

## Fenomena *Acquired* Hemofilia A (AHA) Setelah Infeksi Covid-19: Sebuah Tinjauan Literatur

*Niluh Ayu Sri Saraswati*

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

### ARTICLE INFO

#### *Article history:*

Received January 29, 2021  
Accepted February 13, 2021  
Published April 25, 2021

#### *Keyword:*

*Acquired* Hemofilia A  
AHA  
COVID-19

#### *\*) corresponding author*

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; Jl.  
P.B. Sudirman, Denpasar – Bali 80232

Email: [niluhsaras@gmail.com](mailto:niluhsaras@gmail.com)  
DOI: 10.30604/makein. 202118

### ABSTRACT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disease caused by circulating autoantibodies directed against the clotting factor VIII (FVIII) that leads to bleeding. It is often associated with pregnancy, autoimmune, malignancy, drugs, or infection – including COVID-19. Recently, there are 2 reported cases of AHA following COVID-19 infections. This study aims to examine the results of various studies from several journals about the association between COVID-19 infection and AHA. Those studies were collected and reviewed then written as a literature review study. As AHA is included into coagulation disorders, which also known as coagulopathy, is associated with thrombotic complications, and is well described as one of the COVID-19 complications. So, it is possible that COVID-19 infection leading to AHA due to its thrombotic complications. Moreover, COVID-19 infection is causing immune dysregulation, rising the FVIII autoantibodies which also contributes to caused AHA. So, it is important for the clinician to know that COVID-19 infections could trigger the emerging of AHA, as it is one of the thrombotic complications in COVID-19 infection. Further study about this phenomenon is needed.

**ABSTRAK:** *Acquired* hemofilia A (AHA) merupakan sebuah penyakit autoimun langka yang disebabkan oleh antibodi di dalam tubuh yang menyerang faktor VIII (FVIII). AHA seringkali berkaitan dengan kehamilan, autoimun, keganasan, penggunaan obat-obatan, serta infeksi – termasuk COVID-19. Belakangan ini terdapat 2 buah kasus AHA yang dilaporkan terjadi setelah pasien mengalami infeksi COVID-19. Studi ini bertujuan untuk mengamati hasil studi dari berbagai jurnal mengenai hubungan antara infeksi COVID-19 dengan AHA. Studi tersebut dikumpulkan dan ditelaah, kemudian dituangkan kembali dalam bentuk studi review literatur. AHA merupakan kelainan koagulasi yang disebut juga sebagai koagulopati, yang berhubungan dengan komplikasi trombosis, salah satu manifestasi komplikasi dari infeksi COVID-19. Oleh karena itu, infeksi COVID-19 dapat menginduksi terjadinya AHA sebagai salah satu komplikasi trombosis yang ditimbulkan. Infeksi COVID-19 juga menimbulkan disregulasi imun yang meningkatkan pembentukan autoantibodi terhadap FVIII sehingga menjadi kontributor terjadinya AHA. Oleh karena itu, perlu diketahui bahwa infeksi COVID-19 dapat mencetuskan terjadinya AHA sebagai salah satu komplikasi trombosis yang ditimbulkan. Studi lebih lanjut mengenai fenomena tersebut masih diperlukan untuk mengetahui lebih dalam mengenai kaitan antara AHA dengan infeksi COVID-19.

This open access article is under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



## PENDAHULUAN

*Acquired* hemofilia A (AHA) merupakan sebuah penyakit autoimun yang langka. Insiden AHA pada populasi di dunia diperkirakan mencapai 1.5 kasus per 1 juta populasi/tahun, dengan penderita dominan ialah orang berusia lanjut; median usia 64 tahun – 78 tahun (Cohen & Kessler, 1996; Delgado et al., 2003; M Franchini & Lippi, 2008; Massimo Franchini et al., 2017, 2020; Gibson et al., 2016; Kessler & Knobl, 2015; Kruse-Jarres et al., 2017). Namun, tidak menutup kemungkinan AHA terjadi pada usia 20 – 40 tahun, yang biasanya berkaitan dengan kehamilan (Massimo Franchini et al., 2017; Tengborn et al., 2012). Penyakit tersebut disebabkan karena antibodi di dalam tubuh menyerang faktor VIII (FVIII) yang merupakan salah satu faktor pembekuan darah (M Franchini & Lippi, 2008; Massimo Franchini et al., 2020; Gibson et al., 2016; Kruse-Jarres et al., 2017). Setengah dari seluruh kasus AHA yang ditemukan tidak memiliki penyakit maupun faktor pencetus terjadinya AHA (idiopatik), sedangkan sisanya berhubungan dengan beragam kelainan (Massimo Franchini et al., 2017, 2020). Infeksi, termasuk COVID-19, merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya AHA (Olsen et al., 2020). Belakangan ini terdapat 2 buah kasus AHA yang dilaporkan terjadi akibat infeksi COVID-19 (Massimo Franchini et al., 2020; Olsen et al., 2020).

## METODE

Metode penelitian ini adalah *literature review* atau tinjauan pustaka. Studi *literature review* ini dilaksanakan dengan cara mengumpulkan data atau sumber yang berhubungan dengan topik tertentu. Adapun sumber dapat berupa buku, jurnal yang didapat dari google cendekia dan PubMed. Sumber yang telah didapatkan, kemudian dianalisis untuk mencari persamaan dan perbedaannya. Setelah itu, sumber akan diulas untuk ditarik sebuah kesimpulan dan ditulis kembali menjadi sebuah bentuk *literature review*. Pada studi ini, digunakan kata kunci pencarian *Acquired* Hemofilia, AHA, dan COVID-19 untuk mencari sumber yang relevan. Pada studi ini juga dipaparkan mengenai fenomena AHA setelah infeksi COVID-19 yang ditemukan pada sumber pustaka.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

AHA tergolong dalam penyakit yang terjadi akibat kelainan koagulasi. Terjadinya AHA dimediasi oleh pembentukan antibodi yang menyerang sel tubuh normal. Kejadian tersebut dapat dicetuskan oleh beberapa penyebab seperti kehamilan, penyakit autoimun, keganasan, obat-obatan, ataupun infeksi (Massimo Franchini et al., 2017, 2020; Knoebl et al., 2012; Olsen et al., 2020). Pola pendarahan pada AHA berbeda dengan hemofilia A kongenital, dimana pada AHA pasien biasanya mengalami pendarahan dibawah kulit, otot, jaringan lunak, maupun membran mukosa (contoh: mimisan, pendarahan gastrointestinal, darah pada air seni, hingga pendarahan pasca melahirkan). Pendarahan yang terjadi pada AHA biasanya cukup serius, bahkan dapat mengancam nyawa (M Franchini et al., 2015; Massimo Franchini et al., 2017). Oleh karena itu, AHA dipertimbangkan sebagai penyakit kelainan darah yang berat dan langka (Coppola et al., 2010; Massimo Franchini et al., 2017). AHA harus dicurigai terjadi pada pasien yang mengalami pendarahan berat dengan onset

mendadak, secara spontan atau setelah trauma minor, tanpa memiliki riwayat kelainan pendarahan sebelumnya ataupun riwayat kelainan darah pada keluarga. AHA dapat didiagnosis dengan peningkatan *activated partial thromboplastin time* (APTT), yang tidak dapat dikoreksi dengan plasma normal, disertai dengan nilai *prothrombin time* (PT) yang normal (Massimo Franchini et al., 2017). Sedangkan penyekat FVIII dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan *Bethesda assay* (BA), *Nijmegen Bethesda assay* (NBA), dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Kruse-Jarres et al., 2017; Werwitzke et al., 2016).

Seperti yang kita ketahui bahwa saat ini terdapat masalah gawat darurat kesehatan diseluruh dunia yang diakibatkan oleh infeksi COVID-19. Dimana infeksi tersebut disebabkan oleh coronavirus 2 (SARS CoV 2) yang menyerang sistem pernapasan manusia. Pada kasus berat infeksi COVID-19, biasanya pasien mengalami pneumonia berat disertai *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, serta kegagalan multi organ (Cattaneo et al., 2020; Hajra et al., 2020; Terpos et al., 2020). Beberapa sumber mengatakan bahwa hiperkoagulasi juga merupakan salah satu faktor yang memperberat infeksi COVID-19 (Connors & Levy, 2020; Hajra et al., 2020; Klok et al., 2020; Whyte et al., 2020). Teori tersebut ditunjang dengan bukti bahwa peningkatan marker inflamasi sejalan dengan peningkatan marker koagulasi; dimana apabila terjadi peningkatan interleukin (IL)-6, maka jumlah fibrinogen juga akan mengalami peningkatan (Hajra et al., 2020; Ranucci et al., 2020; Tang et al., 2020). Aktivasi kaskade koagulasi yang tidak terkontrol akibat inflamasi dapat berakhir pada koagulopati konsumtif (Connors & Levy, 2020; Hajra et al., 2020). Insiden kejadian thrombosis maupun koagulopati pada infeksi COVID-19 berkisar antara 7.7 – 49% (Hajra et al., 2020; Klok et al., 2020; Thomas et al., 2020). Selain itu, pada infeksi COVID-19 biasanya terjadi kerusakan endotel yang akan serta merta meningkatkan aktivasi *tissue factor* dan platelet, sehingga meningkatkan pembentukan thrombin dan fibrin yang berujung pada thrombosis dan koagulopati (Abou-Ismael et al., 2020; Hajra et al., 2020; Iba et al., 2020; McGonagle et al., 2020). Oleh karena itu, penyakit AHA dapat menjadi salah satu komplikasi dari COVID-19. Infeksi COVID-19 juga menimbulkan disregulasi imun yang meningkatkan pembentukan autoantibodi terhadap FVIII sehingga menjadi kontributor terjadinya AHA (Olsen et al., 2020).

Terdapat 2 laporan kasus yang telah dipublikasikan mengenai fenomena AHA yang terjadi akibat infeksi COVID-19, salah satu fenomena merupakan kasus kambuhnya AHA setelah infeksi COVID-19, sedangkan fenomena lainnya merupakan kasus AHA de novo setelah infeksi COVID-19.

Pada kasus AHA dengan pendarahan yang kambuh akibat infeksi COVID-19 ditemukan di kota Mantua. Pasien laki-laki berusia 66 tahun datang pertama kali pada tahun 2011 dengan keluhan pendarahan dibawah kulit dan otot yang cukup berat, riwayat pendarahan sebelumnya disangkal oleh pasien. Saat dilakukan pemeriksaan, ditemukan pasien mengalami anemia (hemoglobin 9g/dL), disertai memanjangnya APTT (2.97; rujukan normal 0.82 – 1.18) dan ditemukan penyekat FVIII dengan titer 25 BU. Pasien didiagnosis dengan AHA dan remisi komplisit didapatkan setelah pengobatan hari ke-21. Pasien rutin kontrol selama 9 tahun dengan pengecekan titer koagulasi setiap 6 bulan dinyatakan selalu normal. Pada bulan Maret tahun 2020, pasien dirawat akibat keluhan demam, batuk, dan sesak napas, dimana pasien didiagnosis COVID-19. Pada pemeriksaan, ditemukan pendarahan massif pada sekujur tubuh pasien, dengan APTT 2.87 dan titer penyekat FVIII mencapai 19 BU. Pasien kemudian didiagnosis kembali

dengan AHA berulang akibat infeksi COVID-19. Pasien mencapai remisi AHA pada hari ke-20 perawatan dengan pengobatan yang sama seperti 9 tahun silam, sedangkan remisi COVID-19 didapatkan pada hari perawatan ke-14 (Massimo Franchini et al., 2020).

Kasus lainnya melaporkan mengenai AHA pada seorang wanita berusia 83 tahun dengan keluhan memar pada seluruh tubuh dalam 1 minggu sebelum memeriksakan diri ke RS. Sekitar 2 minggu sebelum keluhan tersebut, pasien mengalami ageusia dan didiagnosis dengan COVID-19, lalu pasien mengalami isolasi mandiri. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pendarahan massif dibawah kulit, dan setelah melakukan CT scan abdomen, ditemukan hematoma pada otot iliac unilateral. Pasien juga mengalami anemia (hemoglobin 6.5 g/dL) disertai titer penyekat FVIII sebesar 25 BU. Pasien kemudian didiagnosis dengan AHA setelah terinfeksi COVID-19 (Olsen et al., 2020).

Pada kedua kasus tersebut, dapat diketahui bahwa infeksi COVID-19 dapat mencetuskan terjadinya AHA. Namun mekanismenya jelas mengenai hal tersebut masih belum diketahui. Sejauh ini AHA dikatakan dapat muncul akibat disregulasi imun yang ditimbulkan oleh infeksi COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abou-Ismaïl, M., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
- Cattaneo, M., Bertinato, E., Bircocchi, S., Brizio, C., Malavolta, D., & Manzoni, M. (2020). Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>
- Cohen, A., & Kessler, C. (1996). Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol*, 9, 331–354.
- Connors, J., & Levy, J. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033–2040.
- Coppola, A., Favaloro, E., & Tufano, A. (2010). Acquired inhibitors of coagulation factors: part I - acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*, 38, 433–446.
- Delgado, J., Jimenez-Yuste, V., & Hernandez-Navarro, F. (2003). Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*, 121, 21–35.
- Franchini, M., Castaman, G., & Coppola, A. (2015). Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus*, 13, 498–513.
- Franchini, M., & Lippi, G. (2008). Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*, 112, 250–255.
- Franchini, Massimo, Glingani, C., De Donno, G., Casari, S., Caruso, B., Terenziani, I., Perotti, C., Del Fante, C., Sartori, F., & Pagani, M. (2020). The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *American Journal of Hematology*, 95(8), E197–E198. <https://doi.org/10.1002/ajh.25865>
- Franchini, Massimo, Vaglio, S., Marano, G., Mengoli, C., Gentili, S., Pupella, S., & Liumbruno, G. M. (2017). Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*, 22(9), 514–520. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1319115>
- Gibson, C., Berliner, N., Miller, A., & Loscalzo, J. (2016). Clinical problem-solving. A bruising loss. *N Engl J Med*, 375, 76–81.
- Hajra, A., Mathai, S. V., Ball, S., Bandyopadhyay, D., Veyseh, M., Chakraborty, S., Lavie, C. J., & Aronow, W. S. (2020). Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*, 80(15), 1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
- Iba, T., Levy, J., Levy, M., Connors, J., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
- Kessler, C., & Knobl, P. (2015). Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*, 95(81), 36–44.
- Klok, F., Kruij, M., Van Deer Meer, M., Arbous, M., Gommers, D., & Kant, K. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an update analysis. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Knoeb, P., Marco, P., & Baudo, F. (2012). Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European acquired hemophilia (EACH2) registry. *J Thromb Haemost*, 10, 622–631. <http://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
- Kruse-Jarres, R., Kempton, C. L., Baudo, F., Collins, P. W., Knoeb, P., Leissinger, C. A., Tiede, A., & Kessler, C. M. (2017). Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *American Journal of Hematology*, 92(7), 695–705. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>
- McGonagle, D., O'Donnell, J., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
- Olsen, G. M., Rinder, H. M., & Tormey, C. A. (2020). De novo acquired hemophilia as an immune dysregulation phenomenon following SARS-CoV-2 infection. *Transfusion*, 95(October 2020), 9–10. <https://doi.org/10.1111/trf.16254>

## KESIMPULAN DAN SARAN

Perlu diketahui bahwa infeksi COVID-19 dapat menimbulkan beragam komplikasi, salah satunya ialah thrombosis atau koagulopati. AHA merupakan salah kelainan koagulasi yang dapat dicetuskan oleh infeksi COVID-19. Sejauh ini, disregulasi imun yang terjadi akibat inflamasi pada infeksi COVID-19-lah yang diduga sebagai pencetus terbentuknya antibodi terhadap FVIII, sehingga menimbulkan penyakit AHA. Namun, studi lebih lanjut mengenai fenomena tersebut masih diperlukan untuk mengetahui lebih dalam mengenai kaitan antara AHA dengan infeksi COVID-19.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada potensi konflik kepentingan yang dilaporkan oleh penulis.

- Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., Dei Poli, M., & Resta, M. (2020). The procagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* *18*(4), 844–847.
- Tengborn, L., Baudo, F., & Huth-Kuhne, A. (2012). Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*, *119*, 1529–1537.
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T., & Politou, M. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*, *95*(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- Thomas, W., Varley, J., Johnston, A., Symington, E., Robinson, M., & Sheares, K. (2020). Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res*, *191*, 76–77.
- Werwitzke, S., Geisen, U., & Nowak-Gottl, U. (2016). Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: a data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost.* *14*, 940–947.
- Whyte, C., Morrow, G., Mitchell, J., Chowdary, P., & Murch, N. (2020). Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombotic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14872>