

CASE REPORT

Seorang Pria 21 Tahun dengan Urin Berwarna Gelap: Sebuah Laporan Kasus

Joseph Partogi Sibarani¹

¹ Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen

Korespondensi: Joseph Partogi Sibarani; Email: josephsibarani@gmail.com

Abstract

Background: First published by Strubing in 1882, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a chronic acquired disorder characterized by the occurrence of intravascular hemolysis and hemoglobinuria which commonly occurs when patients sleep at night, caused by cellular abnormalities due to somatic mutations that cause intrinsic damage on the red blood cell membrane, making it more susceptible to complement lysis.

The incidence of PNH varies greatly in various populations and is more common in Southeast Asia. In general, the incidence is estimated to be 1 -1.5 cases / million population. This case is more common in young adults, but can also be found in children and parents.

In general the clinical picture of PNH includes symptoms of anemia, hemoglobinuria, signs of bleeding, and gastrointestinal complaints. Diagnosis can be determined through blood, urine, bone marrow and cytogenetic examination.

We reported the case of a 21-year-old man with complaints of pale face, easy fatigue and tea colored urine in the morning. After several laboratory tests and aspiration of the bone marrow, PNH diagnosis is made. Glucocorticoids used as therapy, and patients are discharged with clinical improvement.

Keywords: PNH, hemolytic anemia, Ham test, glucocorticoid

Abstrak

Latar Belakang: Pertama kali dipublikasikan oleh Strubing pada tahun 1882, *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* (PNH) adalah suatu kelainan kronis didapat yang ditandai terjadinya hemolisis intravaskular dan hemoglobinuria yang umumnya terjadi pada saat pasien tidur di malam hari, yang disebabkan oleh kelainan selular karena mutasi somatik yang menyebabkan kerusakan intrinsik pada membran sel darah merah sehingga lebih rentan terhadap aksi lisis komplemen. Insiden PNH sangat bervariasi pada berbagai populasi dan lebih sering terjadi di Asia Tenggara. Secara umum, insidensinya diperkirakan 1 -1,5 kasus/juta populasi. Kasus ini lebih sering dijumpai pada usia dewasa muda, tetapi juga bisa dijumpai pada anak-anak dan orangtua.

Secara umum gambaran klinis PNH meliputi gejala anemia, hemoglobinuria, tanda-tanda perdarahan, serta keluhan gastrointestinal. Penegakkan diagnosis dapat ditentukan melalui pemeriksaan darah, urin, sumsum tulang dan sitogenetika.

Kami laporkan kasus seorang pria 21 tahun dengan keluhan muka pucat, mudah lelah dan BAK berwarna teh pekat pada pagi hari. Setelah dilakukan beberapa pemeriksaan laboratorium dan aspirasi sumsum tulang, ditegakkan diagnosa PNH. Pada kasus dilakukan terapi menggunakan glukokortikoid, dan pasien dipulangkan dengan perbaikan klinis.

Kata kunci: PNH, anemia hemolitik, tes Ham, glukokortikoid

Pendahuluan

Salah satu jenis anemia, yaitu anemia hemolitik, adalah berkurangnya kadar hemoglobin dari nilai normal akibat kerusakan sel eritrosit yang lebih cepat daripada kemampuan sumsum tulang untuk menggantikannya. Pada prinsipnya, anemia hemolitik dapat terjadi karena defek molekular, abnormalitas struktur dan fungsi membran-membran, dan karena faktor lingkungan seperti trauma mekanik atau autoantibodi.¹

Berdasarkan etiologinya anemia hemolitik dapat dikelompokkan menjadi anemia hemolitik herediter dan didapat (*acquired*). Anemia hemolitik herediter dapat disebabkan oleh defek enzim misalnya pada defisiensi enzim G6PD (glukosa 6 fosfat dehidrogenase), akibat hemoglobinopati misalnya pada thalassemia, ataupun akibat defek membran misalnya sferositosis herediter. Sementara anemia hemolitik didapat misalnya akibat proses imunologi, mikroangiopati atau akibat infeksi.^{1,2}

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) adalah salah satu dari anemia hemolitik yang didapat. PNH merupakan suatu kelainan kronis didapat yang dikarakteristikan dengan hemolisis intravaskular dan hemoglobinuria terutama pada malam hari atau menjelang pagi. Pertama kali dipublikasikan oleh Strubing pada tahun 1882 tetapi gambaran klinis yang khas akan PNH pertama kali dijelaskan oleh Marchiava dan Micheli di Italia, sehingga dulu penyakit ini juga dikenal dengan penyakit Marchiava-Micheli.³

Insidensi PNH sangat bervariasi pada berbagai populasi dan lebih sering terjadi di Asia Tenggara. Insidensinya bervariasi, mulai dari 1-1,5 kasus/juta populasi pada satu literatur, hingga 3-6 kasus/juta populasi pada literatur lain. Kasus ini lebih sering dijumpai pada usia dewasa muda walaupun juga bisa dijumpai pada anak-anak dan orangtua, namun tidak dijumpai perbedaan yang bermakna antara pria dan wanita. Angka *survival* rata-rata adalah 10-15 tahun.^{4,5}

Tampilan klinis yang utama dari PNH adalah anemia, tanda-tanda hemolisis, hemoglobinuria terutama pada malam hari atau menjelang pagi hari dengan atau tanpa tanda-tanda trombosis. Sebagai alat diagnosis, tes Ham telah dijadikan acuan untuk diagnosis PNH dalam 2 dekade terakhir. Namun dengan berkembangnya pengetahuan terhadap PNH, beberapa alat diagnosis lain telah diajukan untuk PNH. Yang saat ini dijadikan alat diagnosis baku emas adalah sitometri arus (*flow cytometry*) yang dapat menilai CD55 dan CD59.^{6,7}

Berbagai macam penatalaksanaan dapat dilakukan dengan hasil yang bervariasi. Kortikosteroid memiliki keuntungan mudah didapat dan murah, tetapi efek samping dan efektivitas yang tidak begitu tinggi membuat pilihan ini mulai ditinggalkan di negara-negara maju. Saat ini, pengobatan PNH yang dianjurkan adalah penggunaan inhibitor komplemen C5, yaitu eculizumab. Pengobatan lainnya misalnya splenektomi dan terapi androgen. Lainnya adalah suplementasi asam folat dan besi sebagai terapi suportif.⁸

Kasus

Seorang pria, Tn.T, 21 tahun, suku Aceh, pekerjaan buruh bangunan, dirawat di ruang rawat inap RA2 RSUP H. Adam Malik sejak tanggal 4 Januari 2010 dengan keluhan muka pucat yang

sudah disadari os sejak 1 tahun terakhir ini diikuti dengan perasaan mudah lelah dan sesak nafas saat beraktivitas dalam 1 bulan terakhir. Riwayat perdarahan dan kontak rutin dengan zat kimia disangkal. Riwayat demam dan infeksi berulang juga disangkal oleh os. Mata kuning disadari oleh keluarga os sejak 1 bulan terakhir disertai dengan BAK berwarna kuning pekat seperti teh yang terutama pada pagi hari sesudah bangun tidur dan kemudian menghilang pada siang-sore harinya. Riwayat penyakit kuning sebelumnya tidak dijumpai. Mual sesekali dijumpai, tetapi penurunan nafsu makan dan BB tidak dijumpai. Riwayat penggunaan obat-obatan tidak jelas.

Pada saat awal masuk, os dengan kesadaran baik dengan pernafasan yang takipnoe (RR:26 x/i), tekanan darah, nadi dan temperatur dalam batas normal, sementara tanda-tanda syok tidak dijumpai. Pada pemeriksaan fisik didapati konjungtiva anemis, sklera subikterik, peningkatan tekanan vena jugularis dan hepatomegali ringan dengan konsistensi kenyal dan pinggir yang tajam.

Pada pemeriksaan laboratorium awal, didapati anemia berat (Hb 2,3 gr/dl) dengan morfologi normokrom normositer, peningkatan enzim transaminase (SGOT 387 U/L dan SGPT 312 U/L), sementara fungsi ginjal, elektrolit dan KGD adrandom dalam batas normal. Foto toraks menunjukkan tanda-tanda kongesti di paru dengan kardiomegali ringan. Pada urinalisa pagi hari, secara makroskopik didapati urin berwarna kuning pekat seperti teh, sementara tes reduksi, bilirubin, urobilinogen dan sedimen dalam batas normal. Feses rutin tidak dijumpai kelainan.

Pada pemeriksaan penunjang lanjutan didapati peningkatan bilirubin indirek (Bil.total 7,74 mg/dl; Bil.direk 2,41 mg/dl); hitung retikulosit 3,9%; tes Coombs (-); apusan malaria darah tepi (-); SI/TIBC 22,81/381 mg/dl (saturasi transferin 5,9%); serum feritin 33,8 mg/dl; LDH 467 U/L; kadar G6PD normal; dan tes Ham (+). Pada pemeriksaan hemostasis didapati peningkatan kadar D-dimer (1498 mg/dl).

Pemeriksaan USG Abdomen menunjukkan dilatasi vena hepatika; ekokardiografi menunjukkan dilatasi LV yang sesuai dengan penyakit jantung anemia (PJA). Aspirasi sumsum tulang menunjukkan adanya hiperplasia eritroid yang ringan.

Dari pemeriksaan ini, ditegakkan diagnosa PNH + PJA. Penatalaksanaan yang dilakukan berupa pengobatan suportif dengan oksigen dan transfusi *washed* PRC (*Packed Red Cell*) dengan target Hb \geq 8gr/dl, serta pemberian diuretik untuk mengatasi kongesti di paru. Terhadap penyakit dasarnya diberikan Metil Prednisolon dengan dosis 1 mg/kgBB/hari (4-4-3, tab 4 mg), heparin profilaksis, preparat besi dan asam folat oral.

Setelah pemberian glukokortikoid selama 10 hari, didapatkan perbaikan baik secara klinis maupun laboratoris. Hemoglobinuria perlahan menghilang ditandai dengan kembali normalnya warna urin pada pagi hari dan menghilangnya tanda-tanda kongesti paru. Pemeriksaan laboratorium beberapa hari sebelum pulang menunjukkan perbaikan pada derajat anemianya (Hb 9,4 mg/dl), perbaikan pada fungsi hati (Bil.total 2,85 mg/dl; Bil.direk 1,07 mg/dl, SGOT/SGPT 51/130 U/L), LDH 108 U/L dan D-dimer 407 mg/dl. Fungsi ginjal dan elektrolit dalam batas normal.

Pasien kemudian dipulangkan dan dianjurkan untuk berobat jalan, namun pasien tidak pernah kontrol dan tidak bisa dilakukan *follow-up* ulang.

Diskusi

PNH merupakan suatu kelainan kronis didapat yang dikarakteristikkan dengan hemolisis intravaskular dan hemoglobinuria terutama pada malam hari atau menjelang pagi serta sering dihubungkan dengan kegagalan sumsum tulang seperti pada anemia aplastik dan sindroma mielodisplastik (MDS). PNH merupakan salah satu kelainan hematologi yang bisa dideskripsikan secara jelas terutama oleh karena perubahan warna urin, yang sudah jelas dari pemberian namanya saja.^{1,2}

Mutasi pada gen PIG-A (*Phosphatidylinositol Glycan class-A*) pada sumsum tulang telah diidentifikasi sebagai penyebab utama. Mutasi pada gen yang berlokasi di kromosom Xp22 ini mengganggu biosintesis GPI (*Glycosylphosphatidylinositol*) yang pada akhirnya akan menyebabkan defisiensi semua protein yang dijangkiti oleh GPI di membran sel (*GPI-anchored proteins/GPI-AP*). Di antara protein-protein ini adalah protein CD55 dan CD59 yang berperan dalam pencegahan hemolisis. Kedua protein ini mencegah terbentuknya C5b-9, yaitu protein komplemen yang menyebabkan terbentuknya pori hemolisis. Defisiensi kedua protein ini menyebabkan sel darah merah amat rentan terhadap proses hemolisis.³⁻⁶

Mutasi somatik yang terjadi pada PNH tidak hanya terbatas pada eritrosit, tetapi dapat juga mencakup trombosit, leukosit dan sel-sel pluripoten hematopoiesis. Karena itulah, kelainan ini dapat bermanifestasi pula sebagai kelainan displasia sumsum tulang seperti anemia aplastik, MDS dan leukemia akut.⁷

PNH merupakan penyakit yang jarang ditemukan, paling banyak dijumpai di daerah Asia Tenggara dan sering dijumpai pada usia dewasa muda tanpa ada kecenderungan akan jenis kelamin tertentu. Gejala klinis yang paling umum dijumpai adalah anemia hemolitik dengan tanda yang khas berupa urin berwarna kuning pekat pada malam hari atau menjelang pagi hari yang merupakan pertanda hemoglobinuria.^{6,7}

Pada kasus, seorang pria usia dewasa muda datang dengan keluhan anemia yang berat disertai dengan tanda-tanda hemolisis. Juga dijumpai tanda yang khas yaitu urin berwarna kuning pekat seperti teh sejak 1 bulan sebelumnya. Sebagai tambahan juga didapatkan tanda-tanda gagal jantung sebagai akibat anemia kronisnya.

Diagnosis PNH dapat dilakukan dengan beberapa cara, tetapi saat ini alat diagnosis yang dijadikan baku emas adalah sitometri arus (*flow cytometry*). *Flow cytometry* menggunakan antibodi yang bereaksi langsung terhadap GPI-AP sehingga memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Pemeriksaan ini dapat mengukur kadar CD55 dan CD59, dan defisiensi keduanya merupakan diagnosa yang definitif terhadap PNH.^{8,9}

Alat bantu diagnosis lain yang sebelumnya luas digunakan adalah tes Ham yang pertama kali diperkenalkan oleh TH Ham pada tahun 1937. Prinsip tes ini adalah mencetuskan hemolisis eritrosit menggunakan zat asam, yaitu amonium klorida. Kelemahan tes ini

adalah hasilnya yang hanya bersifat kualitatif, bukan kuantitatif seperti *flow cytometry*. Walaupun sensitivitas dan spesifitasnya tidak setinggi *flow cytometry*, tes Ham masih digunakan karena relatif tidak membutuhkan biaya yang mahal dan prosedur yang rumit.⁹

Aspirasi sumsum tulang tidak digunakan sebagai alat bantu diagnosa bagi PNH, tetapi rutin dilakukan untuk menilai aktivitas sumsum tulang, dan karenanya pemeriksaan ini direkomendasikan pada PNH. Hasil pemeriksaan bisa bervariasi mulai dari normal, hiposelular, hingga hiperplasia eritroid.^{8,9}

Sebagai tambahan, pada PNH juga dilakukan pemeriksaan untuk menilai hemolisis. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah LDH, hitung retikulosit, haptoglobin dan menilai perbandingan bilirubin indirek dengan bilirubin direk. Tes Coomb dilakukan untuk menilai ada tidaknya proses autoimun.⁹

Pada kasus, pemeriksaan-pemeriksaan awal menunjukkan tanda-tanda hemolisis dengan adanya peningkatan LDH dan hitung retikulosit serta peningkatan bilirubin indirek dibandingkan bilirubin direk. Proses autoimun disingkirkan dengan hasil tes Coomb yang negatif. Apusan malaria darah tepi yang negatif dan enzim G6PD yang normal menunjukkan dua etiologi ini bukan sebagai penyebab anemia hemolitik didapat (acquired). Terakhir, tes Ham yang positif menunjukkan diagnosa akhir berupa PNH.

Secara garis besar PNH dapat dikategorikan menjadi 3 jenis, yaitu:

1. PNH klasik, yaitu jenis PNH dengan tanda-tanda hemolisis intravaskular (retikulositosis, peningkatan LDH dan bilirubin indirek) tanpa disertai dengan kelainan sumsum tulang. Aspirasi sumsum tulang dapat menunjukkan hasil yang normal atau dengan hiperplasia eritroid, tetapi tanpa bukti adanya abnormalitas kariotip.
2. PNH pada kelainan sumsum tulang spesifik, yaitu jenis PNH dengan klinis dan laboratoris sesuai dengan tanda-tanda hemolisis tetapi juga disertai dengan kelainan pada sumsum tulang. Aspirasi sumsum tulang maupun pemeriksaan sitogenetika dapat menunjukkan kelainan seperti anemia aplastik, MDS atau mielopati lain (seperti mielofibrosis). Pemeriksaan kariotip yang abnormal, seperti abnormalitas kromosom 5q, 7 dan 20q, juga mendukung diagnosis.
3. PNH subklinis, yaitu jenis PNH tanpa tanda-tanda klinis dan laboratoris yang sesuai dengan hemolisis. Pemeriksaan *flow cytometry* menunjukkan defisiensi GPI-AP yang ringan. Aspirasi sumsum tulang biasanya menunjukkan kelainan seperti anemia aplastik dan MDS.⁹

Pada kasus ini, jenis PNH adalah PNH tipe klasik. Hal ini didasarkan adanya bukti klinis dan laboratoris sesuai dengan hemolisis (retikulositosis, peningkatan LDH dan bilirubin indirek) yang disertai hasil aspirasi sumsum tulang yang menunjukkan hiperplasia eritroid ringan.

Trombosis adalah penyebab utama kematian pada PNH. Sudah pernah dilaporkan pasien PNH datang dengan klinis trombosis seperti stroke, trombosis vena hepatika, trombosis vena renalis dan emboli paru. Hall dkk (2003) menunjukkan 44% resiko lebih

besar akan kejadian trombosis dalam 10 tahun pada PNH dibandingkan populasi normal. Semakin besar defisiensi GPI-AP, maka resiko trombosis juga akan semakin tinggi. Menurut Moyo dkk (2004), pasien PNH dengan defisiensi GPI-AP 70% memiliki resiko trombosis 11,8 kali lipat lebih besar dibandingkan pasien PNH dengan defisiensi GPI-AP 20%.¹⁰⁻¹²

Pada kasus tidak dijumpai adanya tanda-tanda trombosis. Pengukuran status hemostatis menunjukkan suatu hiperkoagulasi dan pada pasien ini dilakukan profilaksis dengan heparin (Unfractionated Heparin/UHF). Pemeriksaan defisiensi GPI-AP tidak dapat dilakukan mengingat tidak tersedianya alat flow cytometry.

Secara garis besar, penatalaksanaan PNH dapat dibagi menjadi 2. Yang pertama adalah terapi yang bersifat suportif, baik terhadap anemia dan komplikasinya, trombosis, suplementasi besi atau asam folat, maupun terapi simptomatik lainnya. Transfusi pada PNH harus menggunakan washed erithrocyte untuk mengurangi derajat hemolisis lebih lanjut. Sementara yang kedua adalah terapi definitif terhadap PNH. Saat ini pilihan terhadap PNH adalah penggunaan inhibitor komplemen C5 yaitu eculizumab.^{13,14}

Eculizumab, suatu antibodi monoklonal, berikatan dengan afinitas yang tinggi terhadap C5, mencegahnya untuk pecah menjadi C5a dan C5b. Hal ini lebih lanjut akan mencegah pembentukan C5b-9 yang merupakan komplemen penyebab timbulnya pori hemolisis pada PNH. Normalnya, pembentukan C5b-9 akan dicegah oleh CD55 dan CD59. Pada PNH, defisiensi keduanya akibat mutasi somatik menyebabkan timbulnya hemolisis intravaskular. Eculizumab telah terbukti efektif dalam kontrol PNH, tetapi harganya yang mahal membuat ketersediaannya belum terlalu luas.¹⁵⁻¹⁶

Pilihan lain dalam PNH adalah golongan glukokortikoid seperti Prednison dan Metil Prednisolon. Sebelum ditemukannya inhibitor C5, glukokortikoid masih menjadi pilihan utama walaupun efektivitasnya tidak begitu baik dan banyaknya efek samping sistemik apalagi setelah penggunaan jangka panjang. Saat ini, glukokortikoid hanya digunakan pada kasus-kasus dengan hemolisis yang berat dan digunakan dalam jangka pendek. Tetapi, harga yang murah dan ketersediaannya yang luas membuat jenis obat ini masih menjadi pilihan di banyak negara. Dosis yang digunakan adalah 1 mg/kgBB/hari selama 4-6 minggu, kemudian dosis diturunkan perlahan (tapering-off). Perbaikan hemolisis terkadang sudah dapat terlihat 24 jam sesudah pemberian.¹⁷

Pilihan yang lain misalnya adalah terapi menggunakan androgen, terapi gen, dan jika dijumpai keterlibatan sumsum tulang, dapat dipertimbangkan transplantasi sumsum tulang allogenik atau terapi immunosupresi.^{17,18}

Pada kasus, setelah ditegakkan diagnosa PNH, dilakukan terapi menggunakan Metil Prednisolon 1 mg/kgBB/hari. Pemberian glukokortikoid direncanakan selama 4 minggu untuk kemudian dievaluasi ulang. Perbaikan pada hemolisis secara subjektif sudah terlihat 3 hari pasca pemberian glukokortikoid dengan kembali normalnya urin secara makroskopis dan dibuktikan dengan perbaikan pada parameter hemolisis secara laboratoris. Sebagai suportif, dilakukan transfusi washed PRC, profilaksis trombosis menggunakan heparin dan suplementasi zat besi dan asam folat.

Tanpa pengobatan, tingkat mortalitas PNH akan tinggi akibat kejadian trombosis. Sebelum ditemukannya eculizumab, angka survival PNH rata-rata adalah 10-15 tahun. Setelah penggunaan eculizumab sejak tahun 2008, diperkirakan angka ini akan semakin meningkat.¹⁷

Pada kasus, follow up tidak bisa dilakukan mengingat pasien tidak datang untuk kontrol ulang. Episode hemolisis akut, kejadian trombosis, kegagalan pengobatan maupun efek samping pengobatan merupakan hal-hal yang direncanakan untuk dievaluasi.

Kesimpulan

Telah dilaporkan satu kasus *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* pada seorang pria dewasa muda yang sebelumnya datang dengan anemia berat dan urin pagi hari seperti teh pekat. Setelah serangkaian pemeriksaan, ditegakkan diagnosa PNH dan diberikan terapi menggunakan glukokortikoid. Sebagai tambahan dilakukan juga terapi suportif terhadap anemia dan komplikasinya. Setelah 3 minggu rawatan, dijumpai perbaikan dan pasien diizinkan pulang untuk kemudian kontrol ulang. Evaluasi ulang tidak bisa dilakukan karena pasien tidak datang untuk kontrol ulang tersebut.

Daftar Pustaka

1. Ciesla B. Hemolysis. Dalam : Ciesla B (ed). Hematology in Practice. Ed ke-1. F.A.Davis Company. Philadelphia. 2007:51-8.
2. Sedana MP. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 4. Jakarta. Pusat Penerbitan Dept. Ilmu Penyakit Dalam FK-UI.Jakarta. 2006:675-6.
3. Amin MR. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Orion Med J* 2006; **25**:398-9.
4. de Latour RP, Mary J-Y, Salanoubat C, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Natural History of Disease Subcategories. *Blood* 2008; **112**:3099-106.
5. Luzzatto L, Gianfaldoni G. Recent Advances in Biological and Clinical Aspects of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2006; **84**:104-12.
6. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2005; **106**:3699-709.
7. Rosse WF, Ware RE. The Molecular Basis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 1995; **86**:3277-86.
8. Dingli D, Luzzatto L, Pacheco JM. Neutral Evolution in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *PNAS* 2008;**105**(47):18496-500.
9. Krauss JS. Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Ann Clin Laboratory Sci* 2003;**33**(4):401-6.
10. Noji H, Shichishima T, Okamoto M, et al. Microvascular Thrombosis in the Hepatic Vein of Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2007; **86**:216-21.
11. Al-Enezi S, Samuel C, Al-Dosary A. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Presenting with Renal Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Kuwait Med J* 2003;**35**(2):293-5.
12. Granata G, Izzo T, Di Micco P, et al. Thromboembolic Events and Haematological Diseases: A Case of Stroke as Clinical Onset of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Thrombosis J* 2004; **2**:10-3.
13. Brodsky RA. How I Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2009; **113**:6522-7.
14. Tiu R, Maciejewski J. Immune Pathogenesis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2006; **84**:113-7.

-
15. Charneski L, Patel PN. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Drugs* 2008; **68(10)**:1341-6.
 16. Dmytrjuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA Report: Eculizumab (Soliris®) for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The Oncologist* 2008; **13**:993-1000.
 17. Hill A. Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Haematologica* 2011; **96(1)**:8-12.
 18. Xu W, Li JY, Wang L, Yu H, Zhang SJ, Sheng RL. Successful Application of Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Chin Med J* 2007; **120(22)**:2056-8.