

Succesfull Bypassing Agent Treatment in Intra Cranial Bleeding Hemophilia A Patient with High Titer Inhibitor: a Case Report

Yudhi Kurniawan

KSM Ilmu Kesehatan Anak Divisi Hematologi Onkologi, RSUD Provinsi NTB, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i2.4409>

Article Info

Received : May 6, 2024

Revised : June 5, 2024

Accepted : June 5, 2024

Abstract: Intracranial bleeding is one of the major bleeding events causing mortality and long-term morbidity in children with hemophilia, especially those who receive on-demand therapy. Children with hemophilia have a greater risk of intracranial hemorrhage (ICH) than the general population, with estimated prevalences of 3.5-4% of neonates, and 3-10% of children over age 1 to 17 year-old with hemophilia. The development of inhibitors against factor VIII currently represents the main complication of replacement therapy in patients with severe hemophilia A. Inhibitors, indeed, particularly high-titer inhibitors (>5 BU/mL), greatly complicate the management of bleeding, exposing patients to an increased morbidity and mortality risk, thus representing a significant burden for physicians of Hemophilia Treatment Centers (HTCs). Bypassing agents like activated prothrombin complex concentrate [APCC] and recombinant activated factor VII [rFVIIa] are available for the treatment and prevention of bleeding in inhibitor patients, their efficacy and safety are poorly known in the long term and should be further improved.

Keywords: Subdural hematoma, intra Cranial Hemorrhage, Hemophilia, Inhibitor

Citation: Kurniawan, Y (2024). Succesfull Bypassing Agent Treatment in Intra Cranial Bleeding Hemophilia A Patient with High Titer Inhibitor: a Case Report. *Jurnal Kedokteran Unram*. Vol 13(2) 54-59. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i2.4409>

Introduction

Hemofilia merupakan penyakit gangguan pembekuan darah yang diturunkan terbanyak di dunia saat ini dan diturunkan secara *X-linked recessive*. Hemofilia dibagi atas 2 jenis yaitu hemofilia A dan Hemofilia B. Insiden hemofilia A adalah 1:5.000–10.000 kelahiran bayi lelaki dan merupakan 85-90% dari seluruh kasus hemofilia, sedangkan sisanya adalah hemofilia B (defisiensi faktor IX). Insiden hemofilia B diperkirakan 1:30.000 lelaki. (Chozie, 2018; Montgomery, 2003; Srivastava dkk, 2020)

Prinsip umum penanganan hemofilia adalah pencegahan perdarahan, tata laksana perdarahan akut sedini mungkin (dalam waktu kurang dari 2 jam), dan tata laksana perdarahan berat di rumah sakit. Pengobatan utama hemofilia adalah pemberian faktor

pembekuan sebagai terapi pengganti secara intravena. Perdarahan pada hemofilia dianggap mengancam nyawa adalah perdarahan susunan saraf pusat, perdarahan di area tenggorok dan leher, perdarahan pada mata, dan perdarahan pada saluran cerna. (Chozie, 2018; Montgomery 2003; Srivastava dkk, 2020; Tiede dkk, 2020)

Nyeri kepala pada kasus cedera kepala pasca trauma harus ditata laksana sebagai perdarahan intrakranial. Dapat dijumpai juga tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial lain seperti muntah, penurunan kesadaran dan kejang. Nyeri mendadak di punggung juga dihubungkan dengan perdarahan di sekitar medula spinalis. Pasien harus segera dievaluasi dan dirawat. Pemeriksaan CT scan atau MRI harus dikerjakan. Pasien hemofilia dengan terapi *on demand*

dan tidak terkontrol dapat mengalami kejadian inhibitor. (Boulouis dkk,2019; Nagel 2013; Srivastava dkk, 2020)

Pada penderita hemofilia A atau B, inhibitor langsung melawan FVIII atau FIX sehingga dapat menetralsir atau menghambat kemampuan untuk menghentikan perdarahan. Inhibitor lebih sering pada hemofilia A, terutama hemofilia A berat, dengan insiden sekitar 30%. Penanganan penderita hemofilia dengan inhibitor, terdiri dari 3 komponen yaitu penanganan perdarahan akut, *immune tolerance induction*, dan profilaksis emicizumab.(Srivastava dkk, 2020) Pada penderita hemofilia A atau B, inhibitor langsung FVIII atau FIX sehingga dapat menetralsir atau menghambat kemampuan untuk menghentikan perdarahan. Inhibitor lebih sering ditemukan pada hemofilia A, terutama hemofilia A berat, dengan insiden sekitar 30%. Penanganan penderita hemofilia dengan inhibitor, terdiri dari 3 komponen yaitu penanganan perdarahan akut, *immune tolerance induction*, dan profilaksis emicizumab.(Srivastava dkk, 2020)

Tata laksana perdarahan akut pada pasien dengan inhibitor, dibedakan untuk pasien dengan inhibitor titer rendah dan inhibitor titer tinggi. *Activated Prothrombin Complex Concentrates* (aPCC) dan *recombinant Human Factor VIIa* (rFVIIa) merupakan *bypassing agents* yang digunakan sebagai terapi pada pasien inhibitor titer tinggi yang mengalami perdarahan akut. *Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent* sebagai APCC terbuat dari human plasma dan terdiri dari beberapa faktor koagulasi yaitu FVII, FIX, dan FX. *Activated Prothrombin Complex Concentrates* (APCC) terbukti efektif untuk perdarahan otak serta pencegahan perdarahan pada operasi mayor dan minor. (Srivastava dkk, 2020; Carcao, 2018; Saphiro,2018)

Case(s) and Operation Technique

Seorang anak laki-laki berusia 5 tahun dibawa ke IGD Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB dengan keluhan kejang. Kejang selama 3 detik dan kejang dikeluhkan seluruh tubuh. Pada saat kejang mata mendelik keatas. Setelah mengalami kejang pasien tidak sadar. Sebelum kejang pasien mengalami mual dan muntah, pasien muntah sebanyak 3 kali dan muntah menyemprot. Muntah berisi makanan dan minuman yang terakhir dimakan. Pasien juga mengalami demam sejak 3 hari sebelum kejanh, demam terus menerus dan turun bila diberi obat penurun panas. Riwayat penyakit sebelumnya pasien terdiagnosis hemofilia A sejak usia 6 bulan, pada saat itu pasien sering lebam-lebam dibadan. Pasien 2 minggu sebelum masuk rumah sakit dikeluhkan lengan kiri yang bengkak dikarenakan bekas penyuntikan obat faktor pembekuan. Bengkak

makin lama makin bengkak. Pasien mengalami demam saat bengkak di lengan kiri. Pasien diberikan obat parasetamol dan faktor pembekuan untuk mengurangi bengkak. Setelah pemberian obat-obatan bengkak lengan pasien berkurang.

Pasien merupakan anak ke lima dari enam bersaudara. Saudara kandung ada yang menderita hemofilia dan meninggal pada usia muda. Saudara ibu ada yang menderita hemofilia. Sepupu pasien ada yang menderita hemofilia, ada yang meninggal saat sepupu pasien saat bayi.

Pada pemeriksaan yang dilakukan pada pasien, didapatkan pasien dalam keadaan umum lemah. Pasien tidak sadar (gambar 1). Pada pemeriksaan fisik didapatkan pupil yang anisokor dengan perbedaan pupil kanan dan kiri 3 dan 4 mm. pada apemeriksaan leher dalam batas normal, pemeriksaan jantung, paru dan abdomen dalam batas normal. Pemeriksaan ekstremitas didapatkan kelemahan otot sebelah kiri dengan kekuatan otot 2. Pemeriksaan neurologis didapatkan peningkatan reflek patologis yaitu reflek Babinski yang positif dan didapatkan Klonus pada kedua ekstremitas.



Gambar 1: Kondisi pasien saat masuk

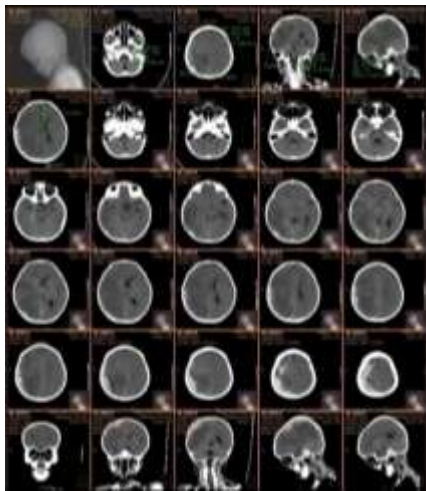
Pada pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah darah lengkap dan pemeriksaan inhibitor faktor 8. Pada pemeriksaan darah lengkap dan inhibitor didapatkan 9.6 BU. Pada pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras didapatkan SDH di temporal sinistra dengan ukuran paling tebal 1,2 cm dan ICH di temporofrontal dextra ukuran 3,7 cm x 5,5 cm menyebabkan lateralisasi struktur mediana sejauh 0,6 cm. Terdapat infark emboli (gambar 2).

Berdasarkan hasil pemeriksaan pada pasien, pasien didiagnosis dengan Hemofilia A dengan inhibitor titer tinggi + SDH (Subdural Hemorrhage) temporal sinistra + ICH (Intracranial Hemorrhage) temporofrontal dextra + infark emboli dextra. Pasien selama perawatan diberikan pengobatan oksigenasi yang adekuat, antibiotik dan pemberian *bypassing agent* untuk tatalaksana inhibitor titer tinggi. Pemberian

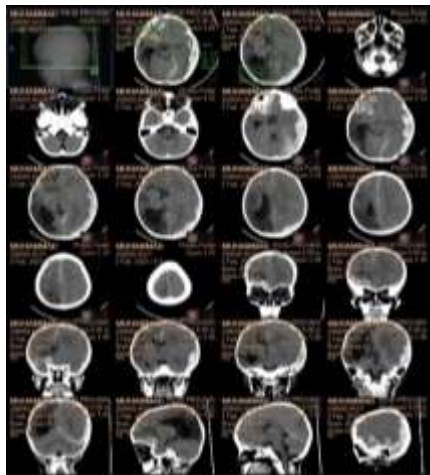
bypassing agent direncanakan selama 2 minggu. Perkembangan pasien selama perawatan, seminggu kesadaran mulai membaik walaupun belum sadar penuh. Saat pemberian bypassing agent selama 2 minggu pasien sudah sadar penuh, namun pasien mengalami sekuele dari perdarahan otak yang dialami. Pasien dilakukan pemeriksaan *CT Scan* Kepala tanpa kontras evaluasi didapatkan SDH (Subdural Hemorrhage) kronik pada temporal sinistra menyebabkan deviasi struktur mediana ke dextra sejauh 0,5 cm (gambar 3), dan pasien melanjutkan tatalaksana fisik di kedokteran fisik dan rehabilitasi (gambar 4).



Gambar 4. Pasien Saat perawatan 2 minggu.



Gambar 2. CT scan kepala tanpa kontras



Gambar 3: CT Scan Kepala Evaluasi

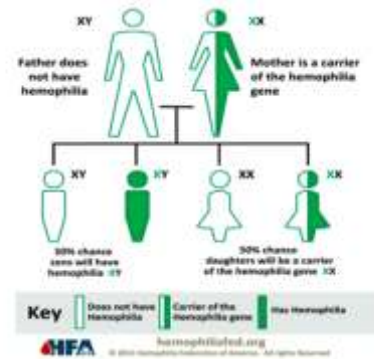
Discussion

Pasien terdiagnosis hemofilia berdasarkan pemeriksaan faktor pembekuan dengan hasil FVII < 1%, serta pasien memiliki riwayat keluarga yang menderita hemofilia.

Haemofilia A and B merupakan penyakit perdarahan yang bersifat *X-linked recessive* disebabkan oleh kurangnya faktor pembekuan darah F VIII untuk hemofilia A dan IX (F IX) untuk hemofilia B. Penyakit ini terjadi hanya pada lelaki, wanita biasanya hanya menjadi *carrier* atau pembawa sifat. berdasarkan konsentrasi F VIII atau F IX gangguan pembekuan perdarahan ini dibagi menjadi :

1. Berat apabila kadar faktor pembekuan kurang dari 1 %
2. Sedang apabila kadar faktor pembekuan berkisar antara 1-4%.
3. Ringan apabila kadar faktor pembekuan berkisar 5-40%.

Oleh karena itu perempuan biasanya sebagai pembawa sifat sedangkan laki-laki sebagai penderita (gambar 5). Pada kurang lebih sepertiga kasus hemofilia terjadi karena mutasi spontan/sporadis, sehingga tidak ada riwayat keluarga (Montgomery,2003; Chozie, 2018; Peyvandi,2016; Tiede dkk,2020)



Gambar 5. Pola Penurunan Hemofilia

Pasien dikeluhkan kejang, demam diikuti dengan mual dan muntah kemudian pasien tidak sadarkan diri.

Faktor predisposisi utama terjadinya ICH (Intracranial Head) adalah trauma kepala yang lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Menurut Chozie 2022, 13 dari 19 episode (68,4%) mempunyai riwayat trauma kepala sebelum ICH, penyebab lain berupa ICH spontan yaitu infeksi HIV dan HCV serta adanya inhibitor FVIII/FIX. (Chozie, 2022; Nagel, 2013).

Gejala ICH yang paling umum adalah kejang (63,2%), muntah (42,1%), dan sakit kepala (31,6%). Gejala yang paling khas adalah sakit kepala yang merupakan keluhan utama pada anak usia >3 tahun, sedangkan gejala pada anak <3 tahun tidak khas, seperti mengantuk, mudah tersinggung, atau muntah. (Boulouis dkk, 2019; Chozie 2022; Nagel, 2013; Fu dkk, 2017)

Manifestasi klinis ICH antara lain sakit kepala hebat atau sakit kepala mendadak, muntah, kejang, mudah tersinggung, mengantuk, atau penurunan kesadaran. Pasien hemofilia dengan keluhan tersebut walaupun tanpa trauma harus diobati sesegera mungkin untuk kecurigaan ICH dan mendapatkan pemeriksaan dan tatalaksana lanjutan (Chozie 2022; Nagel, 2013; Fu dkk, 2017).

Pada pemeriksaan CT Scan Kepala pasien didapatkan perdarahan berupa subdural hematoma dan perdarahan intra kranial. Pemeriksaan radiologi merupakan pemeriksaan yang dapat diandalkan sebagai alat diagnostik yang digunakan untuk memastikan diagnosis ICH. Pemeriksaan yang paling sering adalah pemeriksaan tomografi terkomputerisasi non-kontras (CT scan). CT scan dapat menunjukkan lokasi dan volume perdarahan, serta keberadaannya fraktur tengkorak, edema serebral, dan pergeseran garis tengah (Chozie, 2018; Chozie, 2022; Nagel 2013; Srivastava dkk, 2020; Fu dkk, 2017)

Pada pemeriksaan laboratorium pasien didapatkan inhibitor titer tinggi.

Inhibitor adalah antibodi IgG yang dibentuk oleh tubuh terhadap terapi yang diberikan dan bersifat menetralkan FVIII atau FIX. Inhibitor lebih sering ditemukan pada hemofilia A, terutama hemofilia A berat, dengan insiden sekitar 30%. Pada hemofilia B insidennya lebih rendah yaitu 1-3%. Inhibitor dapat menghilang sendiri dalam rerata kurun waktu 9 bulan pada sekitar 60% penderita, sedangkan sisanya (40%) menetap (Peyvandi, 2016; Carcao, 2018; Fischer dkk, 2015)

Inhibitor dapat ditemukan selama skrining inhibitor rutin; atau, sebagai alternatif, inhibitor

mungkin dicurigai pada pasien yang merespons pengobatan dengan konsentrat faktor, artinya penggantian faktor pembekuan tidak dapat

menghentikan atau mencegah pendarahan. Kekuatan efek penghambatan sesuai dengan jumlah BU; semakin besar angkanya, semakin besar hambatannya (Srivastava dkk, 2020; Halimeh dkk, 2013; Ye dkk, 2019; Carcao, 2018).

Berdasarkan titernya inhibitor dibagi :

1. inhibitor F VIII <5 BU dikategorikan sebagai inhibitor titer rendah
2. inhibitor F VIII >5 BU adalah inhibitor titer tinggi.

Idealnya, pemeriksaan inhibitor F VIII dilakukan secara rutin, terutama dalam waktu 150 hari pemberian konsentrat faktor VIII (*exposure days*) pada pasien anak maupun dewasa, setelah itu setiap 6-12 bulan sekali. Setelah inhibitor terdeteksi, dilakukan pemeriksaan titer inhibitor kemudian penderita dapat digolongkan ke dalam 3 kategori yaitu:

- 1) *Low titer inhibitor, low responder*, bila titer inhibitor tidak lebih dari 5 BU setelah diberikan terapi pengganti; dan
- 2) *Low titer inhibitor, high responder*, bila titer inhibitor meningkat lebih dari 5 BU setelah pemberian terapi pengganti.
- 3) *High titer inhibitor, high responder*, bila titer inhibitor lebih dari 5 BU dan kemudian meningkat setelah diberikan terapi pengganti (Srivastava dkk, 2020; Halimeh dkk, 2013; Ye dkk, 2019; Carcao, 2018).

Pasien mendapatkan terapi F VIII untuk menghentikan perdarahan kemudian diberikan *bypassing agent* dan dilanjutkan dengan terapi profilaksis.

Activated Prothrombin Complex Concentrates (aPCC) dan *Recombinant Human Factor VIIa* (rFVIIa) merupakan *bypassing agents* yang digunakan pada pasien inhibitor titer tinggi yang mengalami perdarahan akut. *Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent* (FEIBA®) sebagai APCC terbuat dari human plasma dan terdiri dari beberapa faktor koagulasi yaitu FVII, FIX, dan FX. APCC terbukti efektif untuk 60-90% perdarahan otot serta pencegahan perdarahan pada operasi mayor dan minor.

Jika digunakan lebih dari 1-2 dosis maka dapat mencapai hemostasis pada 80-100% episode perdarahan. Dosis APCC yang dianjurkan yaitu 50-100 unit/kgBB setiap 6-12 jam per infus tergantung derajat perdarahan, dan sebaiknya pemberian tidak melebihi 5 kali dosis maksimal (maksimal dosis 200 U/kg/hari) (Srivastava dkk, 2020; Carcao 2018).

Penggantian faktor untuk mempertahankan kadar FVIII 50IU/dl harus dilanjutkan sampai ICH disingkirkan. Seorang pasien hemofilia dengan inhibitor

faktor VIII atau IX setelah trauma kepala harus ditangani seperti pasien dengan defisiensi faktor yang parah. Namun, pilihan terapi penggantian awal bergantung pada titer inhibitor dan apakah inhibitor tersebut merespon rendah atau tinggi. Penggunaan *Recombinant Human Factor VIIa* (rFVIIa) atau *Activated Prothrombin Complex Concentrates* (aPCC) lebih disukai (Carcao 2018; Morgan dkk, 2023; Shapiro, 2018; Coppola dkk, 2018; Chai-Adisashopa dkk, 2017)

Pengobatan ICH menggunakan pada pasien hemofilia menggunakan rFVIIa efektif secara klinis dengan dosis awal berkisar antara 106 dan 137 ug/kg. Selain itu, pemberian profilaksis aPCC merupakan metode yang efektif untuk mengurangi kejadian perdarahan pada pasien dengan inhibitor. Pemberian profilaksis memperlihatkan bahwa pasien HIV-negatif dengan hemofilia berat mengalami penurunan risiko ICH sebesar 48%, sedangkan pasien tanpa inhibitor mengalami penurunan ICH sebesar 50% (Carcao 2018; Morgan dkk, 2023; Shapiro, 2018; Coppola dkk, 2018; Chai-Adisashopa dkk, 2017).

Setelah menjalani pengobatan pasien sadar baik, perdarahan sudah di reabsorpsi pasien dipulangkan dengan gejala sisa. Pasien tetap menjalani pengobatan untuk menurunkan inhibitor dengan profilaksis

Conclusion

Intracranial Hemorrhage adalah penyebab utama kematian pada penderita hemofilia. Kami telah menyajikan kasus ICH yang fatal pada pasien hemofilia A. Pengenalan segera terhadap ICH dan penggantian faktor VIII secara cepat sangat penting untuk mencegah perdarahan lebih lanjut. Mendiagnosis penyebab pasti pada pasien yang mengalami perdarahan intrakranial memberikan penatalaksanaan yang tepat sehingga pasien dapat tertolong

Acknowledgements

Place acknowledgments, including information on grants received, before the references, in a separate section, and not as a footnote on the title page.

References

Boulouis G, Blauwblomme T, Hak JF, Benichi S, Kirton A, Meyer P, et al. Nontraumatic pediatric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(12):3654-61

Chozie NA, Gatot D, Moeslichan MZ. Gangguan pembekuan darah yang diturunkan : hemofilia. In: Buku ajar hematologi-onkologi Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena

IDG, penyunting. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018. p. 188-95.

Chozie NA, Primacakti F, Saraswati MC, Sekarsari D. Short-term intermittent prophylaxis post-intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Paediatr Indones*. 2022;62(3):174-9.

Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in Hemophilia: A Primer.[Internet] World Federation of Hemophilia, 2018. [cited on 8 Aug 2019]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>

Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD011441. DOI: 10.1002/14651858.CD011441.pub2

Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santagostino E, Santoro C, Santoro RC, et al. Treatment Regimens with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: A Survey from the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):551-60.

Fu LL, Tang L, Chen ZP, dkk. Intracranial hemorrhage occurred in children with severe haemophilia under different treatment. *J China Pediatr Blood Cancer*. 2017;22:78-81,86.

Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, dkk. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113:968-75.

Halimeh S, Bidlingmaier C, Heller C, Gutsche S, Holzhauer S, Kenet G, et al. Risk Factors for High-Titer Inhibitor Development in Children with Hemophilia A: Results of a Cohort Study. Butenas S, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:901975. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/901975>

Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood Dalam: Nathan DG, SH O, penyunting. 6th ed. Tokyo: WB Saunders Company; 2003. p.1631-69.

- Morgan, G., Back, E., Rosa, D. *et al.* Assessing the value of bypassing agent therapy used prophylactic versus on-demand, during immune tolerance induction for treatment of inhibitors: a retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis* **18**, 47 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02654-0>
- Nagel K, Pai MK, Paes BA, Chan AK. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(1):23-7.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016 Jul;388(10040):187-97.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, dkk. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *New Engl J Med*. 2016;374:2054-64.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, dkk. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;00:1-158
- Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost*. 2018 Dec;16(12):2362-2374. doi: 10.1111/jth.14296. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30264916.
- Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-801.
- Ye, N., Liu, Z., Xu, G., Wang, X., Wu, F., Xu, X., & Wu, W. (2019). Inhibitor eradication and bleeding management of acquired hemophilia A: a single center experience in China. *Hematology*, 24(1), 631-636. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1663028>