



Anemia Hemolitik Autoimun pada Anak

Bella Kurnia, Theatania Trisna Yonathan

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Anemia hemolitik autoimun (AIHA) disebabkan oleh antibodi terhadap eritrosit sendiri yang menyebabkan hemolisis dan anemia. Penyebab yang paling sering idiopatik. Pada anak, biasanya bersifat akut dan dapat mengancam jiwa. Terapi lini pertama AIHA adalah kortikosteroid dan imunoglobulin. Respons paling baik terhadap steroid didapatkan pada anak.

Kata kunci: AIHA, autoimun, kortikosteroid, pediatrik

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is caused by autoantibodies against own erythrocytes leading to hemolysis and anemia. The most common cause is idiopathic. In children, this anemia is usually acute and can be life-threatening. First line therapy is corticosteroid and can be combined with intravenous immunoglobulin. Best response to steroids is among children. **Bella Kurnia, Theatania Trisna Yonathan.** **Autoimmune Hemolytic Anemia in Children**

Keywords: AIHA, autoimmune, corticosteroid, pediatric

PENDAHULUAN

Anemia merupakan keadaan di mana kadar hemoglobin (Hb) darah lebih rendah dari normal menurut umur dan jenis kelamin. Hemoglobin adalah zat warna dalam darah yang berfungsi mengangkut oksigen dan karbondioksida. Ada beberapa penyebab anemia. Anemia hemolitik dibagi menjadi anemia hemolitik karena imun dan non-imun. Anemia hemolitik autoimun atau yang sering disebut AIHA merupakan kondisi yang jarang pada anak.¹ AIHA memiliki prevalensi 1 dari 100.000 dan dapat mengancam jiwa. Pada anak-anak, AIHA lebih sering muncul dalam keadaan akut, dan memiliki respons baik terhadap steroid pada 80% kasus.²

DEFINISI

Anemia hemolitik autoimun adalah kelainan langka yang ditandai dengan pembentukan antibodi terhadap sel darah merah.³ Autoantibodi diproduksi dengan target antigen sel darah merah, sehingga menyebabkan destruksi prematur sel darah merah dengan daya kompensasi inadekuat sehingga menyebabkan anemia.²

DIAGNOSIS

Diagnosis dibuat berdasarkan 2 kriteria, yaitu

gejala hemolisis dan anemia; dan pemeriksaan laboratorium tes Coombs positif.¹ Selain tes Coombs, dapat diperiksa darah lengkap dan kadar bilirubin.

PATOLOGI DAN KLASIFIKASI

Pada AIHA, proses hemolisis terjadi sebagian besar di ekstrasvaskuler, yaitu di limpa. Proses ini paling sering melibatkan autoantibodi IgG permukaan protein sel darah merah, tetapi dapat juga diperantarai oleh autoantibodi IgM yang bereaksi terhadap polisakarida sel darah merah.¹ AIHA kronis ditemukan lebih sering pada anak usia kurang dari 2 tahun dan remaja. AIHA dibagi menjadi tipe hangat, tipe dingin, dan *paroxysmal cold hemoglobinuria*.¹ AIHA menurut penyebabnya dibagi menjadi primer, yaitu idiopatik, dan sekunder karena penyakit autoimun sistemik, keganasan, dan obat-obatan.¹

AIHA Tipe Hangat

AIHA tipe ini paling sering ditemukan pada anak, yaitu sekitar 75% kasus. Reaksi hemolisis ini diperantarai oleh autoantibodi imunoglobulin G (IgG). Pada AIHA tipe hangat ini, tubuh membentuk antibodi yang bereaksi/ melekat terhadap eritrosit pada suhu mendekati suhu normal tubuh, yaitu 37°C. Sel

darah merah yang dilapisi oleh antibodi IgG ini difagosit oleh makrofag di dalam limpa. Perlekatan antibodi ini terhadap eritrosit lebih erat/kuat pada suhu 37°C (afinitas tinggi).⁵ Sel darah merah yang difagosit oleh makrofag akan menyebabkan gejala yang bermakna seperti air kencing yang berwarna gelap dan kuning pada kulit.²

AIHA Tipe Dingin

Tipe ini diperantarai oleh IgM; tubuh membentuk antibodi yang bereaksi terhadap eritrosit pada suhu 0-4°C. Pada AIHA tipe dingin terjadi aglutinasi sel darah merah saat terkena suhu dingin dan menyebabkan sianosis pada kaki, jari, telinga, dan hidung. Setelah pasien berada kembali di suhu normal, semua pewarnaan sianosis tersebut hilang dan kulit tampak kemerahan kembali.⁶ Biasanya AIHA tipe dingin ini memiliki gejala anemia ringan dan dapat membaik hanya dengan pindah ke lingkungan dengan suhu lebih tinggi atau hangat.

DIAGNOSIS

Diagnosis AIHA berdasarkan pemeriksaan DAT (*direct antiglobulin test*) atau *direct Coombs test* positif, gejala klinis, dan pemeriksaan penunjang lain (pemeriksaan darah lengkap,

Alamat Korespondensi email: bellakurnia12@gmail.com



Tabel. Karakteristik jenis-jenis AIHA.⁴

Clinical form	Frequency (%)	DAT	Ig class	Thermal optimum (°C)	Avidity and ability to fix complement	Antigen specificity	Site of haemolysis
Warm antibodies	60-70	IgG+ or IgG+/C3d+	IgG	34-37	-/+	Anti-Rh	Extravascular
Cold antibodies	20-25	Neg. or C3d+	IgM	4-27	+++	Anti-I	Extravascular and intravascular
Cold paroxysmal haemoglobinuria	6-12	Neg. or C3d+	IgG Biphasic	Fixing 4-27 Lysis 34-37	+++	Anti-P	Intravascular
Mixed AEA	<5	IgG+ or IgG+/C3d+ or C3d+	IgG/IgM	Lysis 34-37 IgM 4-27	++	Anti-Rh Anti-I	Extravascular and intravascular

AIHA:autoimmune haemolytic anaemia; DAT:direct antiglobulin test; Ig: immunoglobulin; AEA: anti-erythrocyte autoantibodies; Neg: negative

hapusan darah tepi, kadar bilirubin) yang menunjukkan adanya hemolisis.

Gejala Klinis

Gejala klinis biasanya pucat, tampak kuning pada sklera atau kulit, letargis, nyeri perut, demam subfebris, urin berwarna gelap, pembesaran hati dan/atau limpa.

Pemeriksaan Penunjang:

- Anemia normositik normokrom
- Retikulosit meningkat
- Hitung leukosit dan trombosit normal kecuali pada Sindrom Evan (kelainan autoimun langka di mana sistem imun menyerang dan merusak eritrosit, leukosit, dan trombosit).
- DAT (*direct Coombs test*): positif
- Laktat Dehidrogenase (LDH): biasanya meningkat.

TERAPI

Terapi lini pertama AIHA adalah glukokortikoid dengan atau tanpa imunoglobulin intravena (IVIg); terapi lini kedua adalah immunosupresor; dan terapi lini ketiga adalah splenektomi.¹

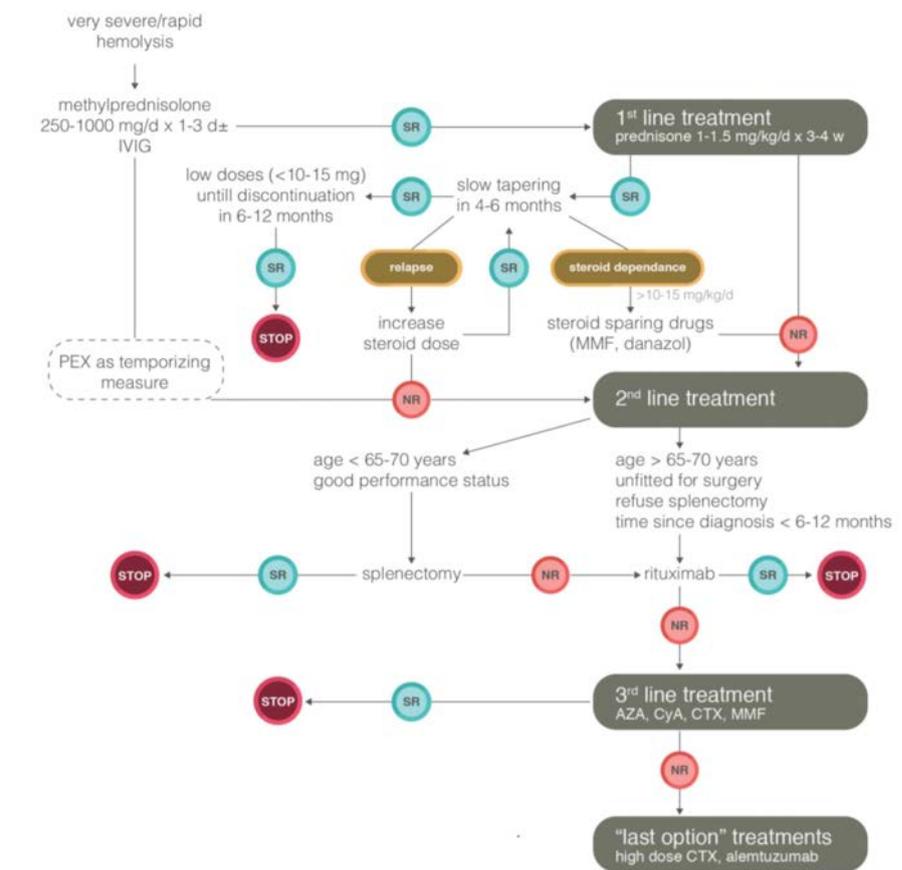
Kortikosteroid

Steroid dosis tinggi memberikan hasil sekitar 75% pada anak-anak AIHA, namun AIHA dengan mediator IgM (tipe dingin) tidak menunjukkan respons dengan terapi steroid.⁷

Cara kerja steroid yaitu menekan makrofag sehingga menurunkan fagositosis terhadap sel darah merah (penghancuran sel darah merah menurun). Cara kerja steroid lainnya adalah menekan produksi antibodi.¹ Kortikosteroid yang biasa digunakan adalah prednison dengan dosis awal 1-1,5 mg/kgBB/hari untuk 1-3 minggu sampai mencapai kadar hemoglobin lebih dari 10 g/dL. Setelah kadar hemoglobin stabil (>10g/dL), dosis prednison mulai diturunkan perlahan (*tapered off*) dengan dosis 10-15 mg/ minggu, 5 mg/

1-2 minggu hingga 2,5 mg/ 2 minggu dengan tujuan menghentikan pemberian steroid. Respons terhadap steroid biasanya muncul pada minggu kedua. Jika pada akhir minggu ke-3 tidak ada respons/perbaikan klinis atau hanya sedikit perbaikan dapat dikatakan terapi tersebut tidak efektif.⁷ Pasien yang menerima kortikosteroid dosis rendah lebih dari 6 bulan insidens relapsnya rendah.⁷ Pada studi Fan,¹ kortikosteroid sangat efektif untuk semua tipe AIHA baik serangan pertama maupun relaps. Pada AIHA tipe dingin, steroid bukan pilihan utama karena perbaikan hanya pada sebagian kecil kasus (14-35%) dan untuk menjaga

remisi biasanya dibutuhkan dosis sangat besar melebihi dosis maksimum yang dapat ditoleransi.⁶ Belum diketahui pasti mengapa kurang berpengaruh pada AIHA tipe dingin. Pada AIHA tipe hangat, kortikosteroid sangat efektif. Tipe yang paling sering pada AIHA (>75% total kasus) adalah tipe hangat, sedangkan tipe dingin hanya <15% dari total kasus AIHA, sehingga secara keseluruhan steroid dikatakan efektif untuk AIHA.² Terapi lini pertama AIHA tipe dingin adalah rituximab.² Rituximab dijadikan pilihan pertama pada AIHA tipe dingin karena menurut beberapa penelitian didapatkan efektivitasnya tinggi.⁶



Gambar. Algoritma terapi AIHA.⁸



Mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti.⁶

Imunoglobulin Intravena

Analisis terhadap 73 pasien AIHA (1993) berdasarkan tiga penelitian awal dan sebuah *review* literatur menunjukkan respons 40% terhadap IVIG yang diberikan bersama kortikosteroid; imunoglobulin memperbaiki anemia secara sementara karena pengurangan pemecahan sel darah merah di limpa.⁶ Pada kasus lain juga didapatkan keuntungan penggunaan IVIG pada kasus AIHA yang berhubungan dengan penyakit limfoproliferasif terutama pada leukemia limfositik kronik.⁷ IVIG disarankan hanya pada kasus refrakter terapi kortikosteroid konvensional.⁷ Terapi imunoglobulin ini dapat dipertimbangkan untuk menurunkan pemecahan eritrosit pasien atau donor saat transfusi, mengingat salah satu terapi AIHA yang mengancam nyawa adalah transfusi darah.⁶ Dosis yang disarankan adalah 0,8-2g/kgBB sebagai dosis tunggal atau terbagi dua. Dosis tambahan dapat diberikan 72 jam setelah dosis awal hingga total 2 g/kgBB pada pasien yang tidak merespons terapi kortikosteroid. Pada pasien AIHA yang tidak dapat menjalani splenektomi atau terapi imunosupresan dapat diberikan dosis rumatan 0,8-2 g/kgBB sebagai

dosis tunggal atau terbagi tiap 4-6 minggu. Tujuannya adalah dosis serendah mungkin yang dapat menunjukkan hasil klinis optimal.⁷

Imunosupresan

Azathioprine (100-150 mg/hari) dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi dengan steroid.⁸ *Azathioprine* berfungsi menurunkan produksi autoantibodi. Penambahan obat ini dapat dipertimbangkan apabila terapi steroid hasilnya tidak maksimal (jika dosis *maintainance* steroid >20 mg/hari atau steroid harus dikurangi karena efek samping).⁶

Antibodi Anti-C20

Rituximab dapat dipertimbangkan untuk kasus AIHA yang resisten terhadap terapi konvensional seperti kortikosteroid.⁵ Cara kerja rituximab adalah sebagai antibodi monoklonal yang menurunkan produksi autoantibodi.⁶ Dosis rituximab yang biasa digunakan adalah 375 mg/m², tetapi ada penelitian menyebutkan bahwa dosis rendah 100 mg/minggu selama 4 minggu memberikan efek sama.^{5,6} Rituximab direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk AIHA tipe dingin.⁶ Rituximab sangat efektif mengurangi hemolisis pada sebagian besar anak.⁹

Transfusi Darah

Transfusi sel darah merah atau *packed red cell* (PRC) sedapat mungkin dihindari, karena hanya meningkatkan Hb sementara, dan selanjutnya proses hemolitik akan terjadi lebih cepat karena autoantibodi terus bereaksi juga dengan sel darah merah yang ditransfusikan.⁶ Transfusi sel darah merah hanya diberikan jika ada tanda/gejala gangguan fungsi jantung, gangguan fungsi ginjal, dan kegagalan sirkulasi. Darah donor harus cocok atau kompatibel untuk penerima.⁶

Splenektomi

Beberapa hal yang harus dipertimbangkan sebelum tindakan antara lain: usia anak sebaiknya >5 tahun, tidak responsif terhadap pengobatan sebelumnya selama 6-12 bulan, tipe AIHA, dan beratnya penyakit. Indikasi splenektomi sangat selektif dan ditujukan kepada anak AIHA kronis dan refrakter.¹

SIMPULAN

AIHA adalah kelainan darah yang jarang pada populasi anak-anak. AIHA tersering pada anak adalah tipe hangat. Terapi kortikosteroid sangat efektif terutama untuk AIHA tipe hangat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fan J, He H, Zhao W, Wang Y, Lu J, Li J, et al. Clinical features and treatment outcomes of childhood autoimmune hemolytic anemia: A retrospective analysis of 68 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(2):50-5.
2. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. *Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia*. Elsevier. 2014; 13(14):560-4.
3. Sarper N, Kilic SC, Zengin E, Gelen SA. Management of autoimmune hemolytic anemia in children and adolescents: A single center experience. *Turk J Hematol*. 2011;28:198-205.
4. Ladogana S, Maruzzi M, Russo G. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. *Blood Transfus*. 2017; 15(3): 259-67.
5. Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: Role of complement and potential new targets for therapy. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-11.
6. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014; 99(10): 1437-554.
7. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anemia: Results in 73 patients. *American Journal of Haematology*. 1993;44: 237-42.
8. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia- a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *The Journal of medicine*. 2011; 69(4): 177-84.
9. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rsito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003;101(10):3857-61.