

Angioedema Pada Penderita Systemic Lupus Erhytematosus (SLE)

Iswandi Darwis

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung/RSUD Abdul Moeloek, Bandar Lampung

Abstrak

Angioedema dapat terjadi pada pasien dengan penurunan kadar serum C1 inhibitor atau fungsi yang abnormal dari C1 inhibitor. Pada SLE didapatkan penurunan kadar dan/atau fungsi C1-inhibitor. Hal ini akan menyebabkan peningkatan aktivitas C1 untuk aktivasi C4 dan C2 yang kemudian akan meningkatkan produksi bradikinin yang memacu permeabilitas pembuluh darah sehingga terjadi edema pada jaringan ikat. Pasien seorang wanita 33 tahun penderita SLE sejak November 2015, satu minggu mengeluhkan wajah bengkak secara tiba-tiba, kedua kelopak mata sulit dibuka dan bengkak, perut juga membesar, tangan dan kaki juga membengkak, tidak didapatkan riwayat penggunaan obat Captopril. Pada pemeriksaan kadar C1 inhibitor esterase didapatkan hasil C3 11 (menurun) dan kadar C4 1,29 (menurun). Kadar C1 inhibitor 30 (normal). Pasien mendapatkan terapi injeksi mp 32,5 mg/24 jam, Cavit D3 3x1, cellcept 2x 500mg dan diberikan asam traneksamat 1gram/8jam. Pada perawatan hari ke 14 kondisi membaik pasien diperbolehkan pulang. Angioedema dapat merupakan salah satu komplikasi dari penyakit SLE yang terjadi karena terbentuk autoantibodi yang akan mengkatabolisme C1-INH. akibatnya terjadi aktivasi sistem komplemen yang menyebabkan angioedema. Manajemen terapi yang dapat diberikan adalah dengan imunosupresan yang akan menurunkan aktivitas SLE dan asam traneksamat yang akan menurunkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin sehingga kadar C1-INH akan meningkat. SLE dapat menyebabkan penurunan kadar C1-INH dan penurunan fungsi C1-INH. Pada kasus ini didapatkan angioedema karena penurunan fungsi C1-INH.

Kata Kunci. Angioedema, C1 Inhibitor, *Systemic Lupus Erythematosus*

Angioedema In Systemic Lupus Erhytematosus Patients

Abstract

Angioedema can occur in patients with decreased serum levels of C1 inhibitor or abnormal function of C1 inhibitor. In SLE patients obtained levels decrease and/or functionality of C1-inhibitor. This will cause an increase in the activity of C1 to C2 and C4 activation which will then increase the production of bradykinin that spurred the permeability of the blood vessels making it happen on the connective tissue edema. The patient is a woman in 33 years of SLE sufferers since November 2015, one week complained of swollen face unexpectedly, both eyelids swollen, opened and hard stomach also enlarged, hands and feet to swell, also not obtained a history of drug use Captopril. On the pemeriksaan levels of C1 esterase inhibitor obtained results of C3 11 (declined) and C4 levels 1.29 (descending). C1 inhibitor levels 30 (normal). Patients get therapy injection mp 32.5 mg/24 hours, Cavit 3x1 D3, 2 x 500 mg cellcept and given 1 gram of traneksamat acid/8jam. On the 14th day care conditions improved patients are allowed to go home. Acquired angioedema is one of the complications of the disease SLE happened because autoantibodies formed that will mengkatabolisme of C1-INH. resulted in activation of the complement system that cause angioedema. Therapeutic management achieved given is with the immunosuppressant that lowers the activity of SLE and the traneksamat acid lowers the activation of plasminogen into plasmin so C1-INH levels will increase. SLE can cause decreased levels of C1-INH and decreased function of C1-INH. In this case it is achieved due to the decrease in function of the angioedema C1-INH.

Keywords : C1 Inhibitor, Angioedema, *Systemic Lupus Erythematosus*

Korespondensi : Iswandi Darwis ; Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ; Hp 081287635855

Pendahuluan

Angioedema adalah edema non pitting yang berlangsung cepat pada jaringan dermis, subkutan, mukosa dan submukosa. Meskipun angioedema umumnya jinak dan *self-limiting disease*, namun dapat mengancam kehidupan dalam beberapa situasi dengan angka mortalitas 15-33%^{1,2}. Angioedema dapat diakibatkan oleh pengaktifan *complement pathway* yang disebabkan karena kelainan dapatan atau hereditier. Bentuk hereditier dapat dilihat pada dua autosomal dominan yang jarang. Tipe I sebesar 85% pada kasus hereditier disebabkan oleh berkurangnya kuantitas inhibitor mencegah perubahan C1 ke C1 esterase. Tanpa tingkatan yang cukup C1 inhibitor (C1-INH), C1 esterase membelah C4 dan C2 dan mengakibatkan angioedema. Tipe II memperlihatkan tingkatan C1-INH normal, tetapi inhibitorynya tidak berfungsi³. Angioedema dapat terjadi pada pasien dengan penurunan kadar serum atau fungsi yang abnormal abnormal dari C1 inhibitor. Pada kondisi hereditier ataupun dapatan didapatkan kadar C1-INH menurun⁴.

Tipe dapatan *deficiency* C1-INH tampak berhubungan dengan tipe tertentu penyakit limfoproliferatif atau pada penderita dengan perkembangan autoantibodi spesifik. Perkembangan limfoid meningkatkan konsumsi C1-INH, dan autoantibodi spesifik. Perkembangan limfoid meningkatkan C1-INH, dan autoantibodi mencegah C1-INH ke C1. Keduanya tipe dapatan dan hereditier aktivitas C1-INH abnormal, trauma kecil seperti prosedur perawatan gigi, dapat mempercepat serangan⁵. Selain itu pula pada kasus yang jarang didapatkan defisiensi C1-INH ditemukan pada penyakit autoimun terutama pada *systemic lupus erythematosus* (SLE)³.

Pada SLE didapatkan penurunan kadar C1-INH dan/atau penurunan fungsi C1-INH. Hal ini akan menyebabkan peningkatan aktivitas C1 untuk aktivasi C4 dan C2 yang kemudian akan meningkatkan produksi bradikinin yang memacu permeabilitas pembuluh darah sehingga terjadi edema pada jaringan ikat⁶. Pada

kasus ini akan dilaporkan seorang wanita penderita SLE dengan angioedema.

Kasus

Pasien seorang wanita 33 tahun penderita SLE sejak November 2015, riwayat terapi dengan azatriopin 2x50 mg, methylprednisolone 16 mg 2-2-0. Sejak 1 bulan yang lalu pasien menghentikan sendiri obatnya dan beralih ke obat herbal. Satu minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan wajah bengkak secara tiba-tiba, kedua kelopak mata sulit dibuka dan bengkak, perut juga membesar, tangan dan kaki juga membengkak. Didapatkan sariawan, terasa nyeri bila menelan, minum sedikit $\pm$ 2 gelas/hari, tidak didapatkan sesak dan demam. Buang air kecil tidak ada keluhan, buang air besar sulit. Tidak didapatkan riwayat penggunaan obat Captopril.

Pada pemeriksaan kadar C1 inhibitor esterase didapatkan hasil C3 11 (menurun) dan kadar C4 1,29 (menurun). Kadar C1 inhibitor 30 (menurun). Pasien mendapatkan terapi injeksi mp 32,5 mg/24 jam, Cavit D3 3x1, cellcept 2x 500mg dan diberikan asam traneksamat 1gram/8jam. Pada perawatan hari ke 14 kondisi membaik pasien diperbolehkan pulang.

Diskusi

Peningatan aktivitas komplemen pada pasien SLE

Komplemen dikonsumsi pada reaksi antigen-antibodi, khususnya reaksi yang membentuk kompleks imun. Penurunan *complement haemolysis* 50% test (CH50) biasanya terdapat pada penyakit imunologis sistemik terutama SLE dan glomerulonefritis akibat kelainan imunologis. Pada SLE penurunan kadar komplemen dan peningkatan titer anti-DNA menunjukkan adanya glomerulonefritis akut dan pada saat penyakit yang tidak aktif, kadar komplemen biasanya kembali normal. Pada penyakit kolagen-vaskuler yang lain seperti skleroderma dan artritis rheumatoid, kadar komplemen biasanya menurun saat penyakit kambuh. Banyak jenis vaskulitis dan artritis diakibatkan oleh

pembentukan kompleks imun, penurunan titer CH50 sering menimbulkan adanya kompleks imun khususnya yang menyertai beberapa jenis infeksi seperti hepatitis B, streptokokus, mononukleosis infeksiosa dan penyakit parasit. Pada kondisi hipotensi akut yang tidak diketahui sebabnya, kadar komplemen dalam serum biasanya rendah, hal ini menunjukkan adanya aktivitas sistem imun secara menyeluruh atau adanya aktivitas melalui jalur alternatif⁶.

Keadaan tersebut mungkin disebabkan oleh beberapa hal misalnya aktivasi granulosit dalam sirkulasi sistemik atau sirkulasi paru-paru, interaksi heparin dan protamin dan aktivasi sistem bradikinin. Penderita artritis reumatoid sering menunjukkan penurunan aktivitas komplemen dalam cairan sendi, walaupun kadar komplemen dalam serum normal⁷.

Penyakit autoimun sering dijumpai pada penderita dengan defisiensi salah satu komponen komplemen, sedangkan defisiensi C3 merupakan predisposisi umum untuk penyakit infeksi. Infeksi Neisseria yang menyeluruh dapat terjadi bila ada defisiensi C6, C7 atau C8. Pada defisiensi setiap komponen komplemen, penetapan CH50 menunjukkan nilai nol⁶.

Pada pasien ini didapatkan kadar C3 dan C4 yang rendah dalam plasma, hal ini merupakan kondisi aktivitas komplemen yang tinggi dimana penurunan kadar atau fungsi C1-INH pada pasien SLE akan meningkatkan aktivitas C1 yang mengaktivasi C3, C4 yang meningkatkan produksi bradikinin akibatnya permeabilitas kapiler meningkat dan terjadi suatu kondisi angioedema. Akibat dari aktivasi C3 dan C4 yang berlebihan ini akan menyebabkan penurunan kadar C3 dan C4⁸.

Defisiensi C1-Inhibitor esterase atau penurunan fungsi C1-Inhibitor esterase pada pasien SLE

Pada pasien SLE didapatkan kadar C1-INH menurun. Hal ini disebabkan karena adanya autoantibodi yang mengkatabolisme C1-INH esterase pada

pasien SLE sehingga terjadi aktivasi komplemen aktivasi yang berlebihan dari C1 sehingga terjadi rangkaian aktivasi sistem komplemen yang berakhir pada peningkatan permeabilitas vaskuler yang menyebabkan angioedema⁴.

Selain itu pula, dapat terjadi penurunan fungsi C1-INH pada pasien SLE. Penurunan fungsi C1-INH akan meningkatkan aktivitas C1 yang akan menyebabkan aktivasi secara berlebihan C3 dan C4 yang meningkatkan produksi bradikinin akibatnya permeabilitas kapiler meningkat dan terjadi suatu kondisi angioedema. Akibat dari aktivasi C3 dan C4 yang berlebihan ini akan menyebabkan penurunan kadar C3 dan C4⁸.

Managemen terapi angioedema dapatan pada pasien SLE

Terapi angioedema dapatan pada pasien SLE bergantung pada pada tahap mana kaskade komplemen yang teraktivasi. Pemberian androgen pada kasus angioedema dapat meningkatkan sintesis C1-INH di hati sehingga rangkaian aktivasi C1 yang mengaktifkan C3 dan C4 akan menurun yang akan menurunkan kadar bradikinin yang kemudian menurunkan kejadian angioedema. Pemberian asam traneksamat dapat memperbaiki angioedema dengan cara menghambat perubahan plasminogen menjadi plasmin sehingga menurunkan konsumsi C1-INH⁹.

Pada penyakit angioedema dapatan yang disebabkan karena penyakit yang mendasari yakni SLE, maka tatalaksana SLE harus diberikan segera. Pemberian imunosupresan akan memperbaiki SLE dan akan memperbaiki fungsi C1-INH sehingga aktivasi C1 akan menurun yang kemudian akan menurunkan kadar bradikinin yang akan memperbaiki angioedema³.

Pada pasien ini terapi yang diberikan adalah MP 32,5 mg/24 jam, cellcept 2x 500mg dan injeksi asam traneksamat 1gram/8 jam. Pemberian MP dan cellcept akan memperbaiki kondisi SLE sehingga akan memperbaiki juga kondisi

angioedema pada pasien. Pasien ini juga diberikan asam traneksamat yang dapat memperbaiki angioedema dengan cara menghambat perubahan plasminogen menjadi plasmin sehingga menurunkan konsumsi C1-INH.

Simpulan

Angioedema dapatan merupakan salah satu komplikasi dari penyakit SLE. Hal ini dapat terjadi karena pada SLE akan terbentuk autoantibodi yang akan mengkatabolisme C1-INH sehingga terjadi aktivasi system komplemen yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler kemudian terjadi angioedema. Selain itu pula, pada penyakit SLE dapat terjadi penurunan fungsi C1 akibat aktivitas SLE. Manajemen terapi yang adapat diberikan adalah dengan imunosupresan yang akan menurunkan aktivitas SLE sehingga komplikasi angioedema dapat berkurang atau diberikan asam traneksamat yang akan menurunkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin sehingga kadar C1-INH akan meningkat.

Daftar Pustaka

1. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002;55:266-70. PubMed PMID: 11919209; PubMed Central PMCID: PMC1769636.
2. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000;132:144-50. doi: 10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00025. PubMed PMID: 10644276.
3. Neville, BW., Damm, DD., Allen, CM., Bouquot, JE. 2002. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd Ed. Philadelphia. W. B. Saunders CO. p.308-10
4. Habibagahi, Z., Ruzbeh, J., Yarmohammadi, V., Kamali, M., Rastegar, MH. Case Report: Refractory Angioedema in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Med Sci* July 2015; Vol 40 No 4
5. Janeway, CA., Travers, P. 1997. *Immunobiology: the Immune System in Health and Disease*. 3rd Ed. New York. Current Biology Ltd. P 8.47-8, 10.16-7
6. Walport, MJ. Supplement Review: Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002, 4 (suppl 3):S279-S293.
7. Louise, M., Labarca, B., Gioffre, D., Zanichelli, A., Cicardi, M., Atkinson, AP. Acquired C1 Esterase Inhibitor Deficiency in Two Patients Presenting With a Lupus-Like Syndrome and Anticardiolipin Antibodies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 47, No. 2, April 15, 2002, pp 223–226.
8. Lahiri, M., Lim, AYN. Case Report: Angioedema and Systemic Lupus Erythematosus – A Complementary Association? *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:142-5
9. Marco Cicardi, M., Zanichelli, A. Acquired angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:14