



## Laporan Kasus

# SEORANG PENDERITA *EVANS SYNDROME* RESPON CEPAT TERHADAP TERAPI STEROID

**Franky Simarnata**<sup>1</sup>, Ida Bagus Aditya Nugraha<sup>2</sup>, Tjok Gde Dharmayudha<sup>3</sup>  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RSUP Sanglah Denpasar<sup>1,2,3</sup>

**Corresponding Author:** Franky Simarnata, SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglag Denpasar  
E-Mail: [internafeb2014@gmail.com](mailto:internafeb2014@gmail.com)

**Received** Februari 21, 2021; **Accepted** Maret 13, 2021; **Online Published** April 20, 2021

## Pendahuluan

*Evans Syndrome* (ES) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan terdapatnya *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA) dan *Immune Thrombocytopenia Purpura* (ITP) secara bersamaan dengan penyebab yang tidak diketahui (1,2). Walaupun ES umumnya disebabkan oleh kondisi idiopatik, namun kelainan ini juga dapat disebabkan oleh penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik (LES), kelainan limfoproliferatif, atau imunodefisiensi primer (3).

ES adalah penyakit yang jarang karena terdiagnosis hanya pada 0,8 % - 3,7 % dari semua pasien dengan AIHA atau ITP (4). Suatu studi yang dilakukan antara tahun 1981 hingga 1989 di RS pendidikan di Kuala Lumpur, didapatkan hanya 12 pasien mengalami ES (5). Hingga saat ini

belum ada data yang melaporkan banyaknya insidensi ES di Indonesia.

Pasien datang dengan keluhan sindrom anemia dan keluhan yang berhubungan dengan trombositopenia. Tes antiglobulin direk umumnya menunjukkan hasil positif dan merupakan standar baku dalam penegakan diagnosis komponen AIHA pada ES. Pemeriksaan antibodi antitrombosit menunjukkan hasil yang beragam sehingga bukan merupakan standar baku dalam diagnosis. Komponen ITP pada ES didiagnosis berdasarkan gambaran klinis dan penunjang dengan hitung trombosit  $< 100 \times 10^9/L$  dan menyingkirkan etiologi trombositopenia lainnya (4,6,7,8,9).

Manajemen ES terdiri dari berbagai modalitas terapi. Terapi lini pertama ditekankan pada penggunaan kortikosteroid untuk menekan proses autoimunitas. Modalitas lain berupa agen

imunosupresif dan splenektomi. Pendekatan terapi terbaru menggunakan antibodi monoklonal dan analog trombopoetin terhadap ES yang refrakter terhadap penggunaan kortikosteroid dan agen immunosupresif (10).

Berikut ini akan dilaporkan kasus seorang pasien dengan *Evans syndrome*. Kelainan hematologi yang jarang dijumpai dan ulasan pendekatan terapi terbaru mendasari dibuatnya laporan kasus ini.

### **Kasus**

Seorang wanita usia 19 tahun suku Bali, Hindu, belum bekerja, datang ke RS Sanglah dengan keluhan utama lemas. Lemas dirasakan sejak 6 bulan terakhir dan memberat sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit dan pasien merasa cepat lelah sewaktu menjalankan aktivitas.

Sejak 6 bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien sering merasa lemas dan makin memberat dalam 1 bulan terakhir. Ditemukan lebam-lebam pada tangan, siku dan kulit. Gusi berdarah (+) dalam 1 bulan terakhir. Riwayat menstruasi yang memanjang dari siklus haid (+) kurang lebih 10 hari. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia dengan hemoglobin 6,84 g/dL dan trombosit  $4.460/\text{mm}^3$ .

Riwayat penyakit hati, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, asma, penyakit paru, atau penyakit ginjal disangkal. Riwayat penyakit keluarga juga tidak menunjukkan adanya anggota keluarga yang menderita kelainan darah, sakit kuning atau penyakit hati.

Pada pemeriksaan fisik di ruangan, pasien tampak lemah dengan kesadaran compos mentis, tekanan darah 100/70 mmHg, frekuensi nadi 84 kali/menit kuat, temperatur axilla  $36.7^{\circ}\text{C}$ , laju pernafasan 20 kali/menit. Status gizi cukup (berat badan 55 kg, tinggi badan 160 cm, IMT  $21,48 \text{ kg/m}^2$ ). Mata anemis dengan sklera tidak ikterik. Tidak tampak ruam makulopapular atau malar pada wajah. Tidak ada sariawan pada rongga mulut. Thorak terlihat simetris, Suara nafas dasar vesikular dan tidak ada suara nafas tambahan. Pemeriksaan jantung dalam batas normal. Pada abdomen tidak ditemukan distensi, bising usus normal. Hati dan lien tidak teraba membesar. Ekstremitas teraba hangat dengan memar pada siku dan lengan. Tidak teraba adanya pembesaran kelenjar getah bening. Kulit terlihat pucat tanpa ikterik dan dijumpai purpura.

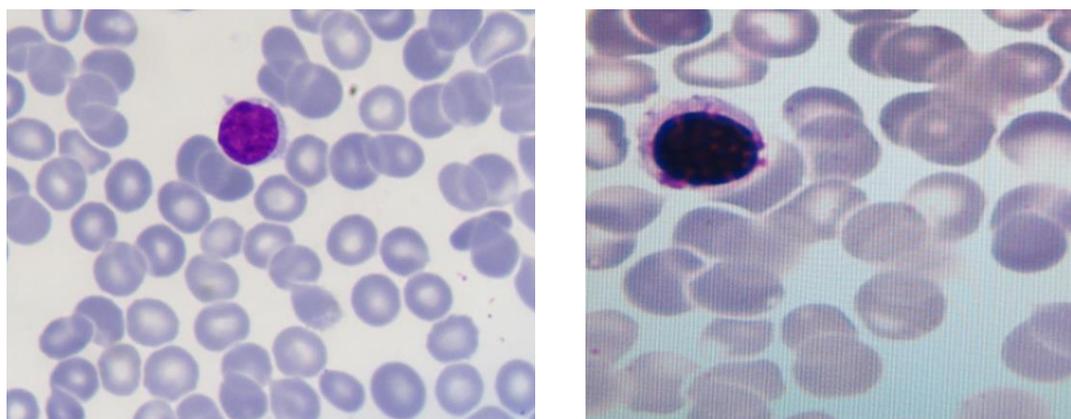
Hasil laboratorium menunjukkan Hb 6.84 gr/dL, Ht 22.34%, leukosit  $6.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrofil  $4.22 \times 10^3/\mu\text{L}$  (63.08%),

trombosit  $4.45 \times 10^3/\mu\text{L}$ , MCV 77,61 fL, MCH 23,75 g/dL, dan MCHC 30,6 g/dL. Hasil kimia darah tampak bilirubin total 0,49 mg/dL, bilirubin indirek 0,25 mg/dL, bilirubin direk 0.24 mg/dL, alkali

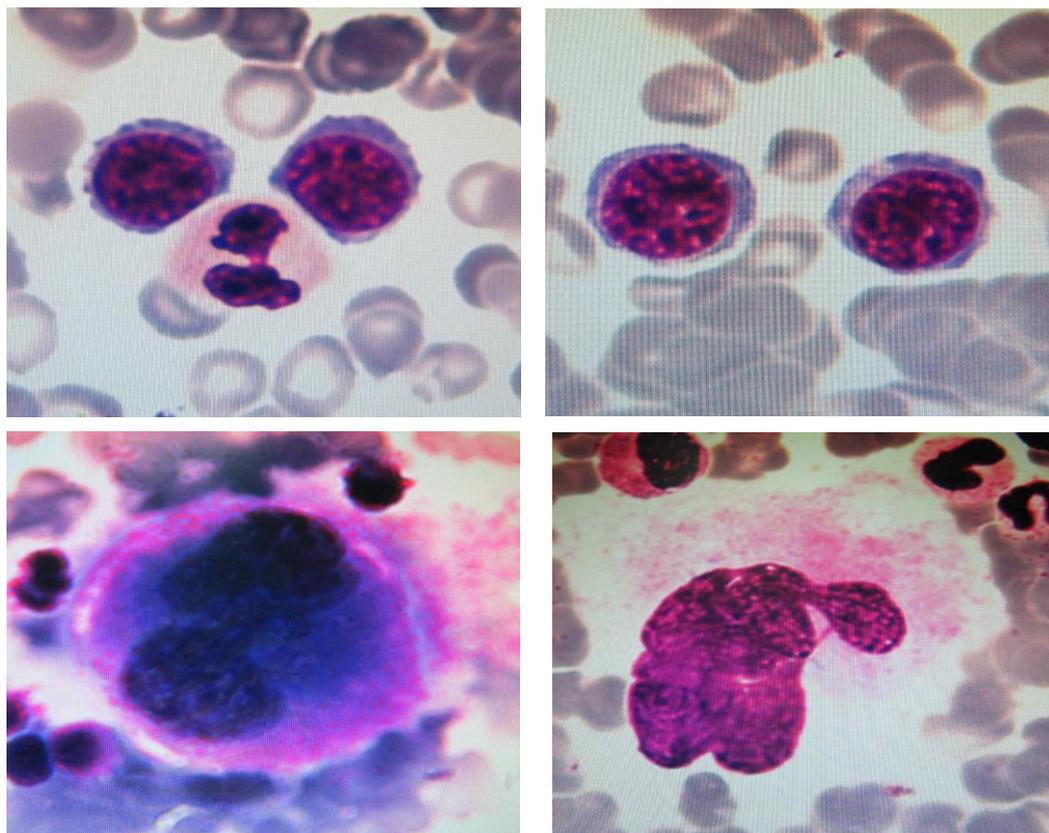
Hapusan darah tepi menunjukkan anemia hipokromik mikrositer dengan polikromasia dan gambaran eritroleukoblastik (Gambar 1). Dari hasil pemeriksaan BMP, sistem granulosit : terdapat gambaran sel muda sampai matur, blast < 5 %; sistem eritroid : terdapat peningkatan normoblast, sistem megakariosit : terdapat peningkatan megakariosit dengan inti lobulated (Gambar 2). Setelah pemeriksaan darah tepi yang menunjukkan hasil hipokromik mikrositer, diambil pemeriksaan retikulosit yang memperlihatkan peningkatan kadar retikulosit (4,31%) dengan Indeks

phosphatase 52 mg/dL, SGOT 17,8 U/L, SGPT 6,2 U/L, albumin 3.98 g/dL, BUN 11 mg/dL, kreatinin 0.88 mg/dL, natrium 141 mmol/L, dan Kalium 3,78 mmol.

retikulosit yang dihitung berdasarkan hitung retikulosit menunjukkan nilai 2,5 yang berarti terdapat peningkatan produksi retikulosit menggantikan sel darah merah yang hilang. Hasil pemeriksaan darah dari PMI Propinsi Bali menunjukkan penderita golongan darah O Rhesus (D+) positif dengan ditemukan adanya *auto immune antibody* (DCT: positif) yang *coated* pada sel darah merah penderita dan tidak ditemukan adanya *irregular allo antibody* yang bebas dalam serum penderita (tes Coombs indirek negatif).



Gambar 1. Morfologi Darah Tepi



**Gambar 2. Gambaran Sumsum Tulang**

Setelah mendapatkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, maka disimpulkan bahwa pada pasien ini terdapat (1) AIHA; dan (2) ITP yang dapat disimpulkan sebagai suatu *Evans syndrome*.

Pemberian transfusi darah dimaksudkan untuk meningkatkan kadar hemoglobin secara perlahan. Metilprednisolon 125 mg diberikan secara intravena sebelum transfusi darah dilakukan untuk mencegah destruksi sel darah merah selanjutnya.

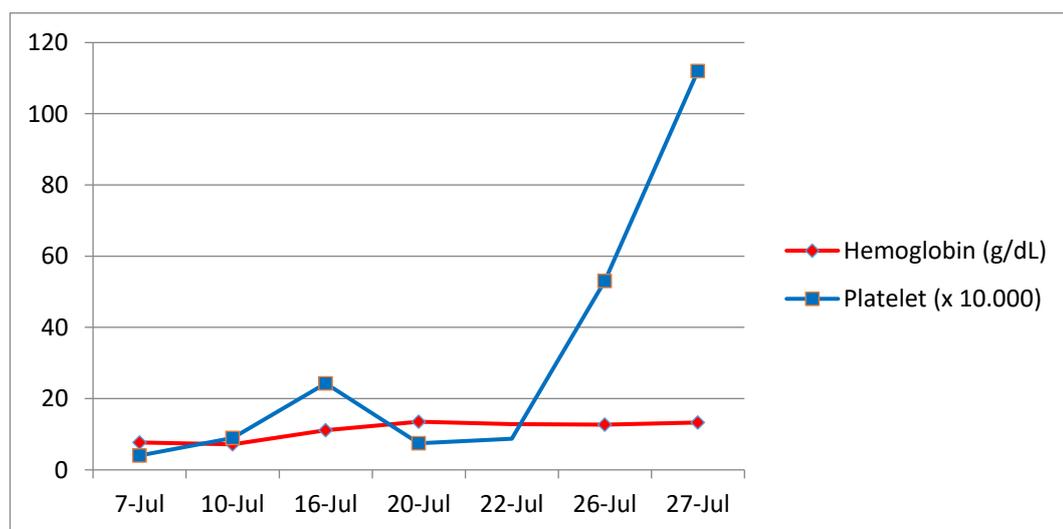
Setelah transfusi dua kantong *packed red cell* Hb meningkat hingga 11.13 g/dL dan trombosit menjadi  $24,25 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Empat hari kemudian dilakukan lagi pemeriksaan darah lengkap dan ditemukan Hb 13.5 g/dL dan trombosit  $7.48 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Kemudian ditambahkan lagi Trombosit Consentrat sebanyak 5 kantong dan dilakukan pemeriksaan trombosit dan jumlahnya  $8.771 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Setelah melihat hasil blood smear dan BMP, maka diputuskan untuk memberikan Metilprednisolon 125 mg intra vena selama

3 hari berturut-turut. Setelah mendapat injeksi Metilprednisolon selama 3 hari berturut-turut, besoknya dilakukan pemeriksaan darah lengkap dengan hasil Hb 13.3 gr/dL dan trombosit  $122 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

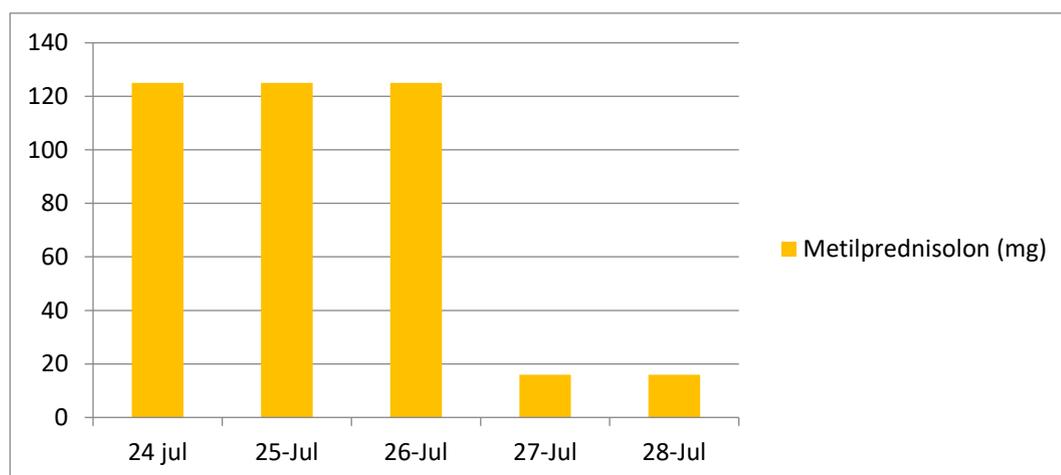
Karena target Hb dan trombosit telah tercapai dengan kondisi pasien yang membaik, pasien dipulangkan dengan rumatan metilprednisolon oral 3 x 16 mg selama 4 minggu.

**Tabel 1. Tabel Ringkasan Laboratorium**

Tanggal	07-Jul	10-Jul	16-Jul	20-Jul	22-Jul	26-Jul	27-Jul
Hb	6,84	7,2	11,13	13,5	12,87	12,7	13,3
Ht	22,34	23,8	37,55	41	40,12	38,4	43,2
Leukosit	6,69	7,79	13,21	10,9	15,06	22,60	23
Netrofil	4,22	5,92	11,81	7,37	11,52	21	21,3
Platelet	4,45	9	24,25	7,48	8,771	53	112
MCV	77,61	79,5	81,59	82,2	82,80	76,7	82,7
MCH	23,75	23,9	24,19	27,1	26,56	25,3	25,4
MCHC	30,6	30,1	29,64	33	32,08	33	30,7
SGPT	6,2						
SGOT	17,8						
Bil Total	0,49						
Bil Indirek	0,25						
LDH	393						
Retikulosit %	4,31						
Retic #	131,9						
Retic Index	2,5						



**Gambar 3. Kronologis Perubahan Hemoglobin dan Platelet Selama Perjalanan Penyakit**



Gambar 4. Kronologis Pemberian Metilprednisolon Selama Perjalanan Penyakit

### Kasus

Seorang penderita perempuan, 19 tahun, datang dengan keluhan badan lemas. Penderita juga mengeluh gusi berdarah, lebam-lebam pada tangan dan siku serta menstruasi yang memanjang dari siklus biasa. Pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, serta purpura pada ekstremitas. Dari Pemeriksaan darah rutin didapatkan Hb 6,84 gr/dl; Platelet  $4.460 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; hitung retikulosit 2,5%; *Direct Coombs test* positif dengan antibodi antitrombosit negatif. Hapusan darah tepi menunjukkan anemia hipokromik mikrositer dengan polikromasia dan gambaran eritroleukoblastik. Gambaran sumsum tulang menunjukkan peningkatan normoblast dan megakariosit dengan inti lobulated. Terdapat respon yang baik dengan peningkatan hemoglobin dan platelet setelah terapi methylprednisolone.

### Pembahasan

*Evans syndrome* (ES) dikemukakan pertama kali pada tahun 1951 oleh Evans dkk. Kelainan ini ditandai oleh adanya kombinasi ITP dan AIHA dan/ atau *immune neutropenia* tanpa penyebab yang jelas. ES dapat diklasifikasikan menjadi kelainan primer (idiopatik) atau sekunder (berhubungan dengan penyakit lain). Sekitar 50% ES disebabkan oleh penyakit sekunder, antara lain LES, lupus inkomplit, sindroma antifosfolipid primer, sindroma Sjogren's, penyakit immunodefisiensi, defisiensi IgA, dan kelainan limfoproliferatif (1,2).

ES merupakan kelainan yang jarang dijumpai dan merupakan diagnosis per eksklusionam. Suatu *review* yang dilakukan Silverstein dan Heck (1962)

terhadap 399 kasus AIHA dan 367 kasus trombositopenia pasien dewasa dari tahun 1950 sampai 1958 hanya terdapat 6 dari 766 pasien yang mengalami ES. Tidak ada predileksi seks khusus, kelompok etnis maupun usia pada ES (4).

Patofisiologi ES hingga saat ini masih belum diketahui dengan jelas. Defek pada imunitas humoral atau seluler diperkirakan menyebabkan ES. Terjadinya trombositopenia dan anemia hemolitik menunjukkan adanya autoantibodi terhadap antigen yang terdapat pada sel darah merah dan trombosit. Pada pasien ES terdapat penurunan kadar IgG, IgM dan IgA serum serta penurunan sintesis *in vitro* IgG dan/ atau IgM. Kelainan kuantitatif pada sel T dan imunoglobulin umum dijumpai. Kelainan kualitatif juga dapat menyertai, antara lain berupa penurunan jumlah *T-helper* dan peningkatan jumlah *T-suppressor*. Tes fungsi sel B (untuk imunoglobulin kuantitatif) dan sel T dapat dilakukan untuk mengevaluasi hipogamaglobulinemia dan perubahan pada jumlah sel T (6).

Manifestasi klinis ES terdiri dari tanda dan gejala AIHA maupun ITP. Gambaran klinis anemia hemolitik pada ES umumnya berupa pucat, letargi, ikterik, dan gagal jantung pada kasus yang berat;

dan trombositopenia : petekie, purpura, perdarahan mukokutan (menorrhagia, hematuria dan perdarahan saluran cerna). Pada suatu survei nasional oleh Mathew dkk (1997), trombositopenia merupakan presentasi klinis pada 76% pasien ES, dan anemia ditemukan pada 67% pasien (7). Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai limfadenopati, hepatomegali dan/ atau splenomegali (1,4,8).

Gambaran darah tepi akan mengkonfirmasi adanya sitopenia dan menunjukkan adanya tanda AIHA (polikromasia, sferosit) dan menyingkirkan diagnosis lainnya (keganasan, anemia hemolitik mikroangiopatik, dan hemolisis kongenital). Tanda hemolisis perlu dicari antara lain peningkatan kadar retikulosit, hiperbilirubinemia indirek, dan penurunan haptoglobin. Tes antiglobulin direk umumnya menunjukkan hasil positif, dan dapat memperlihatkan hasil positif pada IgG dan/ atau komplemen (C3). Tes antiglobulin indirek juga dapat menunjukkan hasil positif pada 52-83% pasien (4).

Diagnosis ES dibuat berdasarkan adanya kombinasi ITP dan AIHA dengan tes antiglobulin direk menunjukkan hasil positif tanpa ditemukan etiologi lain (1,4,7).

Pada kasus, keluhan utama pasien adalah lemas sejak sekitar 6 bulan. Keluhan lainnya ialah gusi berdarah, lebam-lebam pada tangan dan siku. Menstruasi juga dikatakan tidak teratur dengan jumlah yang banyak. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kondisi anemik dan tanda-tanda perdarahan spontan pada kulit. Pemeriksaan darah menunjukkan anemia hipokromik mikrositer dan trombositopenia. Pemeriksaan lanjutan didapatkan peningkatan hitung retikulosit yang meningkat disertai tes Coombs direk positif. Sesuai dengan literatur, data anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pada kasus ini mengarah pada diagnosis *Evans syndrome*.

Anemia dipikirkan mengarah pada *autoimmune hemolytic anemia* (AIHA) karena hasil pemeriksaan menunjukkan peningkatan bilirubin indirek yang disebabkan oleh destruksi sel darah merah dan hasil tes Coombs direk dan indirek positif pada darah yang dilakukan *cross match*. Tes Coombs direk menunjukkan adanya anti-IgG dan anti-C3 yang *coated*

pada sel darah merah. Riwayat perdarahan dengan manifestasi klinis menstruasi yang tidak teratur dengan jumlah yang banyak dan riwayat gusi berdarah pada pasien ini diperkirakan disebabkan oleh trombositopenia dengan dugaan *immune thrombocytopenia* (ITP). Tes antibodi antitrombosit yang memberi hasil negatif pada pemeriksaan tidak mengurangi dugaan adanya ITP pada kasus ini. Terjadinya AIHA dan ITP yang bersamaan pada kasus ini mendorong pada diagnosis *Evans syndrome*.

Oleh sebab itu, perlu dicari lebih jauh penyebab ES, apakah idiopatik atau sekunder dari kelainan autoimun atau limfoproliferatif. Pada kasus ini, gambaran darah tepi tidak memperlihatkan adanya sel-sel leukosit muda yang mengarah pada keganasan hematologi. Miescher dkk menggambarkan sekelompok pasien, terutama dewasa muda dengan AIHA dan ITP yang pada pemeriksaan laboratoriumnya ditemukan antibodi antinuklear dan antibodi anti-dsDNA tanpa diagnosis SLE yang jelas (8,15). Pada kasus pasien ini tidak diperiksa antibodi antinuklear. Diagnosis SLE pada kasus ini tidak dapat ditegakkan karena hanya ditemukan 1 dari 11 kategori *American Rheumatology Association* (ARA) 1997, yaitu manifestasi hematologik yang positif.

Pada kasus, akumulasi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang tidak mendukung adanya kelainan autoimun dan limfoproliferatif sebagai penyebab ES, sehingga disimpulkan sebagai kelainan primer yang menyebabkan ES. Menurut literatur, ES terdiri dari 2 komponen yang merupakan prekursor terjadinya kelainan ini, yaitu AIHA dan ITP. Autoantibodi yang memiliki target pada antigen di sel darah merah dan trombosit merupakan dasar patofisiologis terjadinya episode anemia hemolitik dan trombositopenia pada pasien ES.

AIHA merupakan kelainan autoimun yang ditandai oleh memendeknya masa hidup sel darah merah dan adanya autoantibodi terhadap sel darah merah. Kelainan ini ditandai dengan adanya autoantibodi yang bereaksi dengan sel darah merah pada suhu  $\geq 37^{\circ}\text{C}$  (*warm AIHA*) atau  $< 37^{\circ}\text{C}$  (*cold agglutinin disease*) (11).

AIHA merupakan kelainan yang jarang dijumpai. Pada penelitian berbasis populasi terakhir, didapatkan insidensi 0.8/100,000/tahun, namun prevalensi dapat mencapai 17/100,000. AIHA primer (idiopatik) jarang terjadi dibanding AIHA sekunder. Kasus sekunder umumnya lebih menantang karena bukan hanya AIHA

namun penyakit dasar perlu juga didiagnosis dan diterapi (11).

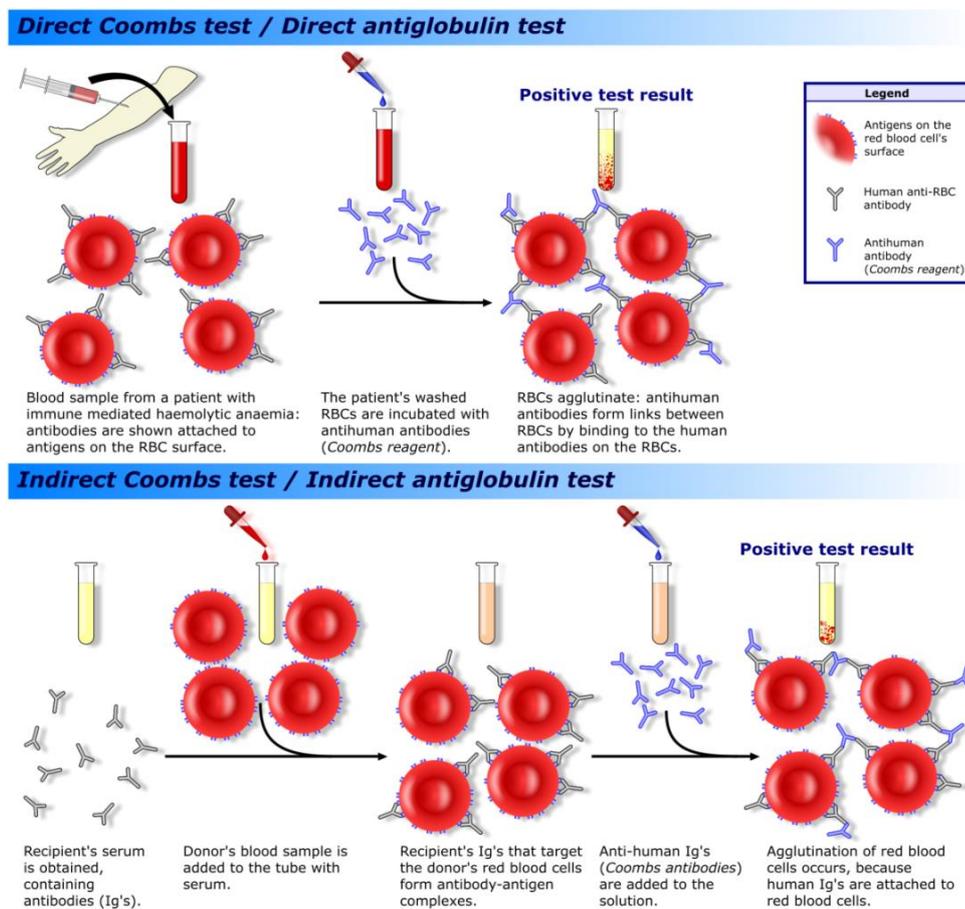
AIHA dapat diklasifikasikan menjadi AIHA tipe hangat, tipe dingin, *paroxysmal cold hemoglobinuria*, dan atipik. Sekitar 70% kasus AIHA merupakan tipe hangat, di mana autoantibodi bereaksi secara optimal pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  (9). Onset AIHA umumnya terjadi perlahan-lahan disertai ikterik dan demam. Pada beberapa kasus dijumpai perjalanan penyakit mendadak, disertai nyeri abdomen, dan anemia berat. Urin berwarna gelap karena terjadi hemoglobinuria. Ikterik terjadi pada 40% pasien. Pada AIHA idiopatik splenomegali terjadi pada 50-60%, hepatomegali terjadi pada 30%, dan limfadenopati terjadi pada 25% pasien. Hanya 25% pasien tidak disertai pembesaran organ dan limfonodi (11).

Dua kriteria diperlukan dalam diagnosis AIHA, yaitu gambaran klinis atau laboratorium terjadinya hemolisis dan bukti serologi adanya autoantibodi. Tes antiglobulin (tes Coombs) direk merupakan standar pemeriksaan klinis dalam menegakkan diagnosis anemia hemolitik imun. Serum antiglobulin ditambahkan pada sel darah merah pasien yang telah dicuci; aglutinasi menunjukkan adanya immunoglobulin atau komplemen

yang terikat pada sel darah merah (Gambar

5)

(11,12).



Gambar 5. Tes Coombs direk dan Tes Coombs indirek (12)

Tes antiglobulin direk yang positif dapat menunjukkan satu dari tiga pola deposisi protein pada permukaan eritrosit: (1) immunoglobulin (Ig) saja, (2) Ig dan komplemen (umumnya C3 atau C4), atau (3) komplemen saja. Tes ini menunjukkan hasil sensitivitas hingga 98%. Hasil negatif palsu dapat terjadi jika titer antibodi sangat rendah atau jika autoantibodi adalah golongan IgA atau IgM. Secara umum, titer antibodi pada tes Coombs berkorelasi positif dengan jumlah molekul IgG atau C3

yang terikat pada sel darah merah dan juga derajat hemolisis. Tes komplementer terdiri dari pencampuran plasma pasien dengan sel darah merah normal untuk menentukan adanya antibodi bebas dalam plasma (tes antiglobulin indirek) (11).

Menurut *International Working Group* tahun 2009, definisi ITP adalah hitung trombosit kurang dari  $100 \times 10^9/L$  tanpa adanya penyebab yang jelas. Ambang nilai  $100 \times 10^9/L$  diambil sebagai *cutoff* yang seragam karena 3 sebab: (1)

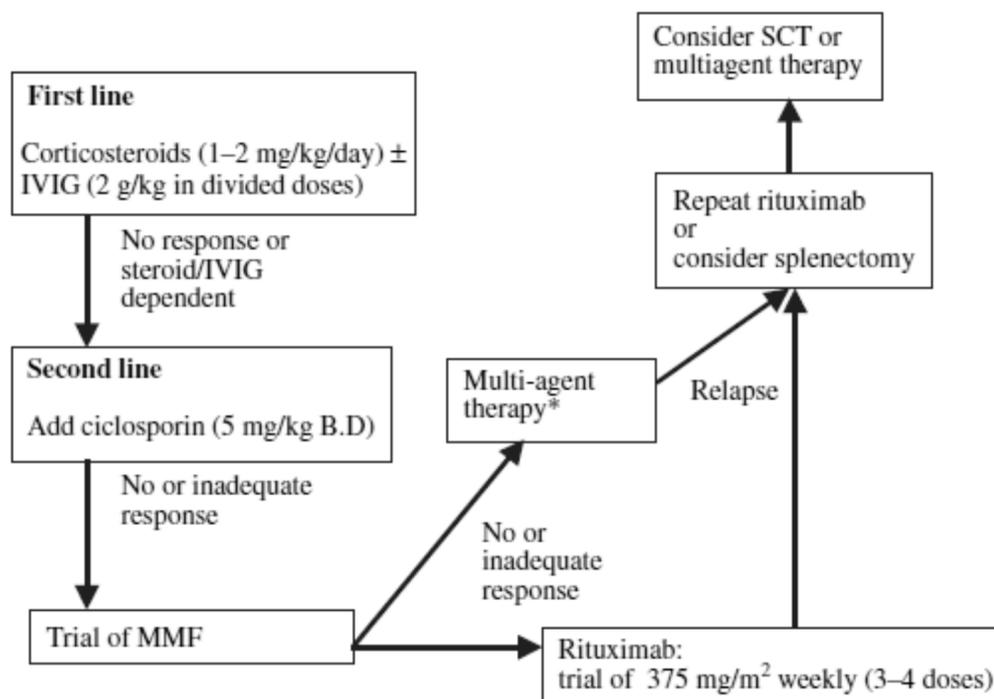
studi menunjukkan bahwa pasien yang hitung trombositnya antara 100 dan 150 x 10<sup>9</sup>/L hanya memiliki 6.9% kemungkinan untuk terjadi hitung trombosit yang persisten di bawah 100 x 10<sup>9</sup>/L dalam *follow-up* 10 tahun, (2) nilai normal hitung trombosit pada etnis non-Kaukasia dapat mencapai 100 hingga 150 x 10<sup>9</sup>/L, dan (3) nilai ambang 100 x 10<sup>9</sup>/L sering ditemukan pada trombositopenia fisiologis yang ringan terkait kehamilan. ITP dapat terjadi primer atau berhubungan dengan kelainan lain (sekunder). Kelainan sekunder antara lain penyakit autoimun, infeksi viral, dan obat-obatan. Diagnosis ITP dibuat dengan menyingkirkan penyebab trombositopenia lainnya. Tes antibodi antitrombosit dengan hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis ITP (13,14). Pui dkk (1980) hanya mendapatkan antibodi antitrombosit pada dua dari enam pasien yang diperiksa (4). Pada penelitian yang dilakukan Michel dkk (2009) pada 34 pasien ES, hanya 24 (70%) pasien yang memiliki antibodi antitrombosit (2).

Penanganan ES segera dilakukan sejak diagnosis ditegakkan. Pada kondisi akut, transfusi darah dan/ atau trombosit perlu diberikan untuk mengatasi gejala. Terapi lini pertama yang paling sering digunakan adalah kortikosteroid. Dosis prednisolon beragam dari dosis 1

mg/kg/hari hingga 4 mg/kg/hari (4). Kadang-kadang pada tahap awal diberikan metilprednisolon intravena dosis tinggi (30 mg/kg/hari selama 3 hari kemudian 20 mg/kg/hari selama 4 hari, selanjutnya 10, 5, 2, 1 mg/kg/hari, tiap 1 minggu) (4,16). Rekomendasi lain menyarankan pemberian prednisolon dengan dosis awal 1 mg/kg/hari. Dosis awal ini diberikan hingga Ht > 30% atau Hb > 10 g/dL. Jika sasaran tidak tercapai dalam 3 minggu, terapi lini kedua dapat dimulai karena perbaikan klinis dengan pemberian steroid dengan dosis yang lebih tinggi sulit didapatkan. Namun jika sasaran tercapai, dosis prednisolon dapat diturunkan bertahap hingga 20-30 mg/hari dalam beberapa minggu. Dosis rumatan yang ideal adalah < 15 mg/hari dengan melakukan pemantauan terhadap Hb dan hitung retikulosit. Rejimen *alternate-day* (mengurangi dosis bertahap hingga nol pada hari berikutnya) dapat mengurangi efek samping steroid. Jika pasien masih dalam tahap remisi setelah 3 hingga 4 bulan terapi dengan dosis 5 mg prednisolone/ hari, dilakukan usaha untuk menghentikan pemberian steroid (17). Pada pasien yang perlu menggunakan steroid dosis tinggi atau yang terjadi toksisitas, terapi yang sering ditambahkan adalah immunoglobulin intravena (IVIG)

(Gambar 6). Dosis IVIG yang disarankan umumnya adalah 0-4 mg/kg/hari selama 4 hari dengan dosis dapat mencapai 5 mg/kg untuk meningkatkan respon terapi pada AIHA (4,18). IVIG bersama-sama dengan

metilprednisolon (1 mg/kg/hari) menimbulkan remisi pada AIHA dan hasil tes antiglobulin direk menjadi negatif (4,18).



Gambar 6. Algoritme Terapi pada Evans Syndrome (4)

Pilihan terapi lini kedua adalah obat-obatan immunosupresif, terutama siklosporin atau mikofenolat mofetil (MMF); vinkristin; danazol atau kombinasi agen-agen tersebut. Akhir-akhir ini sejumlah kecil pasien telah diterapi dengan rituximab, yang menimbulkan remisi pada sebagian besar pasien. Splenektomi juga dapat merupakan modalitas terapi, walaupun remisi jangka panjang jarang ditemukan. Pilihan terapi lini kedua yang

dipakai tergantung pada kriteria klinis, terutama usia pasien, keparahan penyakit, dan perjalanan penyakitnya karena semua modalitas terapi ini memiliki efek samping jangka pendek dan jangka panjang yang signifikan. Terapi lini kedua diawali dengan pemberian siklosporin, yang kemudian akan dilanjutkan dengan pemberian MMF (Gambar 6) (4,19).

Pendekatan terapi terbaru menggunakan antibodi monoklonal

terhadap ES yang refrakter terhadap penggunaan kortikosteroid dan agen immunosupresif. Rituximab merupakan antibodi anti-CD20 yang pada awalnya dikembangkan untuk tatalaksana keganasan klonal sel B seperti limfoma non-Hodgkin dan leukemia limfositik kronik (LLK) (20). Karena sel yang menghasilkan antibodi adalah sel B CD20<sup>+</sup>, rituximab juga telah terbukti efektif sebagai terapi terhadap kelainan autoimun dimana sel B memiliki peran patogenik seperti ITP, AIHA, dan ES (21). Rituximab memiliki keunggulan dibanding modalitas terapi ES lainnya karena terapi ini spesifik terhadap sel B yang memproduksi antibodi dan menunjukkan profil toksisitas yang lebih aman (21). Stasi dkk (2001) mempostulatkan dua mekanisme bagaimana rituximab bekerja pada pasien ITP: (1) respon awal dimediasi oleh opsonisasi sel B yang menghalangi reseptor Fc pada sistem retikuloendotelial dan (2) respon lambat dimediasi oleh berkurangnya produksi antibodi antitrombosit (22). Inhibisi destruksi trombosit yang diselubungi antibodi merupakan patomekanisme utama dalam terapi ITP.

Sampai saat ini penggunaan rituximab pada ES masih terbatas dalam bentuk laporan kasus dan penelitian yang

melibatkan jumlah sampel yang sedikit. Hal ini disebabkan karena jumlah sampel pasien ES yang sedikit dan pilihan kortikosteroid dan agen immunosupresif sebagai terapi lini pertama terhadap ES. Shanafelt dkk (2003) mendapatkan adanya respon hematologik pada 14 pasien sitopenia imun (ITP, AIHA, atau ES) yang mendapat 4 dosis rituximab. Faurschau dkk (2001) melaporkan adanya remisi menetap kondisi trombositopenia pada dua pasien yang diberikan rituximab. Penggunaan rituximab pada ITP kronik menunjukkan respon keseluruhan sebesar 52% pada pasien yang refrakter terhadap kortikosteroid dan IVIG (22).

Penelitian menunjukkan bahwa rituximab dosis 375 mg/m<sup>2</sup> tiap minggu selama 4 kali terbukti efektif terhadap kelainan hematologi yang dimediasi imun, dengan respon terapi keseluruhan rata-rata dapat mencapai 67%. Provan dkk (2007) mendapatkan bahwa dosis yang lebih rendah (100 mg) juga terbukti aman dan efektif dalam mencapai respon komplit pada pasien sitopenia autoimun. Hal ini disebabkan oleh jumlah sel B diperkirakan normal pada sitopenia autoimun, tidak seperti limfoma yang mengalami abnormalitas pada jumlah sel B (23).

Alternatif terapi lain yang mulai dilaporkan dalam beberapa kasus adalah

romiplostim, suatu analog trombopoetin. Romiplostim merupakan suatu protein yang akan melekat pada reseptor trombopoetin pada permukaan megakariosit dan mengaktifkan mekanisme intraseluler dalam menstimulasi megakariopoiesis. Pada dosis subkutan 0.1-2 µg/kg per minggu, romiplostim menghasilkan peningkatan kadar trombosit yang bermakna pada pasien ES yang refrakter terhadap berbagai modalitas pengobatan, bahkan antibodi monoklonal sekalipun (24).

Splenektomi merupakan salah satu modalitas terapi ES yang efektif. Setelah splenektomi, angka relaps menurun drastis. Bahkan Ballerini dkk (1995) mendapatkan remisi komplisit setelah splenektomi pada seorang pasien ES yang refrakter dengan terapi steroid. Komplikasi postoperasi tidak ditemukan pada kondisi post splenektomi. Relaps setelah splenektomi akan membutuhkan steroid dengan dosis yang lebih rendah untuk mencapai sasaran terapi (25).

Sebagian besar pasien akan memiliki respon baik terhadap terapi lini pertama atau kedua selama beberapa tahun. Namun, pada pasien dengan perjalanan penyakit berat dan sering relaps, dengan terapi lini kedua yang sudah diberikan, pilihan terapi lini ketiga perlu

dipertimbangkan. Pilihan terapi lini ketiga adalah siklofosfamid, alemtuzumab atau transplantasi sel punca. Untuk dewasa tua, transplantasi sel punca tidak direkomendasikan karena relatif tingginya angka mortalitas dan kegagalan pada ES. Namun, pada anak dan dewasa muda, transplantasi sel punca dari donor dengan *human leucocyte antigen* (HLA) yang identik menawarkan prospek untuk remisi jangka panjang dan superior terhadap terapi lini ketiga lainnya (4).

Pada kasus, pasien mendapatkan transfusi *packed red cell* untuk mengatasi gejala anemia dan meningkatkan kadar Hb. Pasien juga diberikan metilprednisolon dosis tinggi yang diikuti dengan metilprednisolon dosis rumatan yang dilakukan *tapering*. Seperti telah disebutkan di atas, bahwa metilprednisolon intravena dosis tinggi diberikan pada kasus ES. Dengan pemberian metilprednisolon intravena yang dilanjutkan dengan dosis rumatan, pasien berada dalam kondisi remisi. Respon terhadap terapi steroid pada pasien ini cukup baik yang ditunjukkan dengan kadar Hb dan trombosit yang mencapai nilai optimal baik pada saat pulang maupun kontrol rawat jalan.

ES umumnya ditandai dengan episode relaps dan remisi yang berulang baik ITP maupun AIHA. Pada sebagian

pasien, remisi jangka panjang hanya dapat dicapai dengan transplantasi sel punca. Pada *follow-up* jangka panjang, sebagian besar peneliti menggambarkan sering relapsnya episode ITP dibandingkan dengan AIHA. Prognosis komponen AIHA pada umumnya baik, dengan mortalitas berada pada angka nol. Penyebab mortalitas tertinggi pada ES umumnya terkait dengan perdarahan atau sepsis (4).

### Ringkasan

Telah dilaporkan seorang perempuan 19 tahun suku Bali dengan diagnosis *Evans syndrome*. Diagnosis *Evans syndrome* ditegakkan berdasarkan penemuan komponen AIHA dan ITP pada pasien. Setelah diagnosis ditegakkan, pemberian terapi awal dengan kortikosteroid perlu diberikan yang dilanjutkan dengan modalitas immunosupresan lain, antibodi monoklonal, bahkan splenektomi jika remisi belum tercapai. *Evans syndrome* memiliki prognosis yang baik ditandai dengan tingginya angka remisi komplrit. Penderita pulang dengan kondisi baik dan kontrol secara berkala untuk mendapatkan terapi kortikosteroid. Hingga saat ini kortikosteroid dosis rendah masih diberikan dengan respon remisi yang baik tanpa adanya keluhan medis. Pendekatan

terapi terbaru terhadap ES menggunakan antibodi monoklonal dan analog trombopoetin menjadi salah satu alternatif terapi jika terjadi relaps di kemudian hari. Diagnosis dini dan terapi segera dapat menurunkan morbiditas pasien yang disebabkan oleh hemolisis maupun trombositopenia.

### Daftar Pustaka

1. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erithrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood*. 1949;4(11):1196-213.
2. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114:3167-72.
3. Pasangna J, Lim CB, Duraisamy G, Lajin I. Significance of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia (Evans' Syndrome) in Systemic Lupus Erythematosus. *Malaysian J Pathol*. 1994;16(1):79-82.
4. Norton A, Roberts I. Management of Evans' syndrome. *Br J Haematol*. 2005;132(2):125-37.
5. Soo-Chin N. Evans syndrome: a report on 12 patients. *Clin Lab Haemat*. 1992;14(3):189-93.

6. Dhingra KK, Jain D, Mandal S, Khurana N, Singh T, Gupta N. Evans syndrome: a study of six cases with review of literature. *Hematology*. 2008;13(6):356-60.
7. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(5):433-7.
8. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child*. 1997;77(3):245-48.
9. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116:1831-38.
10. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: immune thrombocytopenia purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1340-46.
11. Lichtin AE. Autoimmune hemolytic anemia. 2009 [cited 2012 01 December]; Available from: [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com).
12. Krafts K. Direct antiglobulin test. 2009 [cited 2013 01 January]; Available from: <http://www.pathologystudent.com/?p=1003>.
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
14. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-207.
15. Pasangna J, Lim CB, Duraisamy G, Lajin I. Significance of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *M J Pathol*. 1994;16(1):79-82.
16. Ozsoylo F. Megadose methylprednisolone for Evans syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17(8):725-26.
17. Hilgartner MW, Bussel J. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med*. 1987;83(4A):25-29.
18. Oda H, Honda A, Sugita K, Nakamura A, Nakajima H. High-dose intravenous intact IgG infusion in refractory auto-immune hemolytic anemia (Evans syndrome). *J of Pediatr*. 1985;107:744-46.
19. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*. 2005;75(1):60-64.
20. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDECC2B8 (Rituximab) anti-CD 20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade

non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;6:2188-95.

21. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmanti M. Rituximab for refractory Evans syndrome and other immune-mediated hematologic diseases. *Am J of Hematol*. 2004;77:303-10.
22. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chieric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98:952-57.
23. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92:1695-98.
24. Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I, Quattrino S, Ortiz-Lopez E, Munoz Beamud FR, Colchero-Fernandez J, Alcourer-Diaz MR. Efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus*. 2011;20:1321-23.
25. Font J, Jimenez S, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Campdelacreu J, Ingelmo M. Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:920-23.