

Laporan Kasus Hemofilia A dengan Komplikasi Epilepsi Pasca Perdarahan Intrakranial

Irma Rochima Puspita, Pustika Amalia, Irawan Mangunatmadja

Seorang bayi laki-laki berumur 9 bulan dengan hemofilia A dirawat di RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta epilepsi pasca perdarahan intrakranial akibat trauma di kepala. Adanya perdarahan intrakranial dipastikan oleh pemeriksaan CT Scan kepala. Diagnosis hemofilia A ditegakkan pada waktu penderita mengalami perdarahan intrakranial, sedangkan diagnosis epilepsi ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan EEG. Pengobatan yang diberikan kepada penderita pada saat terjadinya perdarahan intrakranial ialah konsentrat faktor VIII karena penderita alergi terhadap kriopresipitat. Tindakan bedah tidak dilakukan karena orang tua pasien menolak. Asam valproat diberikan untuk pengobatan epilepsi.

Kata kunci : hemofilia, perdarahan intrakranial, pencitraan neurologis, epilepsi, EEG

Hemofilia adalah penyakit gangguan pembekuan darah akibat defisiensi faktor pembekuan darah yang bersifat heriditer. Hemofilia A disebabkan defisiensi faktor VIII, sedangkan hemofilia B akibat defisiensi faktor IX. Penyakit ini diturunkan dengan cara *x-linked* resesif.¹⁻⁴ Meskipun demikian sekitar 30% kelainan ini akibat mutasi spontan pada ujung lengan panjang kromosom *x*.^{2,3,5-7}

Perdarahan intrakranial merupakan salah satu penyebab kematian pasien hemofilia. Angka kejadian perdarahan intrakranial pada pasien hemofilia adalah

2,2%-13,8% dengan angka kematian sekitar 25%-30%.^{7,8,9} Penyebab tersering perdarahan intrakranial adalah trauma kepala 50%, namun pada pasien hemofilia berat dapat terjadi perdarahan intrakranial tanpa riwayat trauma.^{6,8} Pasien hemofilia A di RSCM yang mengalami perdarahan intrakranial adalah 6 pasien (5,3%). Perdarahan intrakranial dapat mengakibatkan gejala sisa neurologis berupa epilepsi, retardasi mental, kesulitan belajar dan kelemahan motorik.⁷⁻¹²

Tujuan laporan kasus ini adalah untuk mendiskusikan diagnosis dan tata laksana hemofilia A dengan komplikasi epilepsi pasca perdarahan intrakranial.

Alamat korespondensi:

Dr Pustika Amalia, Sp.A(K)
Divisi Hematologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM.
Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430.
Telepon: 021-3907744, 31901170 Fax.021-3913982.

Dr. Irma Rochima Puspita. PPDS IKA, FKUI

Kasus

Seorang anak laki-laki, T, umur 9 bulan, datang ke Poliklinik RSCM pada tanggal 16 April 2005 dengan keluhan kejang berulang sejak 3 hari sebelum masuk

rumah sakit. Pasien dirujuk oleh dokter RSS G anak dengan diagnosis hemofilia dan epilepsi pasca perdarahan intrakranial.

Berdasarkan alloanamnesis dengan ibu pasien didapatkan keterangan bahwa tiga minggu sebelumnya (29 Maret 2005) pasien mengalami kejang pada ekstremitas kiri, mata melihat ke kanan atas selama 2 menit. Pasca kejang pasien masih sadar, tidak didapatkan demam maupun muntah. Tiga jam sebelum kejang, kepala pasien terbentur tepi tempat tidur. Pada pemeriksaan penunjang di RSS G didapatkan hemoglobin 10,1 g/dL, leukosit 9.500/ μ L, trombosit 550.000/ μ L, masa perdarahan 2 menit (1-6 menit), masa pembekuan 13 menit (10-13 menit), *prothrombin time* (PT) 23 detik (kontrol: 17 detik), *partial thromboplastin time* (PTT) 80 detik (kontrol: 36 detik). Pada pemeriksaan *computed tomographic scan* (CT scan) kepala tanpa kontras (29 Maret 2005) didapatkan adanya perdarahan subdural dan perdarahan epidural lobus parietotemporo-frontal kanan, perdarahan subaraknoid fisura interhemisfer anterior dan posterior, tampak pendorongan garis tengah ke kiri, tidak didapatkan fraktur tulang kepala dan kulit kepala tampak baik. Pasien didiagnosis perdarahan intrakranial diduga akibat hemofilia. Pengobatan yang telah dilakukan antara lain pemberian kriopresipitat 400 U (5 kantong). Pada saat pertengahan pemberian kriopresipitat terjadi reaksi alergi, sehingga kriopresipitat diganti dengan konsentrat faktor VIII 500 U tiap 12 jam selama 5 hari, dilanjutkan 250 U tiap 12 jam selama 5 hari berikut dan pemberian antikonvulsan. Pada saat itu dokter bedah saraf merencanakan operasi kepala, keluarga pasien menolak. Pada pemeriksaan ulang setelah selesai pemberian konsentrat faktor VIII selama 10 hari (8 April 2005), didapatkan kadar hemoglobin 11,4 g/dL, leukosit 10.400/ μ L, trombosit 292.000/ μ L, PT 16 detik (kontrol: 17 detik), PTT 39 detik (kontrol: 36 detik). Hasil pemeriksaan CT scan kepala ulang (8 April 2005) adalah perdarahan subdural dan perdarahan epidural lobus parietotemporo-frontal kanan serta perdarahan subaraknoid berkurang dibandingkan dengan CT scan kepala sebelumnya dan tidak tampak pendorongan garis tengah. Pada hari perawatan kesebelas kondisi klinis pasien baik, tidak didapatkan kejang maupun kelemahan ekstremitas kiri dan pasien diijinkan pulang dari RSSG.

Tiga hari sebelum masuk RSCM (16 April 2005) pasien kejang berulang 2-3 kali/hari dengan interval

8-10 jam. Pada saat kejang pasien tidak sadar, mata melihat ke kanan atas dan kebiruan di sekitar mulut, kurang lebih selama satu menit, pasca kejang pasien sadar. Tidak didapatkan riwayat trauma kepala lagi maupun demam. Pada kepala tidak ditemukan memar, tidak tampak perdarahan pada mata dan telinga kiri. Muntah tiga kali sehari, tidak menyemprot dan isi makanan. Pasien dibawa lagi ke RSS G. Pada saat di RSS G pasien sadar, tidak didapatkan kejang maupun kelemahan pada ekstremitas. Dilakukan pemeriksaan *electroencephalography* (EEG) dengan hasil normal. Pasien didiagnosis epilepsi pasca perdarahan intrakranial dan tersangka hemofilia. Pasien diberi pengobatan asam valproat 2x75 mg peroral, fenitoin 2x30 mg peroral, pirasetam 2x125 mg peroral. Pasien kemudian dirujuk ke RSCM karena setelah pemberian antikonvulsan selama tiga hari masih didapatkan kejang berulang.

Pasien merupakan anak ketiga dari 3 bersaudara. Riwayat kehamilan ibu normal. Pasien lahir spontan, cukup bulan, ditolong oleh dokter, berat lahir 2700 gram, panjang lahir 48 cm dan langsung menangis. Riwayat perkembangan pasien normal. Sejak usia 4 bulan didapatkan riwayat sering memar pada ekstremitas dan setelah imunisasi didapatkan bengkak dan kebiruan yang lama hilang di sekitar bekas suntikan. Tidak didapatkan riwayat kejang demam maupun kejang tanpa demam dalam keluarga.

Pada pemeriksaan fisis di RSCM pada tanggal 16 April 2005 didapatkan anak laki-laki berusia 9 bulan dengan berat badan 8,4 kg, panjang badan 70 cm. Lingkar kepala 43 cm (normal). Ubun-ubun besar datar dengan ukuran 1x1,5 cm. Anak tampak sadar. Laju nadi sama dengan laju denyut jantung 92 kali/menit, laju pernapasan 24 kali/menit, suhu aksila 36,2°C. Tidak pucat, pupil bulat, isokor dengan diameter 3 mm, refleks cahaya secara langsung maupun tidak langsung didapatkan positif normal. Tidak didapatkan paresis saraf kranial pada wajah. Tidak didapatkan tanda rangsang meninggal. Paru dan jantung normal, Aldomen normal. Pada pemeriksaan alat gerak didapatkan akral yang hangat dengan perfusi perifer yang cukup, refleks bisep +/+, refleks trisep +/+, refleks patela +/+, refleks Achilles +/+, tidak dijumpai klonus maupun refleks patologis. Pemeriksaan Babinsky negatif, Kernig > 135° dan Laseque > 70°. Pemeriksaan motorik 5/5/5/5 pada keempat ekstremitas. Pemeriksaan aktivitas faktor VIII menunjukkan hasil rendah yaitu 2,4%. Hasil EEG

ulang didapatkan gambaran gelombang fokal epileptiform pada lobus temporalis kanan.

Pasien didiagnosis hemofilia A sedang dan epilepsi parsial kompleks. Pasien ditatalaksana dengan konsentrat faktor VIII 250 U per 12 jam selama tiga hari. Dosis asam valproat dinaikkan menjadi 3 x 100 mg peroral. Tiga hari setelah terapi tidak didapatkan kejang kembali dan pasien dipulangkan.

Diskusi

Hemofilia yang diderita pasien kemungkinan akibat mutasi spontan karena tidak didapatkan riwayat hemofilia dalam keluarga. Kelainan ini menyebabkan pasien mudah mengalami perdarahan. Perdarahan pada hemofilia dapat berupa perdarahan pada sendi, otot, kulit, mukosa, saluran cerna dan intrakranial. Angka kejadian perdarahan intrakranial pada pasien hemofilia berkisar 2,2-13,8% dengan angka mortalitas sebesar 25-30%.^{7,8,9} Faktor prediksi tingginya angka kematian akibat perdarahan intrakranial adalah nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) yang rendah yaitu kurang dari 8 dan perdarahan yang luas.^{9,10}

Perdarahan intrakranial pada pasien hemofilia sedang selalu didahului trauma kepala. Namun pada pasien hemofilia berat perdarahan intrakranial dapat terjadi tanpa riwayat trauma kepala.^{7,13} Perdarahan dapat terjadi di berbagai tempat seperti di subdural, epidural, subaraknoid maupun intraserebral.^{7,13} Pada pasien ini sebelum terjadi perdarahan intrakranial terdapat trauma kepala.

Pada pasien dengan perdarahan intrakranial, kelainan pembekuan darah kadang-kadang baru diketahui saat dilakukan skrining terhadap pembekuan darah setelah evaluasi hasil *CT scan* kepala.^{8,13-14} Bray dan Luban⁸ melaporkan bahwa bayi dengan perdarahan intrakranial didapatkan peningkatan nilai PTT dan defisiensi faktor VIII yang baru diketahui sebelum dilakukan operasi kepala. Pada pasien ini setelah hasil *CT scan* kepala menunjukkan adanya perdarahan intrakranial, dilakukan pemeriksaan faktor pembekuan darah dengan hasil ditemukan peningkatan nilai PTT, sedangkan nilai PT dan hitung trombosit normal. Pada pasien ini hasil pemeriksaan faktor pembekuan darah menunjukkan adanya penurunan aktivitas faktor VIII.

Pemeriksaan pencitraan mempunyai peran penting dalam menegakkan diagnosis perdarahan intrakranial.^{7-10, 12-19} Pasien dengan riwayat trauma kepala yang

disertai penurunan kesadaran, kejang fokal, paresis, nyeri kepala dan muntah yang persisten, mempunyai indikasi kuat untuk dilakukan pencitraan kepala untuk mengetahui adanya perdarahan intrakranial.¹⁸ Pemeriksaan yang sering digunakan adalah foto kepala, *CT scan* kepala dan *Magnetic Resonance imaging (MRI)* kepala.^{7-10, 12-19} Foto kepala merupakan pemeriksaan yang relatif paling mudah tetapi mempunyai sensitifitas dan spesifitas yang bervariasi, sehingga sangat sulit untuk menarik suatu kesimpulan. Pemeriksaan *CT scan* kepala direkomendasikan pada pasien dengan penurunan kesadaran, kejang fokal, GCS kurang dari 13, fraktur tulang kepala.¹⁵⁻¹⁹ Pemeriksaan *MRI* merupakan pemeriksaan yang lebih akurat dibandingkan *CT scan* kepala karena dapat menggambarkan kelainan pada otak lebih rinci.¹⁹

Prinsip tata laksana pasien hemofilia dengan perdarahan intrakranial adalah menghentikan proses perdarahan dan mencegah komplikasi akibat perdarahan intrakranial. Pasien hemofilia dengan riwayat trauma kepala, meskipun trauma kepala ringan harus dirawat dan segera mendapatkan terapi.^{7,8,13} Terapi yang diberikan adalah pemberian faktor pembekuan dengan tujuan utama adalah meningkatkan kadar faktor pembekuan sampai 100%. Pada pasien hemofilia A jika hasil pemeriksaan *CT scan* kepala terbukti adanya perdarahan maka kadar faktor VIII harus terus dipertahankan sampai 100% dengan pengawasan yang ketat.^{2-4,7,13} Preparat yang mengandung faktor VIII dapat berupa kriopresipitat, konsentrat faktor VIII atau rekombinan faktor VIII yang diberikan setiap 12-24 jam.^{2-4,7,8} Dosis pemberian konsentrat faktor VIII adalah 50 U/KgBB akan menaikkan aktivitas faktor VIII menjadi 100%. Lama pemberian adalah 10-14 hari atau sampai terjadi resolusi perdarahan intrakranial akan memberikan hasil yang baik.^{3,7,8,13} Kinney dkk²⁰ melaporkan pasien hemofilia A dengan pemberian konsentrat faktor VIII selama 14 hari menunjukkan resolusi perdarahan intrakranial dan tidak didapatkan gejala sisa neurologis. Pada pasien ini pemberian konsentrat faktor VIII pada awal terapi diberikan hanya selama 10 hari meskipun hasil pemeriksaan *CT scan* kepala ulang masih didapatkan perdarahan. Pada saat di RSCM, pasien diberikan kembali konsentrat faktor VIII karena hasil *CT scan* kepala terakhir masih menunjukkan adanya perdarahan dan kejang berulang selama tiga hari.

Pembedahan pada pasien hemofilia dengan perdarahan intrakranial dilakukan jika terjadi proses

desak ruang yang progresif.^{9,13,15,16} Eisyter dkk⁷ melaporkan dari 65 pasien hemofilia dengan perdarahan intrakranial terdapat 20 pasien (31%) yang dilakukan operasi dan pemberian faktor pembekuan.^{7,13,15,16} Hasil *CT scan* kepala pasien ini pada awal perawatan menunjukkan perdarahan luas dan dan proses desak ruang, sehingga pasien direncanakan operasi namun karena orang tua pasien menolak maka pasien hanya diberikan faktor pembekuan sampai sepuluh hari. Kondisi klinis pasien selama perawatan membaik dan hasil pemeriksaan *CT scan* kepala ulang menunjukkan perdarahan yang berkurang.

Trauma kepala yang berat sering mengakibatkan gejala sisa neurologis yaitu epilepsi, gangguan kognitif, gangguan perilaku, gangguan bicara maupun gangguan motorik.^{7,15,16} Mahoney dkk²¹ melaporkan bahwa anak dengan trauma kepala berat, 62% tanpa gejala sisa neurologis, sedangkan 20% dengan gangguan tingkah laku dan 18% dengan gangguan kognitif maupun motorik. Pada pasien ini pasca perdarahan intrakranial didapatkan gejala sisa epilepsi. Pasien hemofilia dengan komplikasi epilepsi pasca perdarahan intrakranial rutin diberikan antikonvulsan sampai 2 tahun bebas kejang.^{7,14}

Prognosis pasien hemofilia dengan perdarahan intrakranial yang ditatalaksana dengan tepat adalah baik. Pasien ini mempunyai prognosis baik karena meskipun mendapat komplikasi epilepsi, tetapi dengan pemberian antikonvulsan yang tepat dapat mengontrol kejang. Perlu pemantauan yang terus menerus untuk melihat dampak panjang akibat perdarahan intrakranial dan efek samping pemberian faktor pembekuan maupun antikonvulsan.

Daftar Pustaka

- Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
- Ljung R, Vournas SA, Aurbeger KK, Chambost H, Claeysens S, Vangeet C, dkk. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centers in 16 countries. *Haemophilia* 2000;6:619-24.
- Dimichele D, Naufeld EJ. Hemophilia: a new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:1315-37.
- Hoyer L. Haemophilia A. *N Engl J Med* 1994;330:38-49.
- Gilles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Suggestion for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 1997;10:1-16.
- Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadian with haemophilia 1980-1995. *Haemophilia* 1998;4:714-20.
- Eyster E, Gill FM, Blatt PM, Hilgartner MW, Ballard JO, Kinney TR. Central Nervous System Bleeding in hemophiliacs. *Blood* 1978;51:1179-88.
- Bray GL, Luban NLC. Hemophilia presenting with intracranial haemorrhage. An approach to the infant with intracranial bleeding and coagulopathy. *Am J Dis Child* 1987;141:1215-7.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
- Faught F, Peters D, Bartolucci, Moore L, Miller PC. Seizure after primary intracerebral haemorrhage. *Neurology* 1989;39:1089-93.
- Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.
- Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1273-6.
- Andes WA, Wulff K, Smith B. Head trauma in hemophilia: a prospective study. *Arch Intern Med* 1984;144:1981-3.
- Vorstman EBA, Anslow P, Keeling DM, Haythornthwait G, Bilolikar H, McShane. Brain haemorrhage in five infants with coagulopathy. *Arch Dis Child* 2003;88:1119-21.
- Gedeit R. Head injury. *Pediatrics* 2001;22:118-24.
- Homer CJ, Kleinman L. Technical Report: minor head injury in children. *Pediatrics* 1999;104:p.e78. (*electronic article*)
- American Academy of Pediatrics. The management of minor closed head injury in children. *Pediatrics* 1999;104:1407-1.
- Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizure. *Pediatrics* 2003;111:1-5.
- Reed MJ, Browning JG, Wilkinson AG, Beattie. Can we abolish skull x-ray for head injury? *Arch Dis Child* 2005;90:859-64.
- Kinney TR, Zimmerman RA, Butler RB, Gill FM. Computerized tomography in management of intracranial bleeding in hemophilia. *J Pediatr* 1977;91:31-5.
- Mahoney WJ, D'souza BJ, Haller JA, Rogers MC, Epstein MH, Freeman JM. Long-term outcome of children with severe head trauma and prolonged coma. *Pediatrics* 1983;71:756-62.