

Keberhasilan Terapi Rituximab pada Seorang Pasien dengan Lupus Nephritis Berat: Laporan Kasus



CrossMark

Ni Putu Dewi Indriyani,^{1*} Pande Ketut Kurniari,² Gede Kambayana³

ABSTRACT

Background: Lupus nephritis is one of complication of systemic lupus erythematosus (SLE) which manifests to the kidneys. Lupus nephritis occur in 50-60% of cases in the first ten years of the onset of SLE. Standard therapy for lupus nephritis are immunosuppressive drugs such as corticosteroids and cytostatics. In a refracter case, biologic agent has giving new hope.

Case description: We report a case of seventeen years old female with chief complaints of edema in both feet, skin rash caused by sun

exposure, joint pain, mouth ulcer with positive ANA test, proteinuria and high blood sugar level. Patient was then diagnosed with SLE, lupus nephritis and other types of DM. Patient was treated with combination therapy of *cyclophosphamide* and Rituximab. Patient then discharged in good condition.

Conclusion: we suggest that combination of *cyclophosphamide* and Rituximab is effective in controlling SLE and reducing the dose of steroid therapy.

Keyword: biological agents, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis

Cite This Article: Indriyani, N.P.D., Kurniari, P.K., Kambayana, G. 2020. Keberhasilan Terapi Rituximab pada Seorang Pasien dengan Lupus Nephritis Berat: Laporan Kasus. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1144-1151. DOI: [10.15562/ism.v11i3.631](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.631)

ABSTRAK

Latar belakang: Lupus nephritis merupakan salah satu komplikasi penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) yang bermanifestasi ke ginjal. Komplikasi lupus nephritis terjadi pada 50-60% kasus dalam sepuluh tahun pertama onset penyakit SLE. Terapi lupus nephritis meliputi obat-obatan imunosupresif seperti kortikosteroid dan sitostatika. Pada kasus-kasus yang refrakter, terapi dengan agen biologis memberikan harapan baru. Harapan hidup jangka panjang dan *renal survival* pasien SLE dengan lupus nephritis secara progresif telah mengalami peningkatan sejak ditemukannya agen biologis, rujukan yang lebih dini, dan kriteria diagnostik yang lebih baik.

Deskripsi kasus: Kami melaporkan kasus seorang perempuan, berusia 17 tahun, suku Timor, datang dengan keluhan utama bengkak pada kedua punggung kaki, kemerahan pada kulit bila terkena sinar matahari, nyeri sendi, ulserasi pada mulut, dengan hasil laboratorium ANA test positif, proteinuria, disertai kadar gula darah yang tinggi. Pasien didiagnosis dengan SLE, lupus nephritis, dan DM Tipe lain. Setelah diberikan terapi *cyclophosphamide* dan Rituximab, kondisi pasien membaik.

Kesimpulan: regimen terapi ini efektif untuk mengontrol penyakit SLE dan memungkinkan untuk penurunan dosis terapi steroid.

Kata kunci: agen biologis, *systemic lupus erythematosus*, lupus nephritis

Cite Pasal Ini: Indriyani, N.P.D., Kurniari, P.K., Kambayana, G. 2020. Keberhasilan Terapi Rituximab pada Seorang Pasien dengan Lupus Nephritis Berat: Laporan Kasus. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1144-1151. DOI: [10.15562/ism.v11i3.631](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.631)

PENDAHULUAN

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun kronik dengan manifestasi yang bervariasi. Lupus nephritis adalah salah satu komplikasi serius penyakit SLE pada organ ginjal yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita SLE.^{1,2}

Dari hasil studi epidemiologi dan sosiodemografi pada pasien di Amerika Serikat dengan *Medicaid Coverage*, didapatkan prevalensi SLE diperkirakan 147,3/100.000 populasi dimana 30,9/100.000 populasi (21,5%) dengan lupus nefritis.³ Menurut *American College of Rheumatology (ACR) Guideline*,

diperkirakan komplikasi lupus nephritis terjadi pada 50-60% kasus dalam sepuluh tahun pertama onset penyakit SLE.⁴ Belum terdapat data epidemiologi SLE yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSCM Jakarta, didapatkan 1,4% kasus SLE dari total kunjungan pasien di poliklinik Rheumatologi Penyakit Dalam.⁵

Perjalanan klinis lupus nephritis sangat bervariasi dan hasil pengobatan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain kecepatan menegakkan diagnosis, kelainan histopatologi yang didapat dari hasil biopsi ginjal, waktu mulai pengobatan, dan jenis

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

²Divisi Rheumatologi, Departemen / KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:
Ni Putu Dewi Indriyani, Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.
dr.dewi.indriyani45@gmail.com

Diterima: 27-09-2019
Disetujui: 20-08-2020
Diterbitkan: 01-12-2020

regimen yang dipakai.⁶ Terapi SLE saat ini meliputi obat-obatan immunosupresif seperti kortikosteroid dan sitostatika. Pada beberapa kasus, yang refrakter terhadap terapi konvensional, pemberian agen biologis memberikan harapan hidup jangka panjang dan *renal survival* pasien SLE dengan *lupus nephritis*.¹

Dengan demikian, melalui laporan kasus ini diharapkan dapat menambah pengetahuan kita tentang pemberian agen biologis dalam terapi SLE dengan *lupus nephritis*.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan, usia 17 tahun, suku Timor, datang ke RSUP Sanglah pada tanggal 29 Maret 2016 dengan keluhan bengkak pada kedua kaki. Bengkak pada kedua kaki dirasakan sejak tiga bulan sebelum masuk rumah sakit. Bengkak dirasakan seperti rasa berat pada kaki bila diangkat atau digunakan berjalan, namun tidak nyeri, dan bila ditekan di atas permukaan kulit yang bengkak akan tampak seperti cekokan. Bengkak dirasakan makin memberat hingga mengganggu gerak pasien. Bengkak dirasakan sedikit berkurang bila posisi kaki diluruskan atau diistirahatkan, dan bertambah berat bila berdiri lama atau posisi kaki lebih rendah. Awalnya keluhan bengkak dirasakan pada kedua punggung kaki, namun makin hari bengkak meluas ke atas ke kedua kaki, terasa makin berat bila digunakan beraktivitas sehingga pasien berobat ke rumah sakit. Saat itu pasien dikatakan mengalami kelainan ginjal dan diberikan obat berupa tablet, namun keluhan masih tetap dirasakan.

Pasien juga mengeluh kulit sering berwarna kemerahan bila terkena sinar matahari sejak 2 bulan lalu. Kulit kemerahan tampak jelas terutama di daerah kedua pipi, hingga menyerupai seperti kupu-kupu. Kulit kemerahan juga dirasakan pada perut, kedua kaki, dan kedua tangan. Kulit kemerahan tersebut bila diraba permukaannya halus, rata dengan kulit, dan tidak gatal. Kulit kemerahan dirasakan hampir setiap hari dan menetap. Tidak ada faktor pemberat ataupun peringan yang mempengaruhi kondisi kulit kemerahan tersebut.

Pasien mengatakan pula bahwa badannya terasa lemas sejak tiga bulan sebelum masuk rumah sakit. Badan lemas dirasakan di seluruh tubuh seperti tidak bertenaga. Badan lemas dirasakan makin hari bertambah berat sehingga pasien mengurangi aktivitas fisik di luar rumah termasuk ke sekolah. Badan lemas dirasakan sedikit berkurang dengan istirahat, dan bertambah berat bila digunakan beraktivitas fisik.

Pasien juga mengeluh nyeri sendi sejak tiga bulan sebelum masuk rumah sakit. Nyeri sendi dirasakan pada sendi-sendi jari tangan kanan dan

kiri, kadang berpindah dari satu jari ke jari tangan yang lainnya. Nyeri sendi dirasakan seperti tertusuk benda tajam, tidak disertai kemerahan ataupun bengkak. Keluhan nyeri sendi dirasakan ringan dan hilang timbul. Nyeri sendi kadang muncul tiba-tiba, kadang menghilang tanpa diberikan pengobatan.

Pasien juga mengeluh rambut rontok sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Rambut rontok dirasakan hampir setiap hari, sehingga rambut di bagian belakang atas tampak lebih pendek dan jarang. Buang air kecil dikatakan lancar, namun seringkali berbuih, dengan warna kekuningan. Nafsu makan sedikit berkurang semenjak sakit, namun penurunan berat badan tidak dirasakan.

Pasien sempat opname di RS Timor Leste dengan diagnosis SLE dengan sindrom nefrotik dan anemia hemoliti. Pasien mendapatkan pengobatan berupa transfusi darah *packed red cells* (PRC) berulang, kaptopril 2x25 mg tablet, dan metilprednisolon 3x4 mg tablet. Pasien kemudian dirujuk ke RSUP Sanglah (21/1/2016) pertama kalinya untuk penanganan SLE lebih lanjut. Saat di RS Sanglah, pasien didiagnosis dengan SLE-Lupus Nephritis, dengan hasil ANA IF (+) titer > 1:1000, pola *clumpy speckled*. Pasien dirawat selama dua minggu dan mendapat terapi metilprednisolon *pulse dose* 500 mg IV (3 hari) dilanjutkan dengan *cyclophosphamide* seri I. Saat pulang (5/2/2016), pasien diberikan terapi metilprednisolone 3x16 mg tablet, asam folat 2x2 tablet, simvastatin 1x20 mg tablet, dipiridamol 1x25 mg tablet. Kemudian pasien kontrol kembali ke Poli Penyakit Dalam RSUP Sanglah (12/2/2016), saat itu kondisi pasien tidak ada keluhan, bengkak pada kedua punggung kaki berkurang, dan terapi sebelumnya dilanjutkan.

Pada tanggal 17/3/2016, pasien kontrol kembali ke poli dan dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil gula darah 470 mg/dL, HbA1c 8,1%, dengan kondisi proteinuria belum menunjukkan perbaikan bermakna (dari proteinuria +4 ke proteinuria +3), sehingga pasien diopname (19/3/2016). Saat itu pasien didiagnosis dengan SLE, Lupus Nephritis, dengan DM Tipe Lain. Pasien dirawat selama lima hari (BPL 24/3/2016) dan diberikan terapi metilprednisolon 2x16 mg tablet, simvastatin 1x20 mg tablet, asam folat 2x2 tablet, dipiridamole 1x25 mg tablet, ramipril 1x5 mg tablet, novorapid insulin 3x12 unit subkutan, lantus insulin 0-0-0-18 unit subkutan. Tidak sampai seminggu di rumah, pasien kembali merasakan bengkak pada kedua kaki, nyeri sendi, dan badan lemas sehingga pasien kembali diopname. Riwayat penyakit lupus dalam keluarga disangkal. Pasien merupakan seorang pelajar. Akan tetapi, semenjak sakit, pasien mengurangi kegiatan di luar rumah.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesan sakit sedang, dengan kesadaran compos mentis, tekanan

darah 110/70 mmHg, denyut nadi 92 x/menit (reguler, kuat angkat), pernapasan 20 x/menit, temperatur aksila 36,0° Celcius, tinggi badan 160 cm, berat badan 50 kg. Dari pemeriksaan fisik mata tidak didapatkan anemis. Pada pemeriksaan fisik telinga, hidung dan tenggorokan dalam batas normal, lidah tidak didapatkan stomatitis, bibir tidak didapatkan ulcer. Pada leher, tidak terdapat pembesaran kelenjar getah bening. Pada pemeriksaan fisik jantung, inspeksi tidak tampak ictus cordis, palpasi ictus cordis teraba di ICS V *midclavicular line* sinistra, perkusi batas kanan jantung di ICS IV *parasternal line* dekstra, batas kiri jantung di ICS V *midclavicular line* sinistra, auskultasi jantung S1 dan S2 tunggal, reguler, murmur negatif. Pada pemeriksaan fisik paru inspeksi didapatkan simetris saat statis dan dinamis, palpasi vokal fremitus normal di kedua lapang paru, perkusi sonor di kedua lapang paru, auskultasi didapatkan suara napas vesikuler, rhonki negatif, *wheezing* negatif. Pada pemeriksaan fisik abdomen, inspeksi tidak tampak distensi, auskultasi bising usus normal, palpasi hepar dan lien tidak teraba, perkusi timpani. Pada pemeriksaan fisik ekstremitas didapatkan akral hangat dan terdapat edema pitting pada kedua kaki. Pemeriksaan lokal sendi kedua jari tangan, inspeksi tidak tampak kemerahan ataupun bengkak, palpasi tidak nyeri, suhu kulit normal, pergerakan jari tangan dalam batas normal.

Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap (20/3/16) didapatkan hasil WBC $6,18 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan dominan neutrofil $4,15 \times 10^3/\mu\text{L}$ (79,8%), limfosit $1,52 \times 10^3/\mu\text{L}$ (14,2%), HGB 12,7 gr/dL, MCV 101,9 fL, MCH 32,5, pg, HCT 39,7%, PLT $454 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pemeriksaan kimia darah (20/3/16) didapatkan SGOT 24,7 IU/L, SGPT 32,10 IU/L, BUN 22,8 mg/dl, serum kreatinin 0,32 mg/dl, natrium 134 mmol/L, kalium 4,14 mmol/L. HgsAg non-reaktif, Anti-HCV non-reaktif. Hasil pemeriksaan gula darah acak (30/3/16) adalah 127 mg/

dL. Pada pemeriksaan urinalisis didapatkan berat jenis 1,011, pH 7,0, leukosit (+4), nitrit (+), protein (+3), glukosa (+2), keton (-), darah (+3), bilirubin (-), warna *light yellow*. Sedimen urin didapatkan leukosit 990,5/ μL , leukosit sedimen 178,3/HPF, eritrosit 546,1/ μL , eritrosit sedimen 98,3/HPF, sel epitel 4,5/ μL , sel epitel sedimen 0,8/HPF, cast 6,81/ μL , cast sedimen 19,75/LPF, bakteri 1850,2/ μL . Hasil *lipid profile* (16/3/2016) kolesterol total 340 $\mu\text{g/dL}$, HDL kolesterol 54 mg/dL, LDL kolesterol 216 mg/dL, trigliserida 533 mg/dL.

Pemeriksaan foto Thorax AP pada saat pasien MRS didapatkan cor dan pulmo dalam batas normal dengan CTR 48%. Pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan kesan irama sinus normal (92 x / menit).

Pasien didiagnosis dengan SLE *on treatment*, dengan lupus nephritis, DM Tipe lain. Pasien diberikan terapi infus NaCl 0,9% 8 tts/mnt, Rituximab seri I 1000 mg IV, metilprednisolon 2x16 mg tablet, simvastatin 1x20 mg tablet, asam folat 2x2 tablet, dipiridamole 1x75 mg tablet, novorapid insulin 3x12 unit sc, lantus 0-0-0-18 unit sc, dan ramipril 1x5 mg tablet. Monitoring tanda dan reaksi alergi dilakukan selama dan setelah pemberian rituximab, serta pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah 2 jam post prandial setiap hari.

Dalam perjalanan penyakitnya, setelah pemberian rituximab pertama, kondisi pasien mulai membaik. Pasien direncanakan untuk melanjutkan program terapi *cyclophosphamide* seri kedua (4/4/16) dan ketiga (23/5/16), diselingi dengan Rituximab seri II (11/5/16), dan dilanjutkan dengan *cyclophosphamide* seri keempat dan kelima. Perkembangan kondisi proteinuria secara kualitatif selama pemberian terapi rituximab 2 seri dan *cyclophosphamide* induksi (5 seri) ditunjukkan pada tabel 1.

Setelah terapi induksi, pasien diberikan terapi maintenance yaitu *cyclophosphamide* 500

Tabel 1 Perkembangan Kondisi Proteinuria dan Fungsi Ginjal saat Terapi Rituximab 2 Seri dan Cyclophosphamide Induksi 5 Seri

Parameter	21/3/16	13/4/16	31/5/16	20/6/16	11/8/16	19/9/16
Proteinuria	Pos (+++)	Pos (+++)	Negatif	Pos (+++)	Pos (+)	Negatif
Darah	Pos (+++)	Negatif	Negatif	Pos (++)	Pos (+)	Pos (++)
Leukosit	Pos(++++)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Sedimen Urin						
• Leukosit sedimen	178,3	2,80	1,0	6,6	4,7	3,5
• Eritrosit sedimen	98,3	35,0	4,7	0,8	13,0	7,10
• Sel epitel sedimen	0,8	4,60	0,3	12,2	3,9	5,0
• Silinder sedimen	6,81	5,31	0,38	10,24	1,13	2,26
BUN		7,0	16	19		7,0
Creatinin		0,26	0,49	0,46		0,59

Tabel 2 Perkembangan Kondisi Proteinuria dan Fungsi Ginjal saat Terapi *Maintenance*

Parameter	18/1/17	6/2/17	18/4/17	14/7/17	17/10/17	13/4/18
Proteinuria	Pos (+)	Negatif	Negatif	Negatif	Pos (+)	Negatif
Darah	Pos (+++)	Negatif	Pos (+)	Pos (+)	Pos (+)	Negatif
Leukosit	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Sedimen Urin						
• Leukosit sedimen	2-3/LpB	0-2/LpB	-/LpB	-/LpB	2/LpB	0/LpB
• Eritrosit sedimen	25-30/LpB	0-1/LpB	6-8/LpB	0-1/LpB	26/LpB	0/LpB
• Sel epitel sedimen	1-2/Lp	0-1/LpB	1-2/LpB	3-4/LpB	2/LpB	12
• Silinder sedimen	Granula+/LpB	-/LpB	Granula+/LpB	-/LpB	Granula+/LpB	-/LpB
BUN	8,8		13,3	5,8	16,9	9,9
Creatinin	0,6		0,57	0,47	0,57	0,48

Tabel 3 Klasifikasi *Lupus Nephritis* Menurut WHO⁵

Kelas	Pola	Tempat deposit kompleks imun	Sedimen	Proteinuria (24 jam)	Gambaran Klinis			
					Kreatinin serum	Tekanan Darah	Anti-dsDNA	C3/C4
Kelas I	Normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
Kelas II	Mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/tidak ada	200-500 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
Kelas III	Fokal dan Segmental proliferasif	Mesangial subendotelial, + subepitelial	Eritrositleukosit	500-3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	Positif	↓
Kelas IV	Difus Proliferasif	Mesangial, subendotelial, + subepitelial	Eritrosit leukosit, silinder eritrosit	1000à 3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai Titer tinggi	↓
Kelas V	Membranous	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000 mg	Normal-sedikit Meningkat	Normal	Negatif sampai Titer sedang	Normal

mg intravena setiap 3 bulan. Saat ini, pasien dengan terapi metilprednisolon 1x4 mg tablet. Perkembangan kondisi proteinuria dan fungsi ginjal saat terapi *maintenance* dapat dilihat pada tabel 2.

DISKUSI

Lupus nephritis adalah komplikasi SLE yang menyerang ginjal. Keterlibatan ginjal cukup sering ditemukan, yang dibuktikan pada biopsi dan otopsi ginjal dimana sebanyak 60% pasien dewasa akan mengalami komplikasi ginjal yang nyata, walaupun pada tahap awal SLE kelainan ginjal hanya didapatkan 25-50% kasus. Diagnosis SLE ditegakkan berdasarkan kriteria ARA yang telah dimodifikasi pada tahun 1997. Ditemukannya 4 dari 11 kriteria mempunyai sensitivitas dan spesivitas sebesar 96% untuk SLE. Kriteria tersebut meliputi *malar rash*, *discoïd rash*, fotosensitivitas, ulserasi mulut, artritis non-erosif, pleuroperikarditis, gangguan

ginjal, kelainan sistem saraf pusat seperti psikosis dan kejang, gangguan hematologik seperti anemia hemolitik, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia, petanda imunologik seperti antibodi anti-DNA, Anti-Sm, dan antifosfolipid, ANA tes positif. Pada pasien ini memenuhi 5 dari 11 kriteria yaitu gangguan ginjal, fotosensitivitas, artritis non-erosif, dan hasil ANA IF (+), sehingga diagnosis SLE pada pasien ini dapat ditegakkan.²

Gangguan ginjal pada SLE adalah adanya proteinuria menetap >0,5 gram/hari atau >+3 (+++) pada pemeriksaan urin secara kualitatif atau ditemukan silinder eritrosit, granular, tubular atau campuran.² Diagnosis klinis lupus nephritis ditegakkan bila pada pasien SLE didapatkan proteinuria >500 mg/24 jam dengan/atau penurunan fungsi ginjal sampai 30%.² Manifestasi kelainan ginjal berupa proteinuria didapatkan pada hampir semua pasien, sindrom nefrotik pada 45-65% pasien, hematuria mikroskopik pada 80% pasien, hipertensi pada 15-50% pasien, penurunan fungsi ginjal pada

40-80% pasien dan penurunan fungsi ginjal yang cepat pada 30% pasien.² Pada kasus ini, manifestasi lupus nephritis yang ditemukan berupa proteinuria (+3) pada pemeriksaan kualitatif, hematuria (+3), disertai adanya silinder *cast* pada sedimen urin.

Peningkatan resiko lupus nephritis dihubungkan dengan adanya HLA-88, HLA-DR2, HLA-DR8, HLA-DQW, defisiensi komplemen seperti C1q, C2, dan C4, serta produksi *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang rendah. Patogenesis timbulnya SLE diawali oleh adanya interaksi antara faktor predisposisi genetik dengan faktor lingkungan, faktor hormon seks, dan faktor neuroendokrin. Interaksi faktor-faktor ini akan mempengaruhi dan mengakibatkan terjadinya respon imun yang meningkatkan aktivitas sel-T dan sel-B, sehingga terjadi peningkatan autoantibodi (DNA-anti-DNA). Sebagian dari autoantibodi ini akan membentuk kompleks imun bersama nukleosom (DNA-histon), kromatin, C1q, laminin, Ro (SS-A), ubiquitin, dan ribosom; yang

kemudian akan membentuk deposit (endapan) sehingga terjadi kerusakan jaringan.⁶

Sebaiknya, pengobatan diberikan setelah didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi dari biopsi ginjal. Berdasarkan Rekomendasi Lupus tahun 2011, semua penderita lupus nephritis harus menjalani biopsi ginjal, jika tidak ada kontraindikasi untuk biopsi. Tindakan ini ditujukan untuk menentukan kelas kelainan ginjal. Bila biopsi ginjal tidak dapat dilakukan karena berbagai alasan, dapat digunakan panduan berdasarkan *World Health Organisation* (WHO).⁵ Klasifikasi lupus nephritis menurut WHO dapat dilihat pada [tabel 3](#).

Pada kasus ini, proteinuria secara kuantitatif belum dilakukan, namun adanya hematuria, leukosituria, silinder *cast*, serta anti ds-DNA positif, mengarah ke lupus nephritis klas IV, walaupun saat ini fungsi ginjal masih dalam batas normal.

Algoritme penatalaksanaan SLE berdasarkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2011 dapat dilihat pada [gambar 3](#).

Berdasarkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2011, terapi lupus nephritis derajat sedang/berat diberikan terapi induksi *pulse cyclophosphamide* dosis 0,5-0,75 gr/m²/bulan sebanyak 7 *pulse*, bila respon terapi baik dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan *cyclophosphamide* intravena dosis yang sama tiap 3 bulan selama 1 tahun.⁵ Bila tidak respon dengan terapi *cyclophosphamide*, dapat ditambahkan terapi rituximab, cyclosporine, atau immunoglobulin intravena.⁵

Berdasarkan literatur, terapi lupus nephritis kelas III dan IV dibedakan menjadi terapi induksi dan terapi pemeliharaan. Tujuan terapi induksi adalah untuk mencapai keadaan remisi yang ditandai oleh resolusi gejala-gejala ekstra-renal, manifestasi serologik menjadi lebih baik, serta resolusi dari kondisi hematuria, kristal seluler, dan konsentrasi kreatinin serum berkurang atau paling tidak menetap. Obat-obat yang digunakan untuk terapi induksi adalah *pulse* glukokortikoid, *cyclophosphamide*, mikofenolat mofetil (MMF), azatioprin, rituximab, obat lain seperti immunoglobulin intravena, siklosporin, leflunomid, antibodi monoklonal, inhibitor komplemen (pemakaian obat lain ini masih terbatas dan belum jelas). Terapi pemeliharaan (*maintenance*) ditujukan untuk mencegah relaps dan menekan aktivitas penyakit, mencegah progresivitas ke arah penyakit ginjal kronis dan mencegah efek samping pengobatan yang lama.⁶

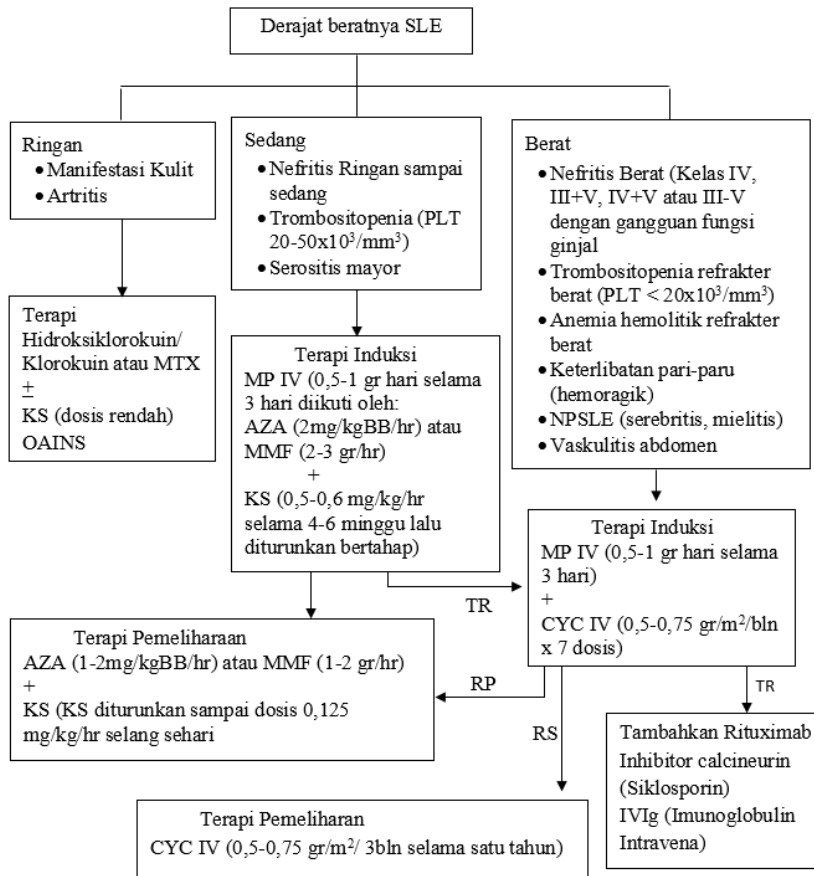
Pada umumnya, lupus nephritis berespon baik terhadap terapi konvensional *cyclophosphamide* sehingga dijadikan sebagai lini pertama dalam penatalaksanaan lupus nephritis.⁵ Sebuah studi meta-analisis menyatakan bahwa resiko renal insufisiensi dan dialisis lebih rendah dengan penambahan terapi imunosupresan dibandingkan



Gambar 1 Foto Ekstrimitas bawah pasien



Gambar 2 Foto Wajah Pasien



Gambar 3 Algoritme Penatalaksanaan SLE⁵
Keterangan: AZA = azatioprin, CYC = siklofosamid, KS = Kortikosteroid setara prednison, MP = Metilprednisolon, NPSLE = Neuropsikiatrik SLE, OAINS = Obat Anti Inflamasi NonSteroid, SLE = Systemic Lupus Erythematosus, TR = Tidak Respon, RP = Respon Penuh, RS = Respon Sebagian

pemberian kortikosteroid tunggal, namun tidak berbeda signifikan pada tingkat mortalitas.⁷ Pemberian *pulse cyclophosphamide* intravena dihubungkan dengan *10-year renal survival* secara signifikan lebih baik dibandingkan pemberian prednison tunggal. Studi meta-analisis lain menyatakan bahwa pemberian *cyclophosphamide* bersamaan dengan kortikosteroid secara signifikan menurunkan resiko *doubling* kreatinin serum dibandingkan dengan pemberian kortikosteroid tunggal tetapi tidak berpengaruh pada tingkat mortalitas.⁷

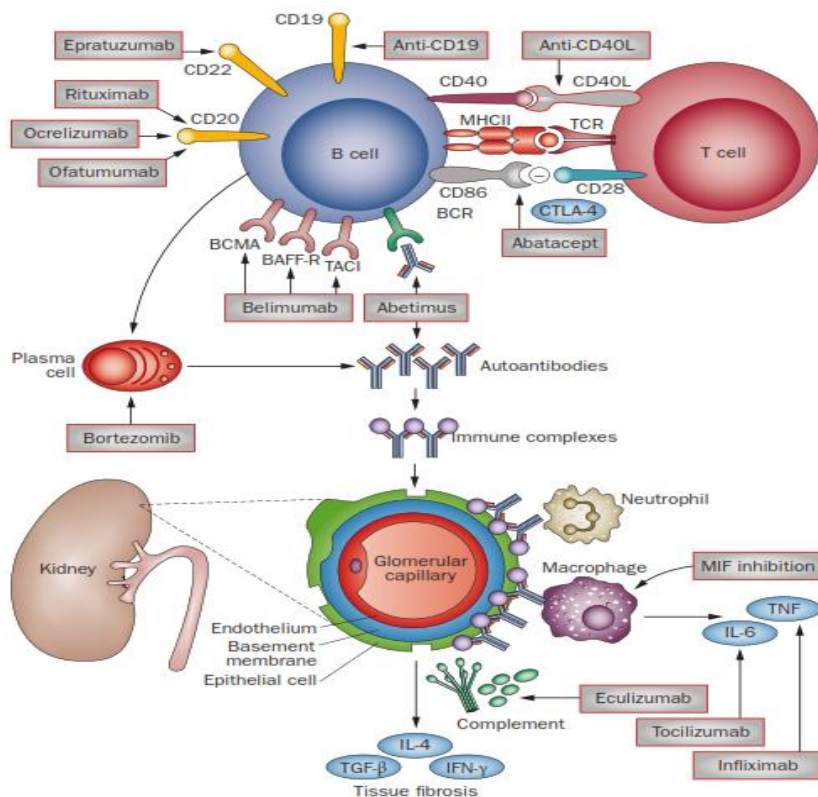
Terapi yang efektif dihubungkan dengan menurunnya manifestasi inflamasi, berkurangnya gejala ekstrarenal, membaiknya kadar C3, C4, dan titer anti-dsDNA. Gejala perbaikan pada ginjal akan didapatkan berkurangnya aktivitas sedimen urin, membaiknya kadar kreatinin plasma, dan berkurangnya proteinuria.⁶ Berdasarkan *American College of Rheumatology (ACR) guideline*, respon renal terhadap terapi dibedakan menjadi *Complete Renal Response (CRR)*, *Partial Renal Respon*

(PRR), atau *No Respon (NR)*. CRR didefinisikan sebagai suatu peningkatan *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* >25% jika nilai *baseline* abnormal; sedimen urin inaktif (<5 eritrosit/HPF) dan *cast* eritrosit negatif); serta minimal terjadi 50% penurunan ratio protein urin dibandingkan kreatinin urin (Upr/Ucr ratio) hingga 0,2. PRR didefinisikan sebagai *stable eGFR* (eGFR minimal 75% dari nilai *baseline*); sedimen urin inaktif; dan minimal 50% penurunan pada Upr/Ucr ratio 0,2-2,0. Pasien tergolong NR jika kriteria CRR maupun PRR tidak terpenuhi.¹ Target ini sebaiknya dicapai dalam waktu 6 bulan dan tidak lebih dari 12 bulan setelah terapi induksi diberikan.⁸

Pada kasus ini, pasien merupakan seorang penderita lupus nephritis yang sudah mendapat terapi *cyclophosphamide* dua seri, dengan kondisi proteinuria sebelum diberikan terapi *cyclophosphamide* adalah +4. Setelah diberikan terapi *cyclophosphamide*, kondisi proteinuria menurun sedikit menjadi +3, dengan sedimen urin masih aktif yaitu terdapat eritrosit, leukosit, serta silinder *cast*. Belum terdapat perbaikan yang signifikan. Kemungkinan kondisi ini merupakan suatu keadaan yang refrakter terhadap terapi konvensional (*cyclophosphamide*).

Definisi umum tentang lupus nephritis refrakter sangatlah minim. Menurut rekomendasi EULAR/ERA-EDTA, lupus nephritis refrakter adalah suatu kondisi dimana: 1) seorang penderita lupus gagal mengalami perbaikan dalam waktu 3-4 bulan terapi (tidak tercapai penurunan pada *urine protein (Upr)* atau terjadi perburukan GFR); 2) seorang penderita lupus yang tidak mencapai PRR setelah 6-12 bulan terapi; dan 3) seorang penderita lupus yang tidak mencapai CRR setelah 2 tahun terapi. Menurut *ACR guideline*, ditetapkan definisi yang lebih sederhana yaitu kondisi refrakter adalah terjadi perburukan nephritis (>50% peningkatan Upr atau peningkatan serum kreatinin selama 3 bulan terapi atau secara umum dinyatakan gagal terapi (diputuskan oleh dokter yang mengobati) setelah 6 bulan terapi.⁸ Prevalensi pasien lupus nephritis yang resisten terhadap terapi imunosupresan sekitar 20%-70%, dengan tingkat kegagalan yang tinggi pada periode *follow-up* yang singkat.⁹

Penanganan kasus lupus nephritis yang refrakter terhadap terapi konvensional cukup banyak menyita perhatian pada beberapa tahun terakhir. Para klinisi berupaya keras untuk mengatasi hal tersebut, sehingga digunakanlah terapi agen terbaru yaitu suatu agen biologis yang ditujukan untuk menekan proses terbentuknya autoantibodi pada kondisi SLE.¹⁰ Saat ini, rituximab dinyatakan memiliki efikasi sebagai *steroid-sparing agent* dan sebagai terapi alternatif untuk SLE/nephritis lupus yang refrakter. Rituximab, suatu antibodi monoklonal yang secara selektif melawan B-cell CD20



Gambar 4 Terapi Biologis pada lupus nephritis¹²

receptor. B-cell berperan penting dalam produksi sitokin, presentasi *self-antigen* yang mengaktifasi T-cell, dan mampu memproduksi autoantibodi. CD20 yaitu suatu fosfoprotein yang diekspresikan pada hampir seluruh B-cell. Sekali rituximab berikatan dengan antigen CD-20 pada permukaan B-cell limfosit, *Fc domain* dari Rituximab memfasilitasi proses lisis pada komplemen dan *antibody-dependent B-cell* sehingga jumlah limfosit B berkurang. Dengan berkurangnya B-cell, rituximab dapat mencegah terbentuknya sel-sel auto-reaktif penghasil antibodi.⁹ Terapi biologis pada lupus nephritis secara skematis dapat dilihat pada gambar 4.

Sejumlah kasus SLE berat yang diberikan terapi rituximab dilaporkan cukup banyak berhasil. Thatayatikom dan White, menyatakan bahwa dosis rituximab yang digunakan berbeda-beda, namun dosis yang umumnya diberikan adalah 375 mg/m² per-minggu untuk 2-4 dosis. Dari penelitian ini, didapatkan penurunan B-cell dalam 1-3 bulan terapi, dan pasien tersebut memperoleh respon klinis yang lebih baik dalam keluhan artralgia, serositis, vaskulitis kutaneus, mukositis, dan gejala neurologis.⁷ Efikasi dan keamanan rituximab sebagai terapi lupus nephritis refrakter juga telah diteliti pada pasien SLE di Jepang. Dari total 34 pasien yang diberikan rituximab pada dosis 1000 mg dengan pemberian pada hari ke-1, hari ke-15, hari ke-169, dan hari ke-183 didapatkan

penurunan aktivitas penyakit pada 16 pasien (76,5%). Serta pada 17 pasien dengan lupus nephritis, respon rate 58,8% dan 52,9% menurut kriteria ACR dan LUNAR *study*. Dari hasil penelitian ini, rituximab dinyatakan efektif untuk terapi pasien Japanese dengan SLE dan lupus nephritis yang refrakter terhadap terapi konvensional.¹

Namun, berbeda halnya dengan hasil penelitian uji klinis, *double-blind, placebo-controlled phase II/III SLE Evaluation of Rituximab (EXPLORER)* atau *Lupus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) study* tidak menunjukkan superioritas rituximab dibanding placebo. Tetapi dari hasil uji klinis ini, sejumlah subjek penelitian yang mendapat terapi rituximab baik pada penelitian EXPLORER maupun LUNAR *study*, mencapai remisi dan menunjukkan perbaikan serologis pada kadar C3, C4 komplemen, penurunan kadar anti-dsDNA dibandingkan yang hanya menerima placebo.¹

Untuk saat ini, rituximab belum ditetapkan sebagai lini pertama terapi lupus nephritis oleh *Food and Drug Administration United State (FDA US)* maupun *European Medicine Agency*. Namun, berbeda halnya dengan yang direkomendasikan oleh ACR dan EULAR/ERA-EDTA *guideline* bahwa rituximab dapat digunakan sebagai terapi pasien dengan lupus nephritis yang refrakter terhadap terapi immunosupresan konvensional termasuk *cyclophosphamide* dan *mycophenolate mofetil (MMF)*.¹

Pada kasus ini, terapi rituximab diberikan secara drip intravena dosis 1000 mg dalam 500 cc NaCl 0,9%, mulai 1 jam pertama 8 tetes/menit, 1 jam kedua 12 tetes/menit, 1 jam ketiga 16 tetes/menit, selanjutnya 40 tetes/menit sampai habis. Sebelum pemberian drip rituximab, diberikan premedikasi 30 menit sebelumnya yaitu metilprednisolon 125 mg intravena, ondansetron 8 mg intravena, dan paracetamol 500 mg per-oral. Monitoring reaksi alergi dilakukan selama dan setelah pemberian drip rituximab.

Dari hasil studi kohort pada pasien Japanese SLE, prognosis pasien yang mendapat terapi rituximab dibandingkan dengan terapi konvensional dinyatakan efektif untuk mengontrol penyakit dan memungkinkan untuk penurunan dosis terapi steroid. Pada studi ini dinyatakan pula rituximab ditoleransi dengan baik, dan hampir semua *adverse drug reaction* yang terjadi dalam tingkat ringan-sedang. Efikasi rituximab pada studi ini dinyatakan konsisten dengan penemuan dari studi lain di *University College London Hospital* bahwa sekitar 89% pasien SLE mencapai keadaan remisi atau remisi parsial dengan pemberian rituximab.¹ Pada kasus ini, reaksi alergi setelah pemberian Rituximab tidak terjadi, keadaan umum pasien

baik. Respon renal terhadap terapi rituximab cukup baik, terbukti dari setelah pemberian Rituximab yang kedua, proteinuria menjadi negatif (31/5/16). Setelah 2 tahun pengamatan, respon renal terhadap terapi rituximab dibarengi dengan terapi remisi *cyclophosphamide* pada kasus ini dapat dinyatakan sebagai *Partial Renal Response* karena pasien masih dalam tahap pengobatan. Dari hasil studi meta-analisis, *outcomes* terapi rituximab pada *Refractory Lupus Nephritis* didapatkan *partial response rates* sebesar 32% (95% CI, 27%-38%).¹³

Komplikasi terapi Rituximab adalah meningkatnya resiko infeksi akibat efek samping leukopenia dan neutropenia. Terier *et al.*, menyatakan infeksi berat dapat terjadi pada 9% pasien SLE yang diterapi dengan rituximab, pada umumnya dalam 3 bulan pertama setelah terapi.¹⁴ Infeksi yang terjadi dapat berupa pneumonia bakterial, reaktivasi virus hepatitis B (HBV), infeksi saluran kencing, termasuk infeksi sendi dan tulang (septik arthritis, sinovitis, infeksi tulang panggul).¹⁵ Pada kasus, setelah pemberian rituximab yang kedua terjadi komplikasi infeksi berupa septik arthritis yang dapat ditangani dengan pemberian antibiotik intravena.

RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus, seorang perempuan, berusia 17 tahun, suku Timor, datang dengan keluhan utama bengkak pada kedua punggung kaki, kemerahan pada kulit bila terkena sinar matahari, nyeri sendi, ulserasi pada mulut, dengan hasil laboratorium ANA test positif, proteinuria, disertai kadar gula darah yang tinggi. Pasien didiagnosis dengan SLE, lupus nephritis, dan DM Tipe lain. Setelah diberikan terapi *cyclophosphamide* dan Rituximab, kondisi pasien membaik.

PEMBIAYAAN DAN KONFLIK KEPENTINGAN

Laporan kasus ini ditulis tanpa adanya konflik kepentingan dan pembiayaan laporan kasus ditanggung secara pribadi oleh penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, et al. Original Article: Efficacy and Safety of Rituximab in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis Who Are Refractory To Conventional Therapy. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(1): p.80-86.
2. Sutoko B. Gambaran Klinik dan Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing. 2014; p. 3351 – 3359.
3. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al. Epidemiology and Sociodemographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis among U.S. Adults with Medicaid Coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(3): p.753-763.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace D, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64(6): p.797-808.
5. Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK, Hamijoyo L, Albar Z, Kalim H, Hermansyah, Kertia N, Achadiono DNW, Manuaba IARW, Suarjana N, Dewi S, Ongkowijaya JA. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia*. 2011; p.1-46.
6. Dharmeizar, Bawazier LA. Diagnosis dan Penatalaksanaan Nefritis Lupus. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing. 2014; p. 3378 – 3383.
7. Ponticelli C. Diagnostic & Therapeutic Corner: New Therapy for Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: p.863-868.
8. Fanouriakis A, Bertsias G. Management of Refractory Lupus Nephritis. *EMJ Nephrol*. 2015; 3(1): p. 83-89.
9. Kallou S, Aggarwal N, Mohan P. Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:p.154-161.
10. Merrill JT, Neuwelt M, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely active Systemic Lupus Erythematosus. The Randomized, Double Blind, Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62 (1): p. 222-233.
11. Jiang B, Li T, Chen S, et al. Original Article: Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren Syndrome Patients with Refractory Thrombocytopenia, A Retrospective Study of 21 cases. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(5): p. 244-250.
12. Chan TM. Reviews: Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat. Rev. Nephrol*. 2014; p. 1-13.
13. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, Haddad HE, Almoallim H. Outcomes of Rituximab Therapy in Refractory Lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018; 1-9.
14. Nixon A, Ogden L, Woywodt A, Dhaygude A. Infectious Complications of Rituximab Therapy in Renal Disease. *Clin Kidney J*. 2017; 10(4): 455-60.
15. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does Rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis*. 2011;15: e2-e16.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution