



Case Report

Immunoassay interference: **Studi kasus Nefritis Lupus kelas IV, Sindroma Mielodisplasia dan Neuropsikiatrilupus**

Like Rahayu Nindhita¹, Dian Widyaningrum²

¹Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.610>

Diajukan: 31 Januari 2019
Diterima: 25 Februari 2019

Afiliasi Penulis:
KSM Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:
Like Rahayu Nindhita
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
nindhitalike@gmail.com

Latar belakang : *Systemic Lupus Erythematosus* adalah penyakit kronik inflamatif autoimun dengan manifestasi multiorgan. Pemeriksaan *bone marrow punction* mengkonfirmasi gangguan hematologi. *Immunoassay* ANA, anti-dsDNA dan anti Sm mengkonfirmasi imunopatogenesis. Tujuan studi kasus ini adalah untuk menganalisis aspek laboratorium dalam diagnosis dan tatalaksana nefritis Lupus kelas IV dan neuropsikiatri lupus dengan Sindroma Mielodisplasia.

Kasus : Seorang wanita 35 tahun mengeluh lemas. Pemeriksaan fisik : hipertensi, konjungtiva palbebra pucat, ulkus dimulut, echimosis dikulit, *pleural friction rub* paru kanan, edema *pitting* ekstremitas. Pemeriksaan laboratorium : peningkatan LDH, hiperlipidemia, hipofibrinogenemia, peningkatan D-dimer, proteinuria, hematuria dan silinderuria. Pemeriksaan ANA dan Sel LE positif. Pansitopenia darah tepi dikonfirmasi pemeriksaan BMP didapatkan gambaran MDS. Pasien mengalami kejang, dikonfirmasi MSCT kepala terdapat infark serebri multipel. Anti ds-DNA positif moderate, C3/C4 rendah namun anti Sm negatif.

Simpulan : Berdasarkan data klinis dan laboratoris pasien ini didiagnosis SLE derajat berat, nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus. Anti Sm negatif kemungkinan disebabkan fenomena "*cross reactivity*" atau "*Hook Effect*" sehingga menyebabkan interferensi hasil negatif palsu. Anti Sm negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosis SLE

Kata kunci : *Systemic Lupus Erythematosus*, ANA, Anti Ds-DNA

Immunoassay Interference: A case study with grade IV Lupus Nephritis, Myelodysplasia syndrome and Neuropsikiatrilupus

Abstract

Introduction : Systemic Lupus Erythematosus is a chronic disease inflamatif multiorgan autoimmune manifestations. Examination of bone marrow punction can confirm hematologic disorders. Immunoassay ANA, anti-dsDNA and anti-Sm confirm immunopathogenesis. The purpose of this case study is to know the laboratory aspect on diagnosis and treatment of grade IV Lupus Nephritis and Neuropsikiatry with Myelodisplasia Syndrome.

Case : A 35 years old woman complained of suffocation. Physical examination: hypertension, palbebra conjunctival pallor, mouth ulcers, skin echimosis, pleural friction rub right lung, extremity pitting edema. Laboratory tests: increased LDH, hyperlipidemia, hypofibrinogenemia, increase in D-dimer, proteinuria, hematuria and silinderuria. Examination of ANA and LE cells positive. Peripheral blood pancytopenia confirmed by BMP, it shows MDS. Seizure, confirmed by head MSCT, there are multiple cerebral infarction. Anti ds-DNA positive moderate, C3 / C4 low but negative anti-Sm.

Conclusion : Based on data from clinical and laboratory patient is diagnosed SLE severity, class IV lupus nephritis, myelodysplasia syndrome and neuropsikiatrilupus. Anti-Sm negative likely due to the phenomenon of "cross reactivity" or "Hook Effect" causing interference false negative results. Anti-Sm negative can not rule out the diagnosis of SLE

Keywords : systemic lupus erythematosus, ANA, anti ds-DNA

PENDAHULUAN

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) adalah penyakit kronik inflamatif autoimun yang etiologinya diduga multifaktorial,^{1-3,4-7} bermanifestasi klinis multiorgan.⁴⁻⁷ Sekitar 50-70% pasien SLE mengalami gangguan ginjal, dari proteinuria asimtomatik berkembang menjadi glomerulonefritis progresif dan gagal ginjal. Manifestasi sistem saraf pusat (SSP) terjadi pada sekitar 20% pasien SLE biasanya disebabkan oleh vaskulitis serebral atau kerusakan saraf berupa psikosis, stroke, kejang, myelitis yang dapat memperburuk prognosis SLE.⁸⁻¹⁶

Manifestasi hematologi yang biasa terjadi pada 50% penderita SLE adalah anemia, leukopenia, trombositopenia diduga akibat proses imun menyebabkan displasia sumsum tulang, dan distorsi bangunan sumsum tulang.¹⁷⁻²¹ Terapi kortikosteroid dosis tinggi pasien SLE berisiko memperberat sitopenia dan memungkingkan terjadinya sindroma mielodisplasia.^{17,18} Pemeriksaan *bone marrow punction* (BMP) dapat menentukan tingkat keparahan SLE dan mengkonfirmasi manifestasi kelainan hematologi.^{17,18} ANA tes merupakan skrining efektif pasien dengan gambaran klinis SLE. Pasien dengan ANA positif perlu dilakukan pemeriksaan jenis autoantibodi yang lebih spesifik seperti Anti-dsDNA dan AntiSm selain pemeriksaan rutin lainnya dimana seluruhnya memerlukan ketelitian.^{8,11,12,20,21} Tujuan studi kasus ini adalah untuk menganalisis aspek laboratorium dalam diagnosis dan tatalaksana nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus.

KASUS

Seorang wanita 35 tahun rujukan RSUD Batang, datang ke RSUP Dr. Kariadi (RSDK), 16 November 2015 dengan

keluhan utama lemas. Empat hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS), mengalami menstruasi (sehari 2-3 kali ganti pembalut). Hasil pemeriksaan laboratorium rawat inap di RSUD didapatkan penurunan total protein, hipoalbumin ringan (TP = 4,7 gr/dl, Alb = 3,2 gr/dl) dan trombositopenia (Hitung jumlah Trombosit = 0* pada 3 kali pemeriksaan hematology analyzer, dan 6.10³/mmk pada pemeriksaan manual metode *Barbara Brown*). Pasien didiagnosis sebagai Idiopatik Trombositopenia Purpura (ITP) kemudian ditransfusi 6 kantong trombosit. Pasien tidak sedang hamil (dibuktikan dengan HCG test = neg /-). Satu hari SMRS timbul bintik merah di kulit tangan dan kaki. Kelopak mata, tangan dan kaki pasien membengkak, sariawan, liur kemerahan, BAK kemerahan, BAB hitam kemudian pasien dirujuk ke RSDK.

Pasien tidak memiliki riwayat keguguran, sakit paru, hipertensi, sakit kencing manis, transfusi darah, minum jamu-jamuan ataupun alkohol. Keluarga tidak ada yang sakit seperti ini. Pasien bekerja sebagai buruh cuci sebelum sakit.

Pemeriksaan fisik pasien di IGD menunjukkan keadaan umum lemah, kesadaran komposmentis, berat badan 55 kg, tinggi badan 155 cm, tekanan darah 130/80 mmHg, denyut nadi 88 kali/menit, laju napas 20 kali/menit, suhu tubuh (*axiller*) 36,8°C. Pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva palbebra pucat, ulkus mulut (*oral ulcer*), ruam *echimosis* bentuk plak dan *ptechiae* dikulit, serta didapatkan perkusi redup, penurunan suara dasar vesikuler dan *pleural friction rub* mulai dari sela iga kelima ke bawah. Edema *pitting* ekstremitas superior dan inferior. Pemeriksaan index ARA di IGD didapatkan score 4 dari 11 kriteria mendukung diagnosis SLE.

Selama perawatan, pasien mengalami demam, perdarahan gusi, echimosis dan vaskulitis ekstremitas



Gambar 1. Keadaan umum saat masuk IGD RSDK

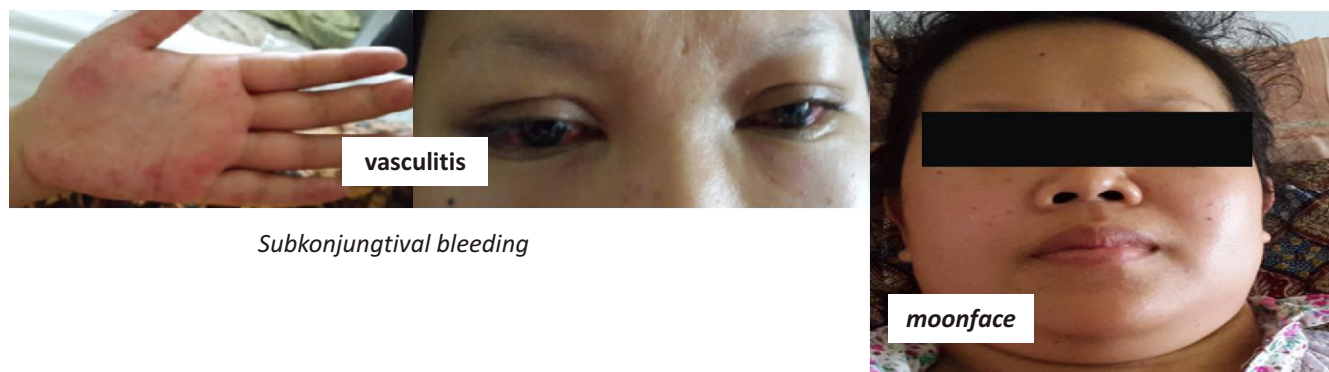
TABEL 1

Kriteria American College of Rheumatology (ACR) atau American of Rheumatism Ascossiation (ARA)¹

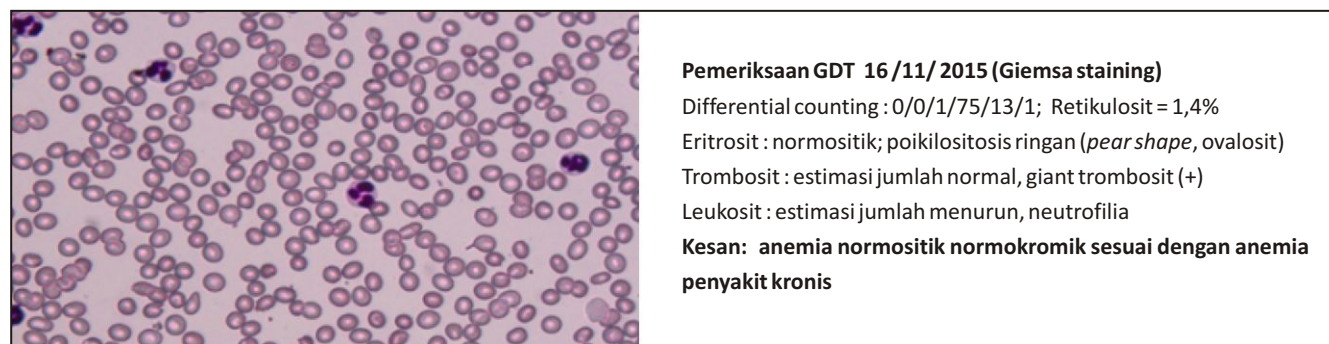
Kriteria	Pemeriksaan Pasien	Batasan
Ruam malar	positif	Eritema menetap, rata atau menonjol, di daerah malar, atau cenderung tidak melibatkan lipit nasolabial
Ruam diskoid	negatif	Plak eritema menonjol dengan keratotic dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofi
Fotosensitifitas	negatif	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa
Ulkus mulut	positif	Ulkus mulut atau orofaring umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa
Arthritis	negatif	Arthritis non erosive yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi
Serositis	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Riwayat nyeri <i>pleuritic</i> atau <i>pleuric friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium
– Pleuritis		
– Pericarditis		
Gangguan renal	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria menetap >0,5 gram per hari atau > 3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif, atau b. Silinder seluler: dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran
Gangguan neurologi	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejang, bukan disebabkan obat-obatan atau gangguan metabolic (uremia, ketoasidosis, atau ketidak seimbangan elektrolit), atau b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh atau gangguan metabolic (uremia, ketoasidosis, atau ketidak seimbangan elektrolit)
Gangguan hematologik	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolitik dengan retikulosis b. Leukopenia <4000/mm³ pada dua kali pemeriksaan /> c. Limfopenia <1500/mm³ pada dua kali pemeriksaan /> d. Trombositopenia <100.000/mm³ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologik	positif	<ul style="list-style-type: none"> a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native</i> DNA dengan titer yang abnormal atau b. Anti-Sm : terdapatnya antibodi terhadap <i>antigen nuclear</i> Sm

Kriteria	Pemeriksaan Pasien	Batasan
Antibodi antinuclear positif (ANA)	positif	<p>c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM 2) Tes Lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) Hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi. <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi <i>treponema</i> <p>Titer abnormal antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus diinduksi obat</p>

Keterangan : ■ pemeriksaan awal masuk; ■ perkembangan selama rawat RSDK



Gambar 2. Kondisi pasien pada minggu ke-3 perawatan



Gambar 3. Pemeriksaan GDT hari pertama perawatan

superior. *Funduscopy* menunjukkan *papil edema* dan perdarahan retina akibat hipertensi (Tekanan darah = 230/110mmHg). Diagnosis ahli saraf, munculnya infark cerebri dapat mengakibatkan kejang (perawatan minggu ke-3 (MSCT kepala, gambar 8)). Pemeriksaan fisik lanjutan didapatkan *moon face*, *pleural friction rub*, ronchi basah halus dan penurunan suara dasar vesikuler paru

kanan (rontgen thorax, gambar 7), edema pitting bertambah berat dan hematuria (gambar 4).

Pemeriksaan laboratorium awal perawatan didapatkan kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit menurun (tabel 2). Gambaran darah tepi didapatkan Anemia normositik normokromik (gambar 3), ditemukan sel LE positif (gambar 4B) dikonfirmasi

TABEL 2
Tabulasi Pemeriksaan Laboratorium selama perawatan RSDK

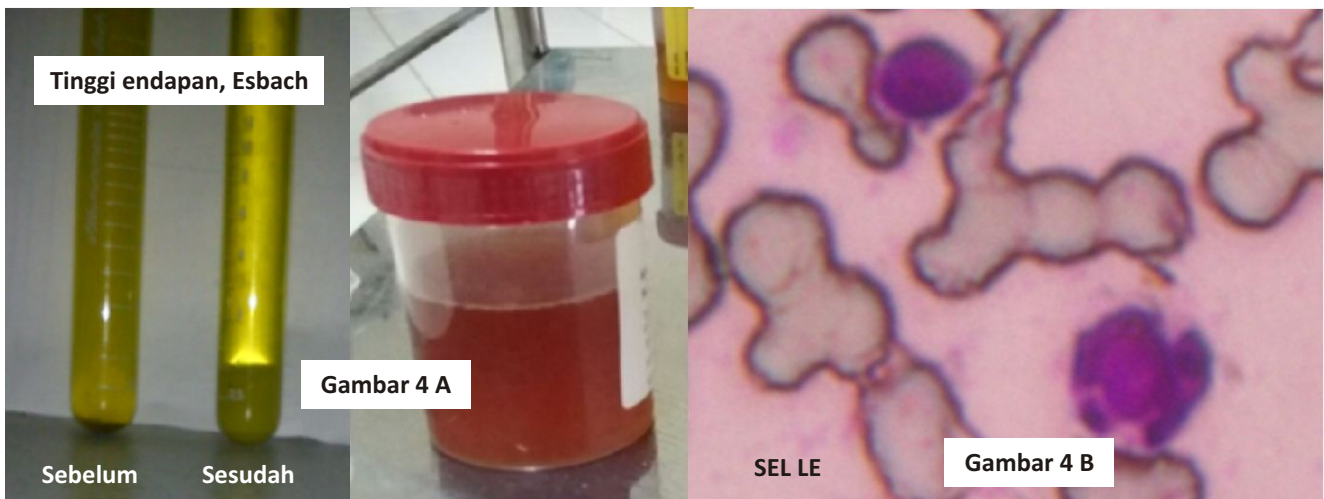
Hematologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	9,16		7,83	7,53	gr%	12,00 – 15,00
Hematokrit	26,6		22,9	21,3	%	35,0 – 47,0
Eritrosit	2,96		2,56	2,36	Juta/mmk	3.90 – 5.60
MCH	30,9		30,6	31,9	Pg	27,00 – 32,00
MCV	90,0		89,3	90,3	fL	76,00 – 98,00
MCHC	34,4		34,2	35,3	gr/dL	29,00 – 36,00
Leukosit	3,270		4,39	3,25	ribu/mmk	4,00 – 11,00
Trombosit	10,2		4,19	1	ribu/mmk	150,0 – 400,0
MPV	12,2		14	15,8	fL	4,00 – 11,00
Kimia Klinik	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
GDS	118				mg/dl	80 – 160
LDH	540				U/L	120 – 246
Ureum	58 (16/11/15)		97 (04/12/15)	111 (11/12/15)	mg/dL	15 – 39
Kreatinin	1,5 (16/11/15)		1,8 (04/12/15)	2,9 (11/12/15)	mg/dL	0,6 – 1,3
Cholesterol total	229 (20/11/15)	234 (25/11/15)	242 (1/12/15)		mg/dL	<200
Trigliserida	170 (20/11/15)	285 (25/11/15)	232 (1/12/15)		mg/dL	<150
SGOT		32			U/L	0 – 35
SGPT		36			U/L	0 – 35
Natrium	144			147	mmol/L	136 – 145
Kalium	4,1			3,9	mmol/L	3,5 – 5,1
Chlorida	116			108	mmol/L	98 – 107
Albumin	3 (23/11/15)		2,9 (29/11/15)	35,3	g/dl	3,4 – 5,0
Magnesium	0,88				mmol/dL	0,74 – 0,99
Calcium		1,99 (25/11/15)	1,9 (4/12/15)		mmol/dL	2,12 – 2,52
Asam urat			8 (8/12/15)	7 (17/12/15)	mg/dl	2,6 – 6,0
Imuno Serologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
ANA test	60,8 (17/11/15)				Unit	Neg = <20 Equivocal = 20–60 Pos = >60
Anti DS-DNA	148 (19/11/15)				IU/ml	negative < 92,6; borderline 92,6–138,9; moderate positive 138,9–370; strong positive >370,4)

Imuno Serologi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
C3				9 (11/12/15)	mg/dl	15 – 39
C4				67 (11/12/15)	mg/dl	0,6 – 1,3
Anti- Sm				8 (Neg) 16/12/15	AU/L	<200

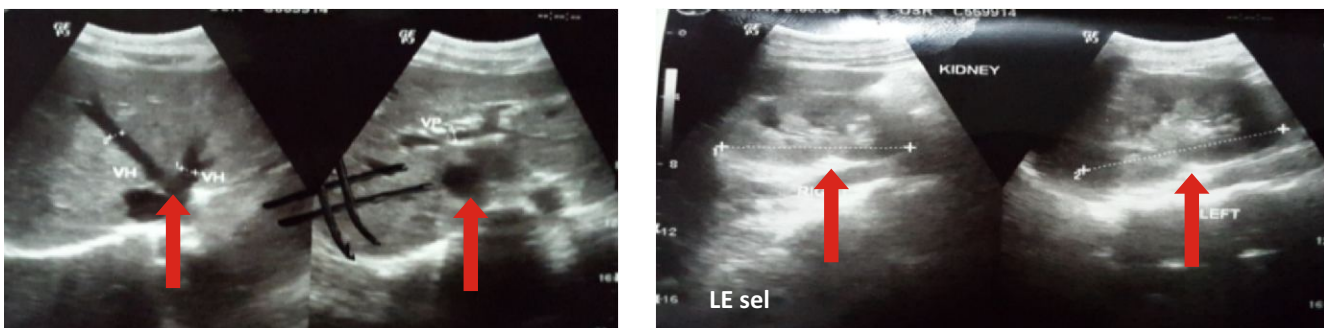
Koagulasi	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
PPT	11,1				Detik	9,4 – 11,3
PPT kontrol	11,6				Detik	
PTTK	29,2				Detik	23,4 – 36,8
PTTK kontrol	32,9				Detik	
D-dimer kuantitatif		970 (25/11/15)			mg/dl	0 – 500
Titer fibrinogen		103,5 (25/11/15)			mg/dl	180 – 350
LE sel tes	Pos (+) 23/11/15					

Urinalisis	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Warna	Kuning	Merah	Orange	Orange		
Kejernihan	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh		
pH	6,5	9	8	8		4,8 – 7,4
Berat jenis	1,020	1,020	1,015	1,015		1,003 – 1,025
Protein	>300	500	500	500	mg/dl	neg
Reduksi	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Urobilinogen	1	1	1	1	mg/dl	neg
Bilirubin	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Aseton	neg	neg	neg	neg	mg/dl	neg
Nitrit	neg	neg	neg	neg		neg
Leukosit esterase	75	500	100	100	µL	
Blood	250	250	250	250	µL	
Epitel	5–7	20–30	30–40	30–40	LPK	0,0 – 40,0
Epitel tubulus	0–2, OFB (+)	0–1	0	0	LPB	0,0 – 6,0
Leukosit	0–1	15–20	10–12	10–12	LPB	0,0 – 20,0
Eritrosit	>100	Penuh merata	Penuh merata	>100	LPB	0,0 – 25,0
Kristal	0,0	0,0	0,0	0,0	LPK	0,0 – 10,0
Sil. Granula kasar	0–2	0–2	0–1	0–1	LPK	Neg
Sil. Granula halus	0–1	0–1	0–1	0–1	LPK	Neg
Sil. Hialin	0–1	0–1	1–2	1–2	LPK	Neg
Sil. Epitel	Neg	Neg	Neg	Neg	LPK	Neg
Sil. Eritrosit	Neg	Neg	Neg	Neg	LPK	Neg

Urinalisis	Minggu I	Minggu II	Minggu III	Minggu IV	Satuan	Nilai Rujukan
Sil. Leukosit	0-1	0-1	0-1	0-1	LPK	Neg
Benang mukus	POS	POS	POS	POS	LPK	Neg
Yeast cell	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg
Bakteri	373,4 (+)	327,9 (+)	429,6 (+)	2229,2 (++)		Neg
Sperma	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg
Kepekatan	19,3	18,7	13,6	14,3	mS/cm	Neg
Esbach	1 (1300cc/24j) 18/11/15	1 (1200cc/24j) 20/11/15	2 (1500cc/24j) 25/11/15	1 (1600cc/24j) 10/12/15	gr/L	Neg
COOMB TEST				Neg		
Kultur urine 14/12/2015	Neg			Neg		Neg
Kultur darah 14/12/15	Neg			Neg		Neg



Gambar 4. A. Pemeriksaan protein kuantitatif Esbach (20/11/15);
B. Pemeriksaan LE Sel positif (+) (23/11/15)



Pemeriksaan Radiologi USG abdomen (26 November 2015)

Gambar 5. Pelebaran vena porta gambaran **ascites** (kiri);
Peningkatan **ekogenitas korteks kedua ginjal** (sesuai klasifikasi Brenbridge1) – gambaran proses kronis (kanan)

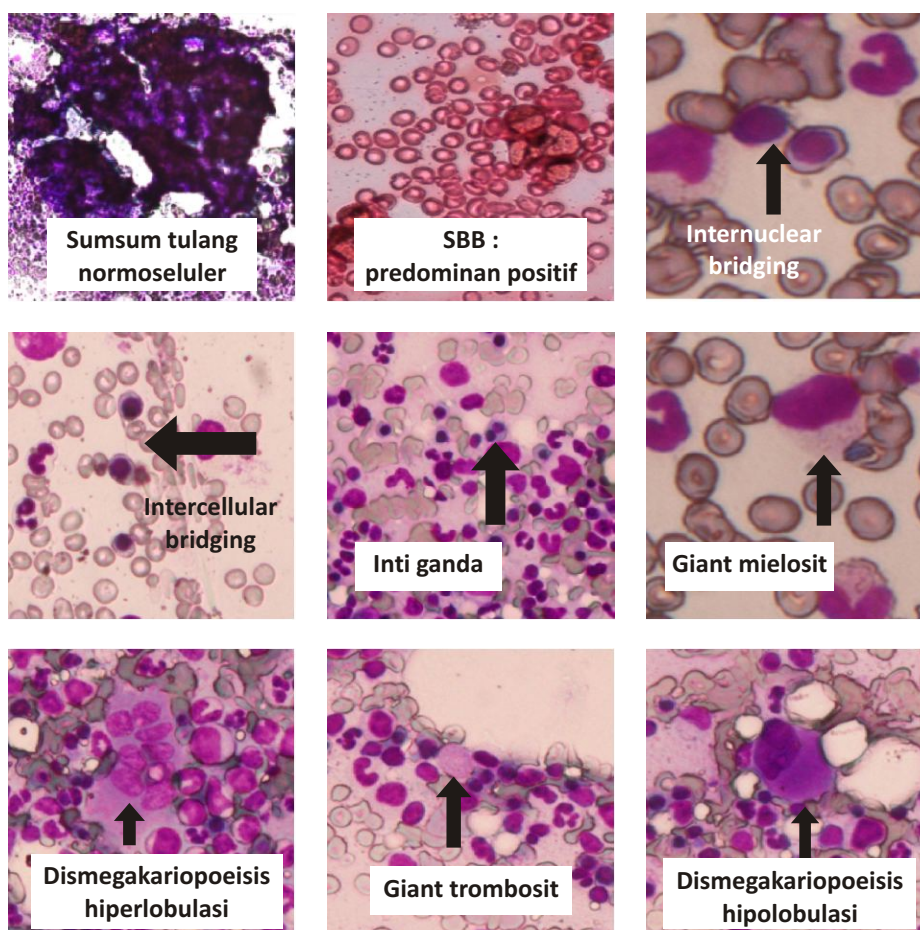
Pemeriksaan Bone Marrow Punction (BMP) (24 November 2015)

Resume pembacaan preparat BMP :

Megakariosit tampak, maturasi dismegakariopoeisis (hipolobulasi dan hiperlobulasi), trombosit menurun (giant trombosit). Eritropoeisis aktifitas meningkat, maturase diseritropoeisis (inti ganda,interseluler bridging, internuclearbridging). Granulopoeisis aktifitas normal, maturasi disgranulopoeisis (giant mielosit, giant metamielosit), disperse neutrofilik. Rasio M : E = 2,1 : 1
Mieloblas 2%, Limfoblas 2%, Limfosit 12%, Sel Plasma 1%

Kesimpulan :

Selularitas sumsum tulang normoseluler
Tanda displasia trilineage, eritroid hiperplasia ringan
Terdapat blas (mieloblas 2%, limfoblas 2%)
Kesan : mendukung diagnosis klinis **Myelodysplasia Syndrome** (MDS) dengan RCMD (**Refractory Cytopenia With Multilineage Dysplasia**)



Gambar 6. Gambaran **displasia trilineage** (diseritropoeisis, disgranulopoeisis, dismegakariopoeisis) sesuai diagnosis **Myelodysplasia Syndrome** (May Grunwald–Giemsa)

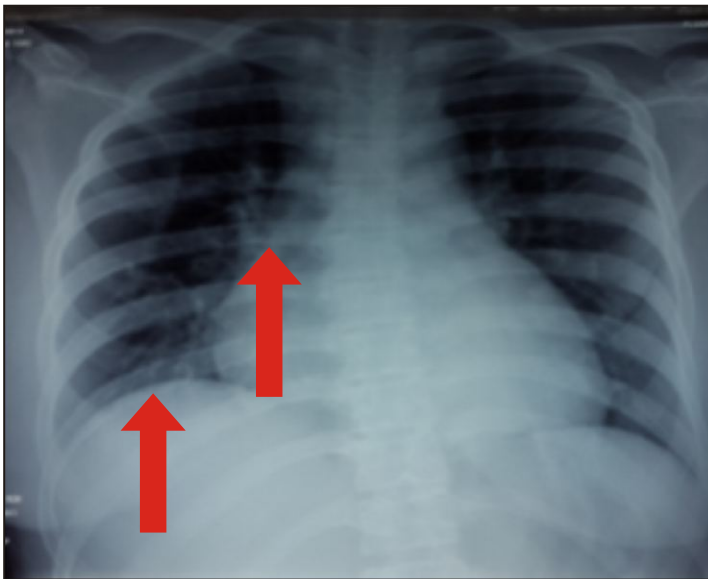
pemeriksaan BMP didapatkan gambaran Sindroma Mielodisplasia (gambar 6). Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan hiperlipidemia, hiperpurisemia, peningkatan ureum dan kreatinin serum disertai hematuria dan proteinuria (tabel 2, gambar 4A, konfirmasi USG abdomen (gambar 5)). Kadar LDH meningkat, tes ANA positif (+), anti ds-DNA moderate

positive namun Anti Sm negatif (-) di perawatan minggu ke-4. Terapi awal pasien ini menggunakan kortikosteroid dosis sedang (75mg/8jam), setelah 2 minggu respon pengobatan tidak memuaskan (hemoglobin <11gr/dL, trombosit <10,103/ μ L) kemudian diganti puls dose (500mg/12jam). Pemberian siklofosamid 50mg/12jam awal perawatan ditingkatkan menjadi 75mg/8jam

Pemeriksaan Analisis Gas Darah (12 Desember 2015)

TABEL 3
Pemeriksaan Analisis Gas Darah (pada saat kejang)

Parameter	Nilai	Satuan	Nilai Rujukan
Temperatur	37,8	°C	
FiO2	32	%	
pH	7,49		7,35 – 7,45
pCO2	33	mmHg	35 – 45
pO2	123	mmHg	123
HCO3	25,1	mmol/L	18 – 23
TCO2	26,1	mmol/L	
BE (B)	2,1	mmol/L	-2 – 3
SO2c	99	%	95 – 100
BE (B)	64	mmHg	
SO2c	0,5		

**Kesan :**

Infiltrate pada lapangan tengah dan bawah paru kanan, sudut costophrenicus kanan tumpul, suspect efusi pleura kanan

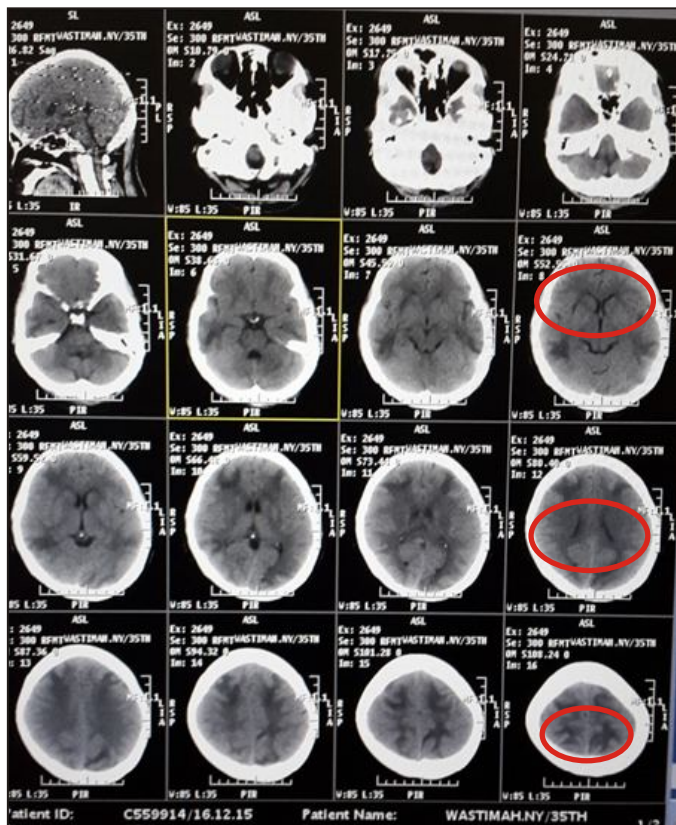
Gambar 7. Pemeriksaan rontgen thorax: 16 Desember 2015 : Posisi AP – semi erect

intravena, ditambah kapsul immunosupresif Azatioprine 50 mg/12jam (protokol EULAR). Diberikan transfusi *Packed Red Cell* (PRC) 8 kantong dan *Thrombocyte concentrate* (TC) 16 kantong namun karena respon kurang memuaskan maka diberikan *tromboapheresis* 300cc karena perjalanan sitopenia yang progresif.

Berdasarkan data klinis dan laboratoris, dapat ditegakkan diagnosis klinis **SLE derajat berat** dengan manifestasi **nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia (MDS), dan neuropsikiatri lupus.**

DISKUSI

SLE merupakan penyakit autoimun predominan pada perempuan usia produktif.²²⁻²⁴ Diagnosis SLE kasus ini ditegakkan berdasarkan scoring ARA secara klinis dan laboratoris didapatkan scoring awal 4 dari 11 kriteria berupa ruam *petechiae/echimosis*, *oral ulcer*, *pleural friction rub*, edema *pitting* dan pansitopenia (konfirmasi pemeriksaan GDT anemia normositik normokromik khas penyakit kronis). Hal ini sesuai rekomendasi



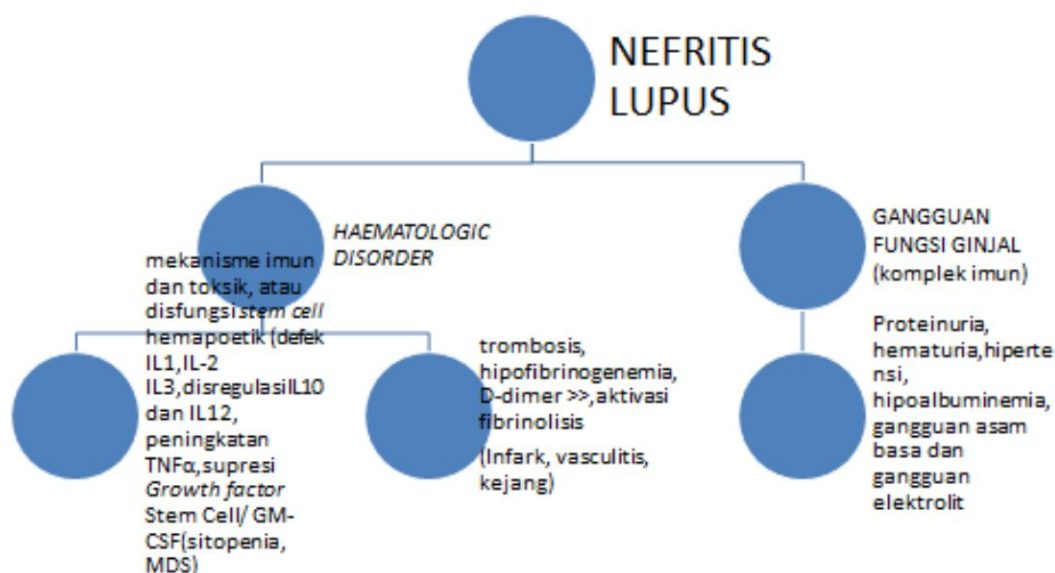
- Kesan :**
- Gambaran infark multiple pada lobus frontalis kanan kiri, lobus temporal kanan, lobus occipital kanan kiri dan capsula eksterna kanan
 - Tidak tampak perdarahan intracerebral
 - Tak tampak peningkatan tekanan intra kranial

Gambar 8. Pemeriksaan MSCT Kepala 16 Desember 2015

ALUR PERJALANAN PENYAKIT



IMUNOPATOGENESIS NEFRITIS LUPUS PADA PASIEN INI



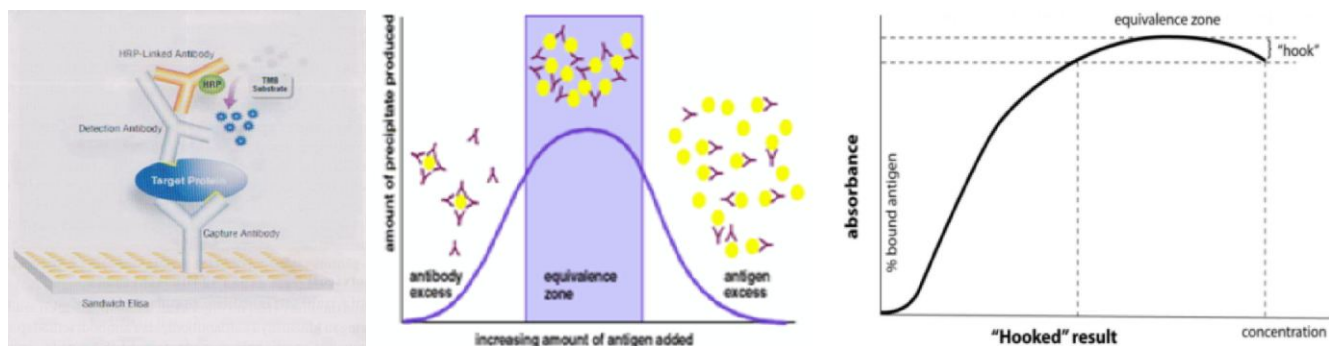
TABEL 4
Klasifikasi Nefritis Lupus menurut WHO^{1,26,27}

Kelas	Pola	Gambaran klinis						
		Tempat deposit kompleks imun	Sedimen	Proteinuria (>24 jam)	Kreatinin serum	Tekanan darah	anti ds DNA	C3/C4
I	normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	normal	normal	neg	normal
II	mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/ tidak ada	200–500 mg	normal	normal	neg	normal
III	Fokal dan segmental proliferasif	Mesangial, subendotelial ± subepitelial	Eritrosit leukosit	500–3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	positif	menurun
IV	Difus proliferasif	Mesangial, subendotelial ± subepitelial	Eritrosit leukosit silinder	1000 – 3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	menurun
V	Membranous	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai titer sedang	normal

Perhimpunan Ahli Reumatik Indonesia bahwa jika terdapat 4 atau lebih dari 11 kriteria ARA, diagnosis SLE memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Pada minggu I perawatan ANA test positif (+). Tes ANA merupakan skrining yang sensitif, namun nonspesifik SLE, ANA (-) kemungkinan bukan SLE. Pemeriksaan Anti ds-DNA (+) menunjang diagnosis SLE (spesifisitas hampir 100%), Anti dsDNA (-) tidak dapat menyingkirkan diagnosis SLE.^{1,4-7} Sel LE positif (+) pada

GDT mengkonfirmasi diagnosis SLE, sel LE pertama kali ditemukan oleh Hargraves, adalah sel netrofil normal yang memfagosit materi inti neutrofil rusak, dapat ditemukan pada sediaan apus darah tepi, sediaan apus cairan pleura, pericardial, sendi dan serebrospinal.¹

Perjalanan penyakit selanjutnya terjadi hipertensi (230/110 mmHg), proteinuria, hematuria dan silinderuria (pemeriksaan Esbach : protein>1gr/L 24 jam, leukosituria >10/LPB, eritrosit: >100/LPB, silinder



Gambar 8. Hook Phenomena pada metode immunoassay sandiwich elisa

granula(+)). Sesuai laporan kasus sebelumnya sekitar 60% pasien SLE mengalami komplikasi ginjal, dengan gejala nefritis lupus proteinuria, hematuria, hipertensi dan penurunan fungsi ginjal (dikonfirmasi adanya gangguan asam basa tubuh, hipernatremia dan hiperchloremia didukung hasil USG abdomen : gambaran proses kronis kedua ginjal).^{24,25} Hipertensi dapat disebabkan efek samping terapi kortikosteroid.¹ Terbentuknya deposit kompleks imun pada mesangium dan subendotel membran basalis menginduksi kerusakan glomerulus, mengaktifasi komplemen membentuk kemotraktan C3a dan C5a untuk mengeliminasi kompleks imun *insitu*, menyebabkan influx sel-sel inflamasi neutrophil dan mononuclear yang secara histopatologis memberi gambaran nefritis mesangial, proliferasi lokal dan difus, sekaligus menyebabkan sedimen urin aktif dan gangguan glomerulotubular.²⁴⁻²⁶ Biopsi ginjal perlu dilakukan untuk diagnosis pasti nefritis lupus.¹ Bila biopsi ginjal tidak dapat dilakukan karena berbagai alasan, diagnosis didasarkan pada klasifikasi nefritis lupus WHO. Pasien ini tidak dilakukan biopsi ginjal karena tekanan darah, Hb dan trombosit tidak memenuhi syarat (TD: >140/90 mmHg, Hb<10gr/dl, trombosit <10000/mm³). Berdasarkan kriteria WHO tersebut (Tabel 4)¹, terdapatnya sedimen urin aktif, proteinuria 1-2gr/dL per 24 jam, peningkatan ringan kreatinin serum (1,5 mg/dL-2,9 mg/dL), hipertensi 230/110mmHg), anti-dsDNA moderate positif, dan penurunan kadar C3/C4.^{26,27} diagnosis dan pengelolaan pasien ini sesuai dengan nefritis lupus kelas IV.

Respon sitotoksik akibat proses autoimun yang dimediasi komplemen, menjadikan sel rentan lisis mengakibatkan peningkatan LDH darah pada kasus ini.²⁸⁻³⁰ Hiperlipidemia disebabkan produksi lipoprotein berlebihan oleh hepar sebagai kompensasi hipoproteinemia.³⁰ Hipokalsemia terjadi akibat kehilangan protein pengikat kalsium melalui urin.³⁰ Peningkatan permeabilitas glomerulus menyebabkan albuminuria dan hypoalbuminemia sehingga menurunkan tekanan osmotik plasma, menyebabkan filtrasi cairan ke interstitial transkapiler tubuh sehingga

menimbulkan edema (ascites dan efusi pleura).³⁰ Pemeriksaan fungsi hati pasien ini normal, dengan demikian edema akibat penyakit hepar kronik dapat disingkirkan.

Pansitopenia awal perawatan diperkuat pemeriksaan gambaran darah tepi. Pemeriksaan BMP mengkonfirmasi adanya displasia *trilineage* sesuai gambaran Sindroma Mielodisplastik (MDS). Immunopatogenesis ini bersifat toksik, disfungsi *stem cell* hemopoetik akibat defek utama sitokin inflamasi IL1,IL-2 IL3,IL-6, disregulasi IL10 dan IL12 serta peningkatan TNF α mensupresi *Growth factor Stem Cell/ GM-CSF* menyebabkan gangguan proliferasi dan diferensiasi hematopoiesis memicu *multilineage dysplasia* dan sitopenia sumsum tulang.^{17,18,20} Pemberian kortikosteroid dosis tinggi, siklofosamid dan immunosupresif memperberat sitopenia,¹ meningkatkan jumlah leukosit serta risiko infeksi.¹ Manifestasi autoimun hemolitik tidak terjadi, hasil *Coomb Test* negatif.¹

Perjalanan penyakit memburuk ditandai perdarahan subkonjungtiva, perdarahan retina, demam dan kejang. Konfirmasi pemeriksaan MSCT kepala didapatkan infark serebri regio frontal dan temporal. Kejang pada pasien ini memenuhi kriteria klasifikasi ACR neuropsikiatri lupus. Nefritis lupus progresif melibatkan berbagai sitokin inflamasi, autoantibodi, dan kompleks imun sitotoksik menyebabkan vasculitis serebral dan cedera susunan sistem saraf. Hipofibrinogenemia dan peningkatan D-dimer mendukung patogenesis ini.³¹

Anti-Sm negatif pada pasien ini dapat disebabkan karena keterlambatan pemeriksaan, yaitu baru dilakukan pada perawatan minggu ke-4 dimana pasien sudah mendapat terapi *pulse dose* kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi dapat menurunkan respon inflamasi sehingga pemeriksaan Anti Sm menjadi negatif palsu.¹ Faktor lain yang mempengaruhi pemeriksaan Anti-Sm adalah kontaminasi bakteri, suhu dan adanya protein komplemen dalam sampel serum yang dapat bereaksi dengan reagen immunoglobulin dasar *sandwich elisa*, menyebabkan "*cross reactivity*".^{32,33} Fenomena "*HOOK effect*" juga dapat terjadi pada mekanisme

autoimun progresif dimana terdapat *excess* autoantibodi (analit) dalam sirkulasi sehingga pada pemeriksaan *sandwich elisa* masih banyak analit bebas yang tidak dapat berikatan dengan antibodi spesifik berlabel. Kedua mekanisme ini menyebabkan tidak terjadinya ikatan antigen antibodi spesifik sehingga tidak dapat menghasilkan perubahan warna. Hal ini menyebabkan interferensi negative palsu.^{32,33} *Trouble shooting* apabila hal ini terjadi maka dilakukan pengenceran terhadap serum kemudian mengulangi lagi pemeriksaan.^{32,33}

Anti-Sm didapatkan pada 15–30% pasien SLE, jarang dijumpai pada penyakit lain atau orang normal. Titer anti-Sm tinggi lebih spesifik untuk SLE, seperti anti-dsDNA, anti-Sm (-) tidak menyingkirkan diagnosis.¹⁻³

SIMPULAN

Pasien ini didiagnosis sebagai kasus SLE derajat berat, nefritis lupus kelas IV, sindroma mielodisplasia dan neuropsikiatrilupus. Pemeriksaan Anti Sm negatif pada kasus ini kemungkinan disebabkan oleh adanya fenomena "*cross reactivity*" atau "*Hook effect*" sehingga menyebabkan interferensi hasil negatif palsu.

DAFTAR PUSTAKA

- Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2007:16–19
- Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T. Editors. Systemic Lupus erythematosus, 5th ed. San Diego. Elsevier; 2011: 525–540
- Vasudevan AR, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Editors. Rheumatology 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2011:1229–1246
- Munoz LE, Gaipil US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. SLE-a disease of clearance deficiency? Rheumatology 2005;44:1101–07.
- Mok CC, Lau S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56:481–90.
- Sumariyono. Spektrum autoantibodi pada LES dan hubungannya dengan gambaran klinik. In: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Naskah lengkap ASEAN meeting on gout and hyperuricemia. Jakarta: EGC; 2003.p.149–53.
- Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.p.67–9.
- Manson JJ, Isenberg DA. The Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Netherl Med 2003;61(11):343–346.
- Eisenberg H. SLE-Rituximab in lupus. 2010 [cited 2011 Dec 29]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC165056>
- Zvezdanovic L, Dordevic V, Cosic V, Cvetkovic T, Kundalic S, Stankovic A. The significance of cytokines in diagnosis of autoimmune diseases. Jugoslav Med Biochem 2006;25:363–372.
- Sequeira JF, Keser G, Greenstein B, et al. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. Lupus 1993;2:315–17.
- Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:252–7.
- McMurry RW, May W (2003) Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003;48:2100–10.
- Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. J Allergy Clin Immunol 1999;103:282–8.
- Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:328–37.
- D'Cruz D, Espinoza G, Cervera R. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2010. Available from http://www.eular.org/myuploaddata/files/Compendium_sample_chapter.pdf
- Bardisi ES, Janoudi N. Haematological Manifestation in Systemic Lupus Erythematosus. KFSH &RC Jeddah, Saudi Arabia, 2010;p: 363–382
- Giannouli S, Voulgavelis M, Ziakas PD, et al. Anaemia in Systemic Lupus Erythematosus, from pathophysiology to clinical assessment. Ann Rheum Dis 2006: 65: 144
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. New Eng J Med 1994;330:1871–9.
- Proinflammatory Sitokin. Aspek Immunologi sitokin proinflamasi. available at www.allergyonline.com
- Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK, et al. Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011.
- Tsokos GC. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2011;365:2110–21.
- Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, ed. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 1st ed: BMJ Group; 2012:476–505.
- Darmeizar. Diagnosis dan penatalaksanaan nefritis lupus. Naskah lengkap PIT 2009. Jakarta. Pusat Penelitian Ilmu Penyakit Dalam FKUI 2009: 302–12
- Lawrence H, Brent, MD. Lupus nephritis Update. Juni 2011 available at <http://www.emedicine.medscape.com>
- Bevra HH. Systemic Lupus Erythematosus. Harrison's principles of Internal Medicine. Ed. 16th. vol II. Mc Graw Hill Medical Publishing Division 2005: 1960–7
- Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a study of 56 patients emphasizing histologic classification medicine 1978;75:371–910
- Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. The Open Rheumatology Journal 2013;7:87–95.
- Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2010:1–12.
- Cohen EP. Nephrotic syndrome: background, pathophysiology, etiology. Medscape; 2014. Available : <http://emedicine.medscape.com/article/244631overview#showall>.
- Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 1999;28(2):75–80.
- Slavica D. Interferences in Quantitative Immunochemical methods. Biochemia Medica. 2009; 19(1): 50–62 available at <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2009.005>
- Ward G, Tate J. Interferences in Immunoassay. Clin Biochem Rev. 2004; vol 25; p: 105–120