

## Laporan Kasus

## PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) DENGAN HYPERCOAGULABLE STATE

Fitrach Desfiyanda<sup>1</sup>, Irza Wahid<sup>2</sup>

### Abstrak

*Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)* adalah kelainan kronis didapat (*acquired*) yang ditandai terjadinya hemolisis intravaskuler dan hemoglobinuria yang pada umumnya terjadi pada saat pasien tidur di malam hari. Hal ini disebabkan oleh kelainan seluler karena mutasi somatik pada *hematopoietic stem cell* yang menyebabkan terjadinya defisiensi berbagai jenis protein yang diperlukan bagi pembentukan *glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored*, yakni antara lain yang tersering *decay accelerating factor (DAF, CD55)* dan *membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59)*. Hal ini menyebabkan kerusakan intrinsik pada membran sel darah merah sehingga lebih rentan terhadap aksi lisis dari komplemen. Insiden PNH ini sangat jarang yaitu 2 dari 1 juta orang di dunia, terutama usia 30-40 tahun. Penyebab kematian terbanyak adalah trombotosis. Dilaporkan seorang laki-laki 37 tahun datang dengan keluhan utama buang air kecil seperti air cucian daging. Urine pasien terlihat lebih gelap pada pagi hari dan terang pada sore hari. Keluhan lain yang dirasakan adalah lemah, letih, dan lesu serta ikterik. Pada pemeriksaan fisik ditemukan splenomegali. Pada pemeriksaan gambaran darah tepi ditemukan gambaran eritrosit normositik normokrom, polikromasi, fragmentosit, serta peningkatan laktat dehidrogenase (LDH), bilirubin indirek, dan retikulositosis. Pada urinalisis didapatkan hemoglobinuria. Pemeriksaan *coomb test* didapatkan hasil negatif. Pemeriksaan *flowcytometri* CD 55 dan CD 59 ditemukan klon PNH. Pasien diterapi dengan metilprednisolon dosis immunosupresan. Pasien juga mengalami keadaan *hypercoagulable state* dengan hasil PT 10,4 detik, APTT 27,3 detik D-Dimer 737,91 ng/ml. Pasien diberikan terapi heparin profilaksis. Pada pasien ini telah dapat ditegakkan diagnosis sebagai PNH dengan beberapa gejala dan tanda yang patognomonis disertai pemeriksaan gold standar CD 55 dan CD 59. Pasien diterapi dengan metilprednisolon dengan dosis immunosupresan. Pasien juga mengalami keadaan *hypercoagulable state* sehingga diberikan antikoagulan profilaksis untuk mencegah trombotosis.

**Kata kunci:** *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hypercoagulable state*

### Abstract

*Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)* is a acquired chronic disorder characterized by intravascular hemolysis and hemoglobinuria which generally occurs when the patient sleeps at night. This is caused by cellular abnormalities due to somatic mutations in hematopoietic stem cells that cause deficiency of various types of proteins needed for the formation of anchored glycosylphosphatidylinositol (GPI), namely among the most common decay accelerating factor (DAF, CD55) and membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59). This causes intrinsic damage to the red blood cell membrane, making it more susceptible to lysis of complement. PNH incidence is very rare, that is 2 out of 1 million people in the world, especially 30-40 years of age. The most common cause of death is thrombosis. A 37-year-old male presents with a chief complaint of urinating such as meat washing water. The patient's urine looks darker in the morning and bright in the afternoon. Another perceived complaint is weakness, fatigue and lethargy and jaundice. On physical examination found splenomegaly. On examination of peripheral blood picture found normocytic normochrome erythrocytes, polychromation, fragmentocytes, and increased lactate dehydrogenase (LDH), indirect bilirubin, and reticulocytosis. In urinalysis hemoglobinuria is obtained. Coomb test checks have negative results. Examination of CD 55 and CD 59 flowcytometry found PNH clones. Patients were treated with immunosuppressant doses of methylprednisolone. The patient also experienced a state of hypercoagulable state with a result of PT 10.4 seconds, APTT 27.3 seconds D-Dimer 737.91 ng / ml. Patients are given prophylactic heparin therapy. In this patient diagnosis can be made as PNH with several pathognomonic symptoms and signs accompanied by gold standard examinations CD 55 and CD 59. Patients also experience hypercoagulable state so that prophylactic anticoagulants are given to prevent thrombosis.

**Keywords:** *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hypercoagulable state*

**Affiliasi penulis :** 1. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang, 2. Subbagian Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang,

**Korespondensi :** desfiyanda88@gmail.com Telp: +6285263699788

### Pendahuluan

*Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)* adalah suatu kelainan kronis didapat (*acquired*) yang ditandai terjadinya hemolisis intravaskuler dan hemoglobinuria yang pada umumnya terjadi pada saat

pasien tidur di malam hari. Hal ini disebabkan oleh kelainan seluler karena mutasi somatik pada totipoten *hematopoietic stem cell* yang menyebabkan kerusakan intrinsik pada membran sel darah merah sehingga lebih rentan terhadap aksi lisis dari komplemen. Insiden PNH ini tersering pada usia 30-40 tahun dimana prevalensi terjadinya sangat jarang yaitu 2 dari 1 juta orang di dunia.<sup>1,2</sup>

Mutasi somatic pada totipoten *hematopoietic stem cell* ini menyebabkan terjadinya defisiensi berbagai jenis protein yang diperlukan bagi pembentukan *glycosylphosphatidylinositol anchored (GPI anchored)*, yakni antara lain *leucocyte alkaline phosphatase*, *acetylcholinesterase*, *decay accelerating factor (DAF, CD55)*, *membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59)*, *FcγRIIIb*, *c8 binding protein*, *lymphocyte function associated antigen 3, CD14*, dan *urokinase receptor*.<sup>2</sup>

Akibat defisiensi ini, GPI anchored yaitu suatu struktur kompleks yang berfungsi mengatur protein permukaan sel hematopoetik serta mengatur kadar *complement-mediated lysis* juga mengalami defisiensi. Hal ini kemudian memberikan efek langsung terhadap proses hemolisis normal melalui dua cara; Pertama, kekurangan satu atau lebih protein GPI anchored akan menimbulkan kegagalan dalam menghambat *alternative pathway* dari proses hemo lisis fisiologik dan akibatnya terjadilah pengaktifan *complement-mediated hemolytic*. Akibatnya, sel eritrosit PNH akan mengikat lebih banyak C3 aktif daripada eritrosit normal dan banyaknya jumlah ikatan C3 ini selanjutnya berpengaruh terhadap sensitifitas lisis eritrosit. Semakin besar proporsi eritrosit yang sensitif terhadap *complement-mediated lysis* semakin berat derajat hemolisisnya. Kedua, terjadinya defisiensi dari protein-protein *anchored* akan menyebabkan terganggunya struktur dan kadar protein permukaan hemopoetik, yang menyebabkan eritrosit PNH lebih peka terhadap proses lisis dari komplemen.<sup>3,4</sup>

Diagnosis PNH ini dapat ditegakkan dengan melihat tanda dan gejala klinis seperti anemia, ikterus, splenomegali, hemoglobinuria terutama pagi hari, adanya tanda anemia hemolitik kronik, dan dapat juga terjadi perdarahan akibat terjadinya trombositopenia. Dari laboratorium dapat kita jumpai tanda anemia hemolitik seperti polikromasi dan retikulositosis serta pada hapusan darah tepi yang sesuai dengan gambaran anemia hemolitik, sering disertai gambaran anemia defisiensi besi, dapat pula menyerupai anemia aplastik. Pada aspirasi sumsum tulang didapatkan kesan *hyperplasia eritropoesis* atau *hypoplasia*. Pemeriksaan yang sering dilakukan seperti *HAM test* dan *sucrose water test* dengan hasil positif. Pada pemeriksaan urin didapatkan hemoglobinuria atau

hemosiderinuria. Pemeriksaan gold standar pada kasus ini yaitu pemeriksaan *flowcytometri* CD 55 dan CD 59.<sup>2,6</sup>

## Kasus

Telah dirawat seorang pasien laki-laki 37 tahun dengan diagnosis akhir *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*. PNH ditegakkan dari adanya gejala patognomonis berupa urine seperti air cucian daging yang warnanya bervariasi sesuai urutan waktu, dimana urine terlihat lebih gelap pada pagi hari dan lebih terang pada sore hari (gambar 1).



Gambar 1. Perubahan warna urine pasien

Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya konjungtiva anemis, sklera ikterik serta splenomegali yang merupakan tanda dari reaksi hemolitik yang berlangsung kronik. Pada pemeriksaan gambaran darah tepi ditemukan adanya gambaran eritrosit normositik normokrom, polikromasi, fragmentosit, serta didapatkan peningkatan dari LDH, bilirubin indirek, dan retikulositosis yang merupakan tanda adanya reaksi hemolitik. Pada urinalisa juga didapatkan hemogloglobinuria sebagai tanda reaksi hemolitik. *Coomb test* didapatkan hasil negatif sehingga dapat dipikirkan penyebab hemolitik pada pasien ini sebagai non-auto imun.

Dilakukan pemeriksaan *flowcytometri* CD 55 dan CD 59 didapatkan adanya defisiensi dari CD 55 dan CD 59 sehingga didapatkan kesan ditemukannya klon PNH. Hal ini menjadi gold standar untuk penegakan diagnosis PNH. Pasien diterapi dengan metilprednisolon dengan dosis immunosupresan. Pasien juga mengalami keadaan *hypercoagulable state* dengan hasil D-Dimer 737,91 ng/ml. Pasien kemudian diberikan terapi heparin profilaksis.

## Diskusi

Telah dirawat seorang pasien laki-laki 37 tahun dengan diagnosis akhir *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*. Diagnosis dibuat berdasarkan

anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. PNH ditegakkan dari adanya gejala patognomonis berupa BAK seperti air cucian daging yang warnanya bervariasi sesuai urutan waktu. Menurut beberapa literatur dikatakan bahwa keluhan terbanyak pada PNH ini adalah BAK seperti air cucian daging. Selain itu keluhan yang juga sering ditemukan adalah rasa lemah, letih dan lesu yang juga dirasakan pada pasien ini.<sup>2</sup>

Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya konjungtiva anemis dan sklera ikterik yang muncul merupakan tanda dari reaksi hemolitik serta splenomegali yang merupakan tanda dari reaksi hemolitik yang berlangsung kronik. Pada pemeriksaan jantung ditemukan bising fungsional grade 2/6 yang merupakan salah satu tanda dari *anemia heart disease*. Adanya bising jantung fungsional menandakan adanya anemia berat yang sudah berlangsung lama, sesuai dengan riwayat anemia pada pasien sejak 1 tahun yang lalu didukung dengan adanya penolakan dari pasien untuk ditatalaksana lebih lanjut saat itu.<sup>2</sup>

Pada pemeriksaan gambaran darah tepi ditemukan adanya gambaran eritrosit normositik normokrom, polikromasi, fragmentosit, serta didapatkan peningkatan dari LED, LDH, bilirubin indirek, dan retikulositosis yang merupakan tanda adanya reaksi hemolitik. Pada urinalisa juga didapatkan urobilinogenuria dan hemogloglobinuria sebagai tanda reaksi hemolitik. Coomb test didapatkan hasil negatif sehingga dapat dipikirkan penyebab hemolitik pada pasien ini sebagai non-auto imun.

Terdapat risiko untuk terjadinya trombotosis sehingga dilakukan pemeriksaan PT, aPTT dan D-Dimer yang menunjukkan penurunan dari PT/APTT dan peningkatan D-Dimer. Oleh karena itu diberikan heparin profilaksis untuk mencegah trombotosis pada pasien ini.

Menurut alur diagnosis PNH ini perlu dilakukan beberapa pemeriksaan anjuran seperti HAM tes dan pemeriksaan CD55 dan CD59. Untuk pemeriksaan HAM tes belum dapat dilakukan karena terkendala stabilitas darah dan keterbatasan alat. Pada pemeriksaan CD 55 dan CD 59 didapatkan adanya defisiensi dari CD 55 dan CD 59 sehingga didapatkan kesan ditemukannya klon PNH. Hal ini

menjadi gold standar untuk penegakan diagnosis PNH.<sup>6</sup>

Perlu dilakukan pemantauan ketat terhadap komplikasi dari PNH seperti trombotosis yang merupakan penyebab kematian tersering. Sehingga perlu dilakukan pemantauan secara berkala terhadap tanda-tanda trombotosis pada fisik dan pemantauan terhadap faal hemostasis.

## Simpulan

*Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* (PNH) adalah suatu kelainan kronis didapat (*acquired*) yang ditandai terjadinya hemolisis intravaskuler dan hemoglobinuria yang pada umumnya terjadi pada saat pasien tidur di malam hari. Pada pasien ini telah dapat ditegakkan diagnosis sebagai PNH dengan beberapa gejala dan tanda yang patognomonis disertai pemeriksaan gold standar CD 55 dan CD 59.

## Daftar Pustaka

1. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *European journal of haematology*. 2015; 95 : 190-8
2. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing and diagnosis. *Clinical advances in hematology and oncology*. 2013; 11(9) : 1-11
3. Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology*. 2012; 217: 1080-87
4. Lichtman MA, Bentlir E, Kipps TJ, Williams WJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : *Williams Manual of Hematology*, 6<sup>th</sup> edition. Eds : Lichtman MA, Bentlir E, Kipps TJ, Williams WJ. Mc Graw Hill, Toronto. 2003; 233
5. Rosse W, Bunn HF. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In : *Harrisons Principle of Internal medicine*, 17<sup>th</sup> edition: Eds : Fauci AS, Braunwaldi E, Kasper DL, Hsuser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Mc Graw Hill publishing Co, New York. 2008: 660
6. 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 flowcytometry. *Cytometry Part B (clinical cytometry)*. 2010; 788: 211-30