

## Nefritis Lupus dengan Perdarahan Intrakranial pada Anak: laporan kasus

*M. Tatang Puspanjono, Sudung O. Pardede, Partini P. Trihono, Taralan Tambunan*

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit imunologik yang mengenai beberapa organ seperti sendi, kulit, ginjal, otak, dan organ lain. Kelainan susunan saraf pusat dapat berupa penurunan kesadaran, kejang, atau *stroke*. Perdarahan intrakranial jarang dilaporkan.

Dilaporkan seorang anak laki-laki berumur 14 tahun, dirawat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan nefritis lupus. Pada usia 9 tahun, pasien didiagnosis sebagai *auto-immune hemolytic anemia* dan LES. Pasien diobati dengan metilprednisolon oral, tranfusi *packed red cell* berkala, dan terapi suportif lainnya, tetapi tidak adekuat. Lima tahun kemudian, badan pasien bengkak dan buang air kemih kemerahan. Pasien sadar, tekanan darah 140/100 mmHg, ruam kupu-kupu (-), hepatosplenomegali, edema palpebra dan tungkai. Urinalisis: protein +3, leukosit 4-5/LPB, eritrosit 80-100/LPB. Darah: Hb 6,9 g/dl; leukosit 4600/ul, HJ 1/76/22/1, trombosit 294.000/ul; LED 30 mm/jam; ureum 66 mg/dl, kreatinin 1,3 mg/dl, albumin 2,4 g/dl, kolesterol 145 mg/dl; sel LE (-), C3 26 mg/dl, C4 6 mg/dl, ANA (+), anti ds-DNA 2459 IU/ml. Biopsi ginjal tidak dilakukan karena hepatosplenomegali. Pasien diberi diet nefritis, furosemid, antihipertensi, siklofosfamid puls 500 mg/m<sup>2</sup>LPB. Pasca pemberian siklofosfamid puls, tekanan darah terkontrol. Satu bulan kemudian, sewaktu hendak pemberian siklofosfamid puls berikut, pasien menunjukkan gejala hipertensi krisis dengan tekanan darah 180/120 mmHg yang teratasi dengan nifedipin, furosemid, kaptopril, dan suportif lainnya. Ureum dan kreatinin normal. Satu hari kemudian pasien kejang tonik, sopor, tekanan darah 140/100 mmHg, pupil anisokor, paresis nervus III kanan dan nervus VI kiri, hemiparesis kanan. Pada funduskopi tampak edema papil kanan. *CT scan* kepala memperlihatkan perdarahan intraserebral kanan, intraventrikuler, dan ventrikulomegali. Tindakan operatif tidak dapat dilakukan dan pasien meninggal. Kesimpulan: perdarahan intrakranial sebagai komplikasi nefritis lupus dapat disebabkan hipertensi atau vaskulopati/vaskulitis.

**Kata kunci:** nefritis lupus, perdarahan intrakranial, hipertensi, vaskulitis

---

### Alamat korespondensi:

Dr. Sudung O. Pardede, Sp.A(K). Divisi Nefrologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Telepon: 021-3915179. Fax.021-390 7743.

**L**upus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit imunologik yang mengenai multiorgan seperti sendi, kulit, ginjal, otak, hati, dan organ lain. Nefritis lupus merupakan bentuk LES yang berat yang melibatkan ginjal yaitu sekitar 90% dari semua pasien LES, dan keterlibatan organ ini seringkali merupakan penyebab kematian.<sup>1-4</sup> Angka kejadian LES pada anak di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 0,6 per 100.000 penduduk<sup>2</sup> dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 4,5 : 1 hingga 8 : 1.<sup>5</sup> Atlas melaporkan 41 kasus nefritis lupus dalam waktu lima tahun (1995-1999) pada 5 pusat nefrologi anak di Indonesia, angka kejadian pada anak perempuan lebih sering (perempuan : laki-laki = 9:1) dan rentang usia saat diagnosis adalah 4 -18 tahun dengan umur rerata 10 tahun.<sup>6</sup>

Manifestasi kelainan ginjal pada nefritis lupus dapat berupa hipertensi, hematuria, proteinuria, sindrom nefrotik, glomerulonefritis akut, dan gagal ginjal. Pengobatan yang agresif dengan kortikosteroid dan immunosupresan lain dapat mengurangi lesi aktif nefritis lupus dan memberikan prognosis yang lebih baik. Sebaliknya pengobatan yang terlambat akan menyebabkan prognosis yang buruk sebab dapat terjadi gagal ginjal disertai hipertensi. Kelainan susunan saraf pusat dapat berupa penurunan kesadaran, kejang, atau *stroke*, dan dapat terjadi sebagai manifestasi klinis lupus serebral.<sup>1,2,4,7</sup> Perdarahan intrakranial jarang dilaporkan dan dapat terjadi karena hipertensi<sup>1,2,5,7</sup> dan vaskulopati atau vaskulitis.<sup>8</sup> Gagal ginjal, sepsis, miokarditis, dan perdarahan otak merupakan penyebab kematian pada anak dengan nefritis lupus.<sup>1-4</sup>

Berikut ini dilaporkan satu kasus nefritis lupus dengan perdarahan intrakranial yang menyebabkan kematian.

## Kasus

Seorang anak laki-laki 14 tahun dirawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM, Jakarta dengan diagnosis nefritis lupus dan anemia hemolitik autoimun (AIHA). Pada riwayat penyakit diketahui bahwa pada umur 8 tahun (Juli 1997) pasien didiagnosis sebagai anemia hemolitik autoimun dan diterapi dengan metilprednisolon oral, transfusi *washed packed red cell*, dan terapi suportif lainnya, tetapi pengobatan tidak adekuat karena masalah biaya.

Pada umur 9 tahun (Desember 1998), berdasarkan

konsultasi dengan Divisi Alergi-Imunologi, pasien didiagnosis sebagai LES dengan hasil pemeriksaan ANA (+) 1/40, ANTI dsDNA (+) 229 IU/ml, C3:37 mg/dl, C4: 9 mg/dl sedangkan urinalisis masih dalam normal dan diterapi dengan metilprednisolon oral, tranfusi *washed packed red cell*, dan terapi suportif lainnya. Hasil pemeriksaan laboratorium ulangan 6 bulan kemudian menunjukkan anemia, sedangkan leukosit dan trombosit normal, ANA (+), anti dsDNA (+)132 IU/ml, C3: 88 mg/dl, C4: 8 mg/dl.

Pasien berobat ke poliklinik RSCM Jakarta sampai bulan November 2003 dan mendapat terapi metilprednisolon oral, transfusi *washed packed red cell*, dan terapi suportif lainnya, tetapi tidak adekuat karena keterbatasan biaya. Pada umur 14 tahun (Desember 2003), pasien bengkak dan buang air kemih kemerahan, terdapat nyeri sendi, dan mual tanpa muntah. Pasien didiagnosis sebagai nefritis lupus. Hasil urinalisis protein +3; biopsi ginjal per kutan tidak dapat dilakukan karena terdapat hepatosplenomegali. Pasien diberi diet nefritis, metilprednisolon oral, anti-hipertensi, furosemid dan kaptopril, siklofosamid puls 500 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan badan (LPB), transfusi *washed packed red cell*, dan terapi suportif lainnya. Pasca siklofosamid puls, secara klinis terdapat perbaikan, tekanan darah terkontrol dan pasien berobat jalan. Urinalisis: didapatkan protein +3, reduksi (-), bilirubin (-), leukosit 4-5/LPB, eritrosit 80-100/LPB. Pemeriksaan darah tepi perifer ditemukan hemoglobin 6,9 g/dl; hematokrit 20 vol%; leukosit 4.600/ul, hitung jenis (%): basofil 0, eosinofil 0, netrofil batang 1, netrofil segmen 76, leukosit 22, monosit 1, trombosit 294.000/ul; LED 106 mm/jam; ureum 66 mg/dl, kreatinin 1,3 mg/dl, albumin 2,4 g/dl, kolesterol 145 mg/dl; SGOT 8 mU/ml; SGPT 15 mU/ml; sel LE (-), C3 26 mg/dl, C4 6 mg/dl, ANA (+), anti ds-DNA 2459 IU/ml.

Satu bulan kemudian, sewaktu hendak diberikan siklofosamid puls kedua, pasien mengeluh nyeri kepala, tidak demam, dan terdapat krisis hipertensi (tekanan darah 180/120 mmHg). Pasien dirawat karena krisis hipertensi yang teratasi dengan terapi nifedipin, furosemid, kaptopril, dan terapi suportif lainnya. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 8,1 g/dl, leukosit 2.000/ul, trombosit 257.000/ul, Ht 26 vol.%, SGOT 9 IU/l, SGPT 10 IU/l, ureum 24 mg/dl, dan kreatinin 0,92 mg/dl. Pada urinalisis didapatkan protein 3(+), reduksi (-), bilirubin (-), leukosit 2-5/LPB, eritrosit > 50 /LPB.

Analisis gas darah memperlihatkan asidosis metabolik ringan. Pemberian siklofosamid puls ditunda karena leukopenia. Secara klinis keadaan pasien stabil dengan tekanan darah yang terkontrol. Pasien mendapat terapi furosemid, kaptopril, nifedipin, transfusi *washed packed red cell*, *fresh frozen plasma*, dan terapi suportif lainnya.

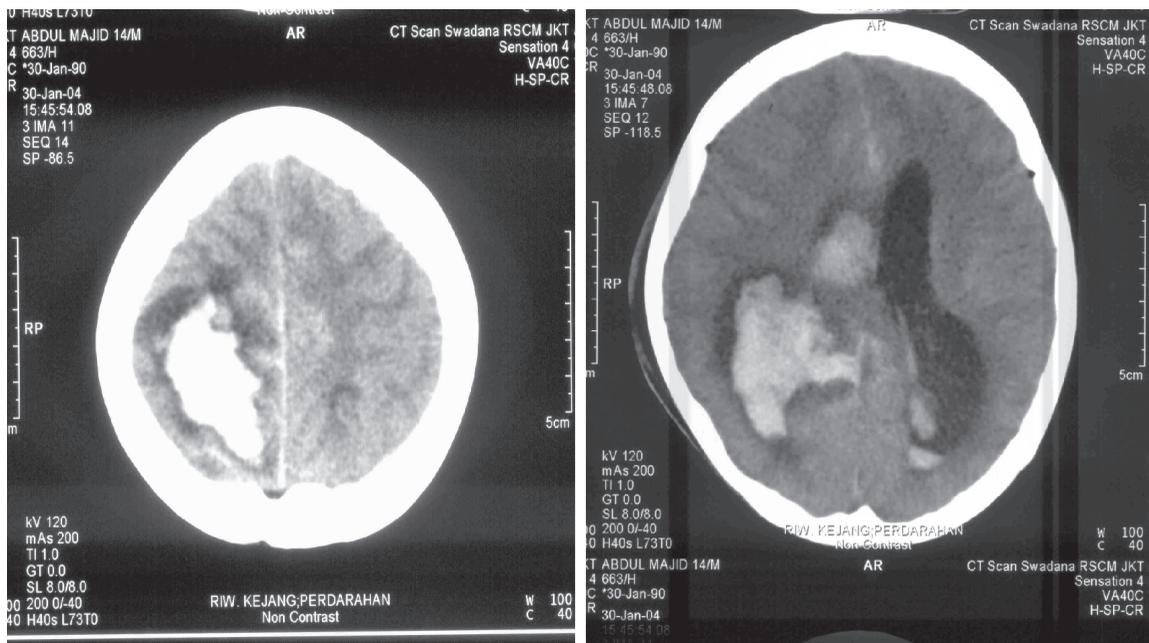
Satu hari kemudian tekanan darah meningkat yang sulit dikontrol hingga mencapai 220/140 mmHg. Pasien diterapi sesuai protokol krisis hipertensi. Sekitar 1 jam kemudian tekanan darah turun hingga 140/100 mmHg; namun dua jam kemudian terdapat kejang tonik bersifat umum selama  $\pm$  5 menit yang berhenti dengan pemberian diazepam, *post-ictal* kesadaran sopor, pupil anisokor dengan diameter pupil kiri 3 mm dan kanan 5 mm, refleks cahaya melambat, dan terdapat paresis saraf kranialis n. III kanan dan n.VI kiri serta hemiparesis kanan. Pada pemeriksaan funduskopi ditemukan edema papil kanan. Analisis gas darah menunjukkan asidosis metabolik, asidosis respiratorik, dan hipoksemia. Pasien mendapat tambahan terapi manitol 1 g/kgbb/6 jam atas anjuran Divisi Neurologi Anak.

Pada pemantauan berikutnya, keadaan pasien semakin memburuk, terdapat kejang berulang, sesak nafas, kesadaran sopor-koma, tekanan darah 130/90 mmHg, suhu 39°C. Pada *CT scan* kepala terlihat

perdarahan intraserebral kanan dan intraventrikuler, disertai ventrikulomegali. Pasien dikonsulkan ke bagian bedah saraf, dan dianjurkan untuk operasi evakuasi hematoma dan drainase eksternal. Keesokan harinya pasien meninggal tanpa sempat dilakukan operasi. (Gambar 1)

## Diskusi

Pada umumnya nefritis lupus ditemukan pada anak perempuan dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 9:1, dengan umur 4 -18 tahun dan terbanyak 10-12 tahun.<sup>2,6</sup> Pada mulanya kasus ini belum didiagnosis sebagai LES karena belum memenuhi kriteria diagnosis. Hasil pemeriksaan laboratorium kurang mendukung, di samping kasus ini seorang anak laki-laki. Diagnosis LES ditegakkan jika didapatkan  $\geq$  4 kriteria di antara 11 kriteria *American Rheumatism Association* (ARA). Sedangkan diagnosis nefritis lupus ditegakkan jika ditemukan kelainan ginjal seperti proteinuria dengan atau tanpa hematuria, hipertensi, glomerulonefritis akut, sindrom nefrotik, dan gagal ginjal.<sup>1,2,4,7</sup> Pada pasien ini, diagnosis LES ditegakkan berdasarkan kriteria ARA dengan ditemukannya beberapa gejala seperti ulserasi



Gambar 1. *CT scan* kepala: perdarahan intraserebral, intraventrikular, ventrikulomegali

di mulut, kelainan ginjal, kelainan hematologis (anemia hemolitik), kelainan imunologik yaitu peningkatan titer anti dsDNA, penurunan komplemen C<sub>3</sub> dan C<sub>4</sub>, dan antibodi antinuklear positif. Keterlibatan ginjal yang ditandai dengan gejala glomerulonefritis seperti hematuria, proteinuria, hipertensi, edema, dan penurunan fungsi ginjal, telah menunjukkan gejala nefritis lupus.

Manifestasi kelainan neurologis pada nefritis lupus sangat bervariasi, dapat berupa nyeri kepala, depresi, kejang, psikosis, korea, neuritis optik, hemiparesis/hemiplegia, paralisis nervus kranialis, *stroke*, dan koma yang ditemukan pada 20-30% kasus. Manifestasi yang berat dapat terjadi pada permulaan sakit yang kemungkinan disebabkan keterlibatan pembuluh darah kecil. Manifestasi yang mendadak dapat terjadi pada penyakit yang kronis sebagai akibat komplikasi uremia, infeksi, atau *stroke*.<sup>2,7</sup> Kelainan neurologis ini sering disebabkan oklusi vaskular akibat vasculopati, vasculitis, trombotosis atau leukoaglutinasi, serta disfungsi sel neuron yang dimediasi oleh antibodi.<sup>8</sup> Oklusi vaskular ini dapat menyebabkan perdarahan intraserebral, perdarahan subaraknoid, dan hematoma subdural.<sup>9</sup> Fenomena trombotosis yang timbul sekunder terhadap antibodi antifosfolipid mempunyai peran penting dalam kerusakan susunan saraf pusat.<sup>5</sup> Pada pemeriksaan *CT scan* atau *magnetic resonance imaging* kepala tidak ada gambaran yang patognomonik pada lupus serebral.<sup>2</sup>

Hipertensi pada LES dapat terjadi sebagai komplikasi kelainan ginjal atau sebagai efek samping steroid. Hipertensi krisis dapat menyebabkan kelainan ginjal, jantung, mata, dan otak. Kelainan pada otak dapat berupa ensefalopati hipertensif, *stroke*, atau perdarahan intrakranial. Ensefalopati hipertensif terjadi karena gangguan autoregulasi aliran dan karena spasme arteriol. Kedua proses ini berperan pada perubahan pembuluh darah otak. Autoregulasi adalah proses homeostatik normal yang mengatur peningkatan tahanan vaskular otak bila terjadi peningkatan tekanan darah sehingga kecepatan aliran darah dijaga tetap konstan sampai suatu saat daya autoregulasi ini dilampaui. Kegagalan autoregulasi otak akan menyebabkan aliran darah ke otak meningkat yang diikuti oleh pembesaran plasma dengan akibat edema dan infark jaringan otak. Bila tekanan darah terus meningkat hingga melampaui batas atas autoregulasi akan terjadi hiperperfusi, eksudasi, kompresi kapiler, dan edema jaringan otak, akhirnya terjadi perdarahan intraserebral. Tidak ada tingkat

tekanan darah yang tertentu untuk terjadinya ensefalopati atau kelainan serebral, dan ensefalopati tidak hanya ditentukan oleh derajat hipertensi, tetapi juga oleh kecepatan peningkatan tekanan darah. Meskipun jarang, *stroke* hemoragik dan trombotik dapat terjadi pada anak dengan hipertensi. Manifestasi kelainan neurologis yang terjadi bergantung pada daerah otak yang terkena.<sup>10,11</sup>

Pada LES, perdarahan intrakranial sangat jarang ditemukan dan dapat disebabkan kerusakan vaskular otak akibat iskemik serebral. Perdarahan dapat menyeluruh atau terbatas pada daerah tertentu.<sup>9</sup> Risiko perdarahan intrakranial akan meningkat dengan adanya kerusakan dinding pembuluh darah yang dapat diinduksi oleh hipertensi, trombotosis, dan kortikosteroid.<sup>12</sup> Perdarahan intrakranial dapat juga disebabkan oleh keadaan lain seperti hipertensi yang tidak terkontrol, akibat pemberian obat antara lain kombinasi warfarin dan aspirin, interaksi obat azatioprin dan warfarin, dan pemberian antikoagulan oral dan metilprednisolon.<sup>13</sup>

Pada pasien ini, perdarahan intrakranial dideteksi dengan pemeriksaan *CT scan* kepala. Penyebab perdarahan intrakranial kemungkinan karena hipertensi krisis atau cepatnya peningkatan tekanan darah, sebab tekanan darah pernah mencapai 220/140 mmHg dalam waktu singkat yang dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah otak sehingga menyebabkan perdarahan intraserebral dan intraventrikular. Selain hipertensi, perdarahan intrakranial masih mungkin disebabkan vasculopati atau vasculitis sebagai komplikasi lupus serebral. Kemungkinan pemberian obat atau interaksi obat sebagai penyebab perdarahan intrakranial dapat disingkirkan karena pasien ini tidak mendapat obat antikoagulan, warfarin, aspirin, atau azatioprin.

Pengobatan LES umumnya dilakukan dengan pemberian kortikosteroid, sitostatik, dan terapi suportif. Dengan pengobatan seperti ini, mortalitas nefritis lupus semakin berkurang. Kortikosteroid dianggap sebagai obat terbaik untuk nefritis lupus dan dapat diberikan per oral atau dengan cara puls intravena. Pada nefritis lupus dengan gambaran patologi anatomi ginjal yang minor dan manifestasi klinis yang ringan, biasanya tidak diberikan kortikosteroid.

Sitostatik biasanya diberikan jika hasil pengobatan dengan kortikosteroid tidak memuaskan, terdapat efek samping steroid, atau pada nefritis lupus.<sup>3,4,14</sup> Sitostatik yang sering digunakan pada pengobatan nefritis lupus

adalah siklofosamid yang dapat diberikan per oral dan secara intravena dosis tinggi atau puls.<sup>1,2,4,7</sup> Pemberian siklofosamid puls pada nefritis lupus telah dilakukan oleh beberapa peneliti dengan hasil yang baik.<sup>2,14,15</sup> Lehman dkk.<sup>14</sup> (1989) mengobati 16 pasien nefritis lupus dengan siklofosamid puls yang diberikan setiap bulan dan dilanjutkan dengan pemberian setiap 3 bulan. Setelah satu tahun, terdapat perbaikan bermakna secara klinis dan laboratoris. Ekskresi protein menurun, kadar komplemen meningkat, dan klirens kreatinin meningkat. Valeri dkk.<sup>15</sup> (1994) melaporkan peningkatan klirens kreatinin pada nefritis lupus dengan pemberian siklofosamid puls setelah 6 bulan pengobatan, dan setelah 12 bulan manifestasi klinis sindrom nefrotik mengalami remisi. Gejala ekstrarenal pun hilang dalam waktu 3 bulan.

Biopsi ginjal diperlukan untuk mengetahui gambaran patologi anatomi ginjal untuk menentukan klasifikasi nefritis lupus yang penting untuk terapi dan menentukan prognosis.<sup>1-4</sup> Sayangnya, pada pasien ini tidak dapat dilakukan biopsi ginjal per kutan karena adanya hepatosplenomegali. Meskipun tidak dilakukan biopsi ginjal, secara klinis pasien ini merupakan kasus yang berat yang memerlukan terapi yang lebih agresif. Sejak didiagnosis, pasien sudah mendapat kortikosteroid tetapi tidak memberikan hasil sesuai dengan yang diharapkan. Pasien ini mendapat pengobatan siklofosamid puls karena tidak responsif dengan steroid jangka lama dan merupakan nefritis lupus yang berat. Dengan pemberian siklofosamid puls, tampak penurunan kadar kreatinin dan ureum menjadi normal.

Kematian pada nefritis lupus umumnya disebabkan oleh gagal ginjal, sepsis, dan kelainan susunan saraf pusat.<sup>1-4</sup> Alatas H<sup>6</sup> (2001) melaporkan 1 di antara 41 anak dengan nefritis lupus meninggal karena perdarahan serebral. Agarwal dkk,<sup>13</sup> (2003) melaporkan seorang perempuan berumur 17 tahun dengan LES mengalami perdarahan intrakranial. Pada kasus ini, kematian disebabkan oleh kelainan susunan saraf pusat berupa perdarahan intrakranial.

## Kesimpulan

Perdarahan intrakranial sebagai komplikasi nefritis lupus dapat terjadi karena pecahnya pembuluh darah otak akibat hipertensi krisis atau karena vaskulopati/vaskulitis.

## Daftar pustaka

1. Cameron JS. Nephritis of systemic lupus erythematosus. Dalam: Edelman CM, Bernstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis LB, penyunting, *Pediatric kidney disease*, edisi ke-2, Little, Brown and Co, Boston, 1992. h. 1407-65.
2. Lehmann TJA, Mouradian JA. Systemic lupus erythematosus. Dalam: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting, *Pediatric nephrology*, edisi ke-4, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999. h. 793-810.
3. Alatas H. Nefritis lupus. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO penyunting. *Buku ajar nefrologi anak*, edisi ke-2, Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta, 2002. h.366-80.
4. Webb NJA, Brogan PA, Baildam EM. Renal manifestation of systemic disorders. Dalam: Webb NJA, Postlethwaite RJ, *Clinical paediatric nephrology*, edisi ke-3, Oxford University Press, New York, 2003. h. 381-403.
5. Niaudet P, Salomon R. Systemic lupus erythematosus. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, penyunting, *Pediatric nephrology*, edisi ke-5, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004. h. 865-86.
6. Alatas H. Nefritis lupus pada anak. Naskah lengkap Sinas Nefrologi Anak VIII dan Sinas Kardiologi Anak V. Ikatan Dokter Anak Indonesia, Palembang 23-24 Juni 2001. h.1-12.
7. Makker SP. Systemic lupus erythematosus nephritis. Dalam: Kher KK, Makker SP, penyunting, *Clinical pediatric nephrology*, edisi ke-1, McGraw-Hill, Inc, New York, 1992. h.233-44.
8. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus. Emerging concept: Part1: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-50.
9. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619-30
10. Alatas H. Ensefalopati hipertensif. Dalam: Puspongoro HD, Passat J. Naskah lengkap pendidikan tambahan berkala Ilmu Kesehatan Anak ke XVIII: Kedaruratan saraf anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta 27-28 Januari 1989. h. 109-18.
11. Dillon MJ, Hypertension. Dalam: Postlethwaite RJ, *Clinical paediatric nephrology*, edisi ke-2, Butterworth Heinemann, Oxford, 1994. h. 175-95.

12. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:605-18
13. Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, D'Cruz S. Intracranial bleed in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid antibody syndrome after oral anticoagulant therapy. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:84-6.
14. Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, McCurdy DK, Emery HM, Magilavy DB, Kovalesky A. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989;114:1055-60.
15. Valeri A, Radhakrisnan J, Eres D, D'Aganti V, Kopelman R, Pernis A, dkk. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.