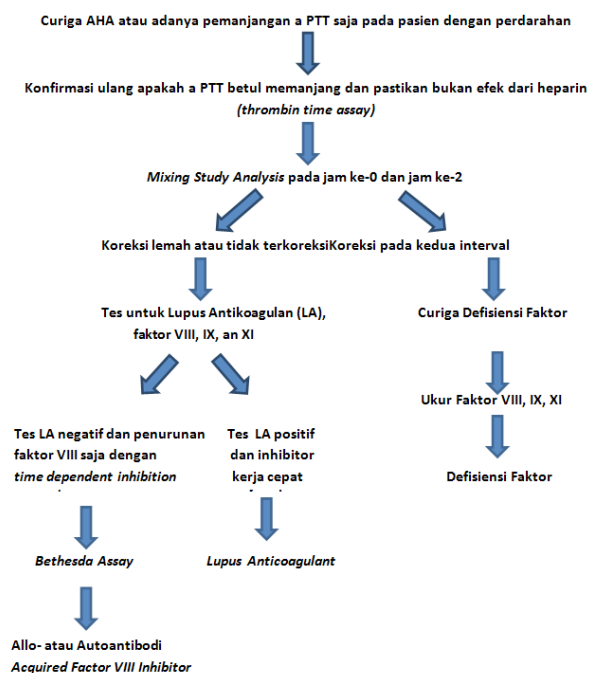
**Tabel 1. Beberapa kondisi yang terkait dengan AHA<sup>23</sup>**

	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, klopidogrel
Penyakit kulit	Psoriasis, pemfigus
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 (inhibitor faktor VIII merupakan yang paling sering pada pasien yang mengalami perdarahan).<sup>2</sup> Terjadi koreksi *mixed* aPTT pada pasien kasus 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.<sup>2</sup> Inkubasi selama 1-2 jam pada suhu 37°C dapat memastikan inhibitor tersebut sudah benar-benar bisa menginhibisi faktor VIII.<sup>15</sup> 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.<sup>2</sup> Gambar 1 menjelaskan alur diagnostik penegakan diagnosis AHA.

Pada kasus ini, pasien sudah memiliki kelainan kulit yang diketahui adalah sebagai pemfigoid bulosa. Kondisi tersebut dipikirkan memiliki kaitan dengan pembentukan inhibitor faktor VIII. Adanya kemiripan target inhibitor pada kulit dengan faktor VIII diperkirakan menjadi dasar terjadinya AHA terkait pemfigus.<sup>13</sup> Riwayat penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan AHA pada pasien disangkal, sehingga kemungkinan AHA yang terjadi pada pasien ini tidak terkait dengan obat.

Sebagaimana dipaparkan sebelumnya bahwa AHA juga terkait pada keganasan, maka pada pasien ini juga



Gambar 1. Pendekatan diagnosis AHA<sup>10</sup>

dilakukan evaluasi terhadap keganasan. Berdasarkan karakteristik epidemiologi, diperkirakan keganasan pada pasien ini adalah keganasan pada gastrointestinal dan ginekologi. Adanya nodul pada pemeriksaan radiologi toraks dan adanya pergeseran trakea akibat pendorongan massa di mediastinum juga memunculkan perhatian bagi kami untuk melakukan evaluasi lanjutan. Pemeriksaan pencitraan ultrasonografi abdomen tidak menunjukkan kelainan yang mencurigakan, sehingga keganasan ginekologi kemungkinan besar tidak ada pada pasien ini.

Secara kebetulan pada CT scan toraks pasien didapatkan struma multipel retrosternal dengan status hipertiroid. Berdasarkan alur diagnostik, pemeriksaan lanjutan yang akan dilakukan adalah pemeriksaan sidik tiroid.<sup>25</sup> Hasil yang didapatkan adalah suatu nodul dingin yang juga memiliki kemungkinan sebagai suatu keganasan atau dipikirkan sebagai suatu tiroiditis sub akut yang masih dalam fase hipertiroid. Untuk memastikan dugaan tiroiditis, dilakukan pemeriksaan anti-TPO dan hasil yang didapatkan adalah negatif. Hasil pemeriksaan anti-TPO yang negatif tidak menutup kemungkinan suatu tiroiditis, sehingga untuk memastikan apakah lesi ini suatu keganasan atau tiroiditis diperlukan pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus.<sup>25</sup> Pasien belum setuju untuk dilakukan tindakan tersebut sehingga diagnosis pasti belum dapat ditegakkan.

Ada dua tindakan invasif yang akan dilakukan untuk menegakkan diagnosis pada pasien ini, yaitu pemeriksaan

endoskopi saluran cerna dan aspirasi jarum halus. Idealnya setiap tindakan invasif maupun bedah ditunda sampai ada bukti eradikasi inhibitor. Walaupun secara medis tindakan itu dirasa penting, setiap prosedur hanya dapat dilakukan di pusat yang berpengalaman dan di bawah panduan ahli hematologi.<sup>9</sup> Jika tindakan tersebut akan dilaksanakan, berdasarkan panduan *World Federation of Hemophilia* (WFH), direncanakan target level faktor VIII yang diinginkan sebesar 60 IU/dl, sehingga dengan berat badan pasien 50 kg, dibutuhkan 1.500 IU dan diberikan 1 jam sebelum tindakan. Rencana target faktor VIII pasca tindakan yang ditetapkan adalah 20 IU/dl, sehingga dapat diberikan 1.000 IU tiap sekali pemberian.

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

Tabel 2. Strategi terapi untuk acquired hemofilia A (AHA)<sup>2</sup>

	Kontrol perdarahan Eradikasi inhibitor
Terapi lini pertama	aPCC atau rFVIIa Steroid ± siklofosamid
Strategi lini kedua	<i>Bypassing agent</i> Rituximab ± Bergantian Steroid Berurutan Siklofosamid Paralel Siklosporin Protokol imunoabsorpsi Azatioprin Siklofosamid, vinkristin, prednison

Pasien yang terbukti mengalami hematoma retroperitoneal atau retrofaringeal, perdarahan otot, perdarahan intrakranial, gastrointestinal, paru, perdarahan post operatif, hematuria berat, atau perdarahan dari lokasi multipel sebaiknya diterapi dengan menggunakan terapi *bypassing agent*, yaitu *activated prothrombin complex concentrates* (aPCC) atau *activated recombinant activated factor VII* (rFVIIa) disertai terapi eradikasi inhibitor.<sup>2</sup> Karena tingkat kemampuan yang relatif sama, salah satu *bypassing agent* tersebut dapat dipilih berdasarkan ketersediaan dan pilihan dokter yang bersangkutan.<sup>2</sup> Pada pasien yang tidak memiliki respons terhadap terapi *bypassing agent* tunggal, strategi alternatif dapat digunakan yakni dengan menggunakan terapi aPCC dan rFVIIa secara sekuensial atau kombinasi. Namun, harus diketahui bahwa terdapat risiko komplikasi yang meningkat.<sup>2</sup>

Beberapa pendekatan terapi lainnya dapat digunakan untuk mencapai hasil yang memuaskan, misalnya protokol Bonn Malmo termodifikasi. Protokol yang menggunakan metode imunoabsorpsi tersebut dapat mengontrol perdarahan akut. Selain itu, protokol ini juga dapat mempertahankan eradikasi inhibitor dalam jangka waktu yang lebih lama pada pasien AHA.<sup>27</sup>

Konsentrat faktor VIII dan atau desmopressin dapat digunakan sebagai agen lini depan pada pasien dengan perdarahan akut. Saat ini, penggunaan agen tersebut hanya dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kadar inhibitor yang rendah (<5 BU) dengan bukti perdarahan yang tidak signifikan. Selain itu, penggunaan ini juga hanya dapat digunakan jika agen lini pertama tidak tersedia.<sup>8,26</sup>

Pada pasien dengan perdarahan minimal atau tanpa perdarahan seperti pada kasus ini, pemilihan terapi dapat menjadi lebih rumit.<sup>2</sup> Harga *bypassing agent* yang sangat mahal menjadikan terapi ini bukanlah pilihan utama pada kasus ini. Pemberian konsentrat faktor VIII pada pasien diharapkan mampu mempercepat eliminasi inhibitor.<sup>9</sup> *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.<sup>19</sup> Pada pasien ini, terjadi perdarahan saluran cerna yang masih aktif 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.

Belum ada panduan pasti untuk menyesuaikan dosis faktor VIII, tetapi cukup beralasan untuk menambahkan 25-50% dosis awal sambil melihat efek klinis.<sup>2</sup> Perhitungan dosis faktor VIII pada pasien ini lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang dianjurkan pada panduan. Sebab, selain ketersediaannya yang terbatas, tanda klinis perdarahan pada pasien ini juga dinilai tidak terlalu berat.

Pasien dengan AHA sebaiknya menerima terapi immunosupresif pada saat awal didiagnosis tanpa bergantung kepada tingkat keparahan perdarahannya.<sup>9</sup> 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.<sup>2</sup> 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 siklofosfamid (1,0-2,0 mg/kg/hari atau 50-100 mg/hari) juga dapat digunakan selama 6-8 minggu.<sup>1,2</sup> Namun demikian, penting untuk mempertimbangkan usia pasien dan komorbiditas pasien sebelum memulai terapi eradikasi.<sup>2</sup>

Delgado<sup>28</sup> melaporkan adanya remisi komplisit sebesar 30% pada 249 pasien AHA yang diterapi dengan prednison

saja. Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa dengan penambahan siklofosfamid, tingkat respons terapi pada pasien meningkat menjadi 60-100%, walaupun penggunaannya dapat meningkatkan risiko efek samping yang lebih mengancam nyawa. Pada kasus ini, dipilih penggunaan steroid pada pasien terlebih dahulu mengingat tingginya kemungkinan efek samping yang dapat terjadi jika digunakan kombinasi steroid dengan siklofosfamid. Penggunaan steroid saja pada pasien ini ternyata cukup berhasil dengan membuat faktor inhibitor menjadi negatif dalam waktu 2 minggu pengobatan. *The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation*<sup>17</sup> melaporkan bahwa tidak didapatkan perbedaan dari segi kesintasan, baik pada pasien yang menggunakan prednison maupun siklofosfamid.

Pilihan alternatif eradikasi inhibitor diantaranya yaitu penggunaan rituximab, imunoabsorpsi, atau agen sitotoksik selain siklofosfamid inhibitor kalsineurin, azatioprin dan vinkristin.<sup>9</sup> Terapi alternatif ini dapat dipertimbangkan jika setelah 3-6 minggu tidak didapatkan adanya peningkatan kadar faktor VIII atau penurunan titer inhibitor.<sup>9</sup> 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.<sup>1</sup>

Penilaian respons terapi didasarkan pada beberapa parameter klinis termasuk stabilitas hemogram, kecenderungan perdarahan, ukuran hematoma dan derajat nyeri terkait perdarahan.<sup>2</sup>

Definisi kegagalan terapi antara lain tidak adanya perubahan kecepatan perdarahan, parameter laboratorium yang tidak mengalami perubahan walaupun dilakukan transfusi eritrosit, progresi perdarahan berdasarkan hasil pencitraan, bukti perdarahan yang masih berlangsung dalam 24-48 jam (tergantung dari jenis perdarahan), serta adanya perdarahan di lokasi yang baru. Selain itu, parameter lainnya yaitu nyeri yang makin bertambah terkait hematoma walaupun telah diberikan terapi anti perdarahan sebelumnya.<sup>24</sup>

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 komplisit 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.<sup>2</sup>

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.<sup>17</sup> Untuk mengantisipasi hal ini, diperlukan terapi steroid *pulse dose* secara periodik, walaupun penggunaan agen immunosupresan lainnya juga dapat dipertimbangkan.<sup>1</sup>

## SIMPULAN

*Acquired hemophilia A* (AHA) merupakan suatu kondisi yang sangat jarang ditemukan yang mana salah satu faktor koagulasi, yakni faktor VIII menjadi tidak aktif karena suatu pembentukan autoantibodi. Diagnosis pasti AHA yaitu didapatkan jumlah faktor VIII yang rendah dengan adanya inhibitor faktor VIII. Pembentukan inhibitor terhadap faktor VIII dikaitkan dengan berbagai kondisi seperti kehamilan, keganasan dan penyakit autoimun dengan kelainan kulit seperti pemfigoid bulosa yang didapati pada kasus ini. Terapi AHA bertujuan antara lain untuk mengontrol perdarahan akut dengan *bypassing agent* dan immunosupresi yang bertujuan untuk eradikasi antibodi. Strategi terapi yang dipakai pada pasien ini yaitu dengan mengatasi kekurangan faktor VIII menggunakan konsentrat faktor VIII dan steroid untuk mengeradikasi inhibitor.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Glangrande P. *Acquired hemophilia, revised edition*. Oxford: Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre; 2012. p.3-7.
2. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2013;161(2):157-65.
3. Venning VA, Taghipour K, Mustapa MFM, Kiritschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol*. 2012;167:1200-14.
4. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(5):275-8.
5. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol*. 2005;80(1):55-63.
6. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870-7.
7. Prescott R, Nakai H, Saeko EL, Charrer I, Nilsson IM, Humphries JE, et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. *Blood*. 1997;89(10):3663-71.
8. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):226-35.
9. 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*. 2010;3:161-8.

10. Sborov DW, Rodgers GM. Acquired hemophilia A: a current review of autoantibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(1):19-27.
11. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35.
12. Nagano T, Tani M, Hiramatsu Y, Kohriyama K, Ishihara K, Hashimoto T. A case of epidermolysis bullosa acquisita with bleeding tendency due to factor VIII inhibitor (acquired haemophilia). *Br J Dermatol*. 2004. 151(3):716-7.
13. Chen CY, YH Chen, Ho JC, Wu CS. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia. *Dermatol Sinica*. 2010;28:173-6.
14. Halbertsma FJ, van der Linden PW, Mauser-Bunschoten EP. A patient with acquired haemophilia A and pemphigus. *Neth J Med*. 1998;52(5):190-2.
15. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology*. 2012;44(4):293-302.
16. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):361-8.
17. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Kneobl P, Lévesque H, Marco P, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120(1):39-46.
18. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;1:432-7.
19. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 1995;1(Suppl 1):8-13.
20. Kneobl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: result from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-31.
21. Girault S, Ly K, Jaccard A, Loustaud V, Turlure P, Julia A, et al. Prognosis of acquired hemophilia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):956-8.
22. Tufano A, Coppola A, Guida A, Cimino E, De Gregorio AM, Cerbone AM, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010:1-5.
23. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Cerbone AM. Acquired hemophilia: an overview on diagnosis and treatment. *Atheros Thromb J*. 2009;2:29-32.
24. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94(4):566-75.
25. Masjhur, JS. Nodul Tiroid. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M,
26. Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.2407-16.
27. Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. *Vox Sang*. 1999;77(Suppl 1):47-8.
28. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, et al. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired hemophilia. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(4):264-70.
29. Delgado J. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35.