**Theraupetic Management of Patients with Evans Syndrome: Narrative Review**

**Tata Laksana Terapi Pasien dengan Sindrom Evans: Kajian Naratif**

**Abstract**

Evans syndrome is a rare autoimmune disorder characterized by the simultaneous or sequential occurrence of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and immune thrombocytopenic purpura (ITP), and sometimes accompanied by autoimmune neutropenia. The complexity of this syndrome poses significant challenges in diagnosis and therapeutic management, given its chronic, heterogeneous course, and the varying responses of patients to treatment. This narrative review aims to provide a comprehensive overview of diagnostic approaches and current therapeutic options for patients with Evans syndrome. Literature search methods were conducted using the PubMed and Science Direct databases with relevant keywords up to 2025, as well as reviewing references from related articles. The study findings indicate that there is no widely accepted standard protocol for managing Evans syndrome. First-line therapy typically involves steroids and/or IVIG, while second-line therapy includes rituximab, immunosuppressive agents, and thrombopoietin receptor agonists. In severe or refractory cases, splenectomy, biological therapy, or stem cell transplantation may be considered. In conclusion, the management of Evans syndrome is individualized and still heavily dependent on clinical experience and indirect evidence from AIHA and isolated ITP therapy. Further research is needed to develop more specific and evidence-based treatment protocols for Evans syndrome

***Keywords*:** *Evans syndrome, Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA), Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP), Management Therapy*

**Abstrak**

Sindrom Evans merupakan kelainan autoimun langka yang ditandai dengan terjadinya anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan purpura trombositopenik imun (ITP) secara bersamaan atau berurutan, dan kadang disertai neutropenia autoimun. Kompleksitas sindrom ini menyebabkan tantangan besar dalam diagnosis dan tata laksana terapi, mengingat perjalanan penyakit yang kronis, heterogen, serta respons pasien yang bervariasi terhadap pengobatan. Kajian naratif ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif terkait pendekatan diagnostik dan pilihan terapi terkini pada pasien dengan sindrom Evans. Metode penelusuran literatur dilakukan melalui database PubMed dan Science Direct menggunakan kata kunci relevan hingga tahun 2025, serta menelaah referensi dari artikel terkait. Hasil kajian menunjukkan bahwa tata laksana sindrom Evans belum memiliki protokol standar yang diterima secara luas. Terapi lini pertama umumnya menggunakan steroid dan/atau IVIG, sementara terapi lini kedua meliputi rituximab, agen imunosupresif, dan agonis reseptor trombopoetin. Pada kasus berat atau refrakter, splenektomi, terapi biologis, atau transplantasi sel punca dapat dipertimbangkan. Kesimpulannya, tata laksana sindrom Evans bersifat individual dan masih sangat bergantung pada pengalaman klinis serta bukti tidak langsung dari terapi AIHA dan ITP terisolasi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan protokol terapi yang lebih spesifik dan berbasis bukti pada sindrom Evans.

***Kata Kunci:*** *sindrom Evans, Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA), Purpura Trombositopenik Imun (ITP), manajemen terapi*

|  |
| --- |
| **Article History:** |
| Received: xxxxx,  Revised :  Accepted: xxxxx,  Available Online : xxxxx. |
| **QR access this Article** |
|  |

*Copyright © 2020 The author(s). You are free to :* ***Share*** *(copy and redistribute the material in any medium or format) and* ***Adapt*** *(remix, transform, and build upon the material) under the following terms:* ***Attribution*** *— You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use;* ***NonCommercial*** *— You may not use the material for commercial purposes;* ***ShareAlike*** *— If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a* [*Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License*](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com>

**PENDAHULUAN**

Sindrom Evans (ES) merupakan penyakit autoimun langka yang didefinisikan oleh Dr. Robert Evans dan rekannya pada tahun 1951 saat ia mempelajari antara anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan purpura trombositopenik imun (ITP). Kondisi sindrom Evans didefinisikan sebagai kejadian ITP dan AIHA yang terjadi bersamaan atau berurutan, dan dalam beberapa kasus sindrom ini juga dapat melibatkan neutropenia autoimun yang dikaitkan pada 50% kasus dewasa seperti SLE, keganasan, hematologi, atau PID. Hal tersebut menjadikan sindrom Evans menjadi penyakit yang kompleks [1,2]. Rata-rata penundaan sitopenia yang berbeda 3 tahun, namun hal tersebut dapat bervariasi [3]. Sistem kekebalan tubuh pada sindrom evans menghasilkan antibodi yang secara keliru dapat menghancurkan sel darah merah, sel darah putih, dan/atau trombosit [4]. Hal ini menyebabkan seseorang mengalami trombositopenia (trombosit terlalu sedikit) dan anemia hemolitik positif *Coombs* (kerusakan sel darah merah sebelum waktunya). Gejala dan tingkat keparahan sindrom Evans bervariasi antar individu begitu pula dengan perjalanan penyakitnya. Perjalanan penyakit Evans syndrome umumnya bersifat kronis dan heterogen, dengan variabilitas klinis pada saat onset, remisi spontan, dan eksaserbasi. Sebagian besar gejala ES disebabkan rendahnya kadar sel darah tertentu dalam tubuh. Gejala ES dapat muncul dengan kaitannya terhadap trombositopenia (*purpura*, *petechiae*, ekimosis, pendarahan mukosa dalam bentuk menoragi, hematuria, dan pendarahan lambung), atau gejala yang berhubungan dengan anemia hemolitik (pucat, lelah, dan pusing), atau gejala keduanya. Penyakit kuning dapat mengindikasikan hemolisis. Pada kasus yang parah, gagal jantung dapat terjadi [5,6].

Sindrom evans lebih umum terjadi pada populasi anak-anak dibandingkan orang dewasa dan sering dikaitkan dengan penyakit autoimun yang mendasarinya. Tetapi dapat terjadi pada orang dewasa dengan rata-rata usia >50 tahun. Sindrom Evans didiagnosis pada kurang dari 5% pasien dengan purpura trombositopenik idiopatik (ITP) atau anemia hemolitik autoimun (AIHA) [7]. Insiden dan prevalensi ES saat ini masih banyak belum diketahui namun pengetahuan terkait epidemiologi ES pada orang dewasa disempurnakan oleh studi nasional di Denmark yang melaporkan 242 pasien yang dirawat selama 40 hari terakhir (1977-2018). Kelangkaan ini telah dikonfirmasi oleh insiden tahunan adalah 1,8 per juta orang/tahun dan prevalensinya adalah 21,3 per juta orang. Median kelangsungan hidup pasien dengan sindrom Evans adalah 7,2 tahun. Sindrom Evans sendiri dapat bersifat primer (atau idiopatik) atau sekunder yang terkait dengan gangguan autoimun seperti lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjögren, sindrom antifosfolipid, dan sindrom limfoproliferatif autoimun. Pasien menderita sindrom Evans primer memiliki median kelangsungan hidup 10,9 tahun, sedangkan sindrom Evans sekunder memiliki median kelangsungan hidup hanya 1,7 tahun. Sindrom Evans sekunder dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan sindrom Evans primer. Risiko kematian akibat pendarahan, kanker hematologi, dan penyebab lain pada sindrom Evans [8,9]. Studi kolaboratif internasional yang dilakukan secara retrospektif menganalisis 116 pasien di Eropa menyoroti bahwa ES pada orang dewasa sering kali parah dan ditandai dengan eksaserbasi berulang. ES diklasifikasikan sebagai primer (79% kasus) atau sekunder (21% kasus) terhadap kondisi yang mendasari seperti penyakit autoimun dan neoplasma hematologi. Faktor yang mempengaruhi adalah anemia berat saat onset, kekambuhan, infeksi, dan trombosis [8].

Diagnosa sindrom Evans menantang sebab gejalanya bervariasi dan sering menyerupai kondisi hematologis lainnya. Oleh sebab itu dibutuhkan pendekatan diagnostik yang komprehensif untuk memastikan diagnosa yang akurat sebab pengobatan sindrom Evans ditujukan pada gejala spesifik yang terlihat pada setiap individu. Secara khusus, diagnosis sindrom Evans dapat dibuat ketika anemia hemolitik autoimun (dengan tes *Coombs* langsung positif) dan trombositopenia (ITP) terjadi pada pasien yang sama, meskipun keduanya tidak terjadi bersamaan. Gangguan lain seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), *common variable immunodeficiency* (CVID), defisiensi IgA, sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS), dan sindrom limfoproliferatif autoimun (ALPS) harus dieksklusi [4,10].

Sindrom Evans lebih sulit untuk diobat, cenderung kronis dan kambuh. Tata laksana terapi saat ini belum memiliki protokol standar yang diterima secara luas. Manajemen terapi sindrom evans saat ini terdiri dari modalitas terapi yang biasanya bersifat individual, disesuaikan dengan manifestasi klinis dan respon pasien terhadap pengobatan. Pengobatan sebagian besar diambil dari pengobatan yang umum digunakan untuk ITP terisolasi dan AIHA terisolasi. Beberapa pasien mungkin tidak memerlukan terapi sebab sifat sitopenia ringan. Namun, pengelolaan klinis dan pengobatan pada bentuk sedang dan berat memang belum ada bukti terkini yang ditetapkan. Tujuan utama penatalaksanaan ES adalah mencapai respon jangka panjang yang lengkap. Pengobatan lini pertama adalah steroid terutama dalam kasus apabila AIHA secara klinis dominan. Steroid tersebut dengan atau tanpa IVIG (Intravena Immunoglobulin) dapat ditambahkan. IVIG lebih disukai dalam kasus trombositopenia yang jelas atau ITP dominan, ketika steroid tidak efektif atau dosis yang sangat tinggi diperlukan untuk mempertahankan remisi, atau jika terjadi toksisitas. Terapi lini kedua digunakan pasien ketika mengalami kegagalan pengobatan terhadap rejimen lini pertama (setelah tiga minggu), atau mengalami kekambuhan, ketergantungan steroid, atau penyakit kronis. Terapi lini kedua yang baru saat ini adalah antibodi monoklonal (rituximab), agen imunosupresif (siklosporin dan mikofenolat mofetil), agonis reseptor trombopoetin (TPO-RA), azatioprin, dan bortezomib. Pada beberapa kasus yang berat, splenektomi atau terapi biologis yang menargetkan sel B dan T dipertimbangkan. Terapi pilihan ketiga diberikan pada pasien yang berjuang melawan penyakit yang parah dan berulang mesikpun teah menjalani intervensi lini kedua. Pilihan terapi ketiga adalah siklofosfamid, alemtuzumab, atau transplantasi sel punca [4,11].

Mengingat kompleksitas dan tanganan dalam penanganan sindrom Evans, kajian literatur ini bertujuan memberikan tinjauan komprehensif mengenai tata laksana terapi yang tersedia, dengan menyoroti pendekatan diagnostik, pilihan terapi, serta perkembangan. Sebagai catatan, disebabkan kelangkaan penyakit ini, hampir tidak terdapat uji klinis yang membandingkan modalitas pengobatan dan sebagian besar rekomendasi diekstrapolasi dari ITP terisolasi atau AIHA terisolasi. Oleh sebab itu, diharapkan, kajian ini dapat menjadi referensi bagi praktisi medis dalam mengelola pasien dengan sindrom Evans secara lebih efektif dan berbasis bukti pembaruan. pada ITP primer atau AIHA atau keduanya.

**METODE PENELITIAN**

Artikel ini ditulis menggunakan metode kajian naratif (*narrative review*). Penelusuran artikel dilakukan melalui database *PubMed* dan *Science Direct* dengan kata kunci yang relevan dengan sindrom Evans, meliputi manajemen, penanganan, terapi yakni ((“evans syndrome”) AND (“management”)) AND (“treatment”)) OR (“therapy”)). Semua artikel yang diterbitkan hingga tahun 2025 berpotensi untuk dimasukkan dalam kajian literatur ini. Selain itu, penelusuran pustaka dari referensi artikel terpublikasi juga dilakukan untuk memperkaya kajian. Selain itu, penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi juga dilakukan untuk memperkaya kajian. Penulis berupaya mendapatkan bukti penelitian dengan kualitas yang baik, idealnya menggunakan desain acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial*/RCT) untuk membuktikan efektivitas dan keamanan terapi. Namun, mengingat sindrom Evans merupakan kondisi yang sangat langka, kajian ini juga memasukkan bukti dari berbagai desain penelitian lainnya. Selain itu, sumber informasi dari berita terkait terapi baik yang tercetak maupun daring, deskripsi penelitian terdaftar, dan abstrak berbahasa Inggris dari laporan kasus dari berbagai negara juga digunakan sebagai acuan untuk memperluas cakupan kajian pustaka ini.

**TINJAUAN PUSTAKA**

1. **Definisi sindrom Evans**

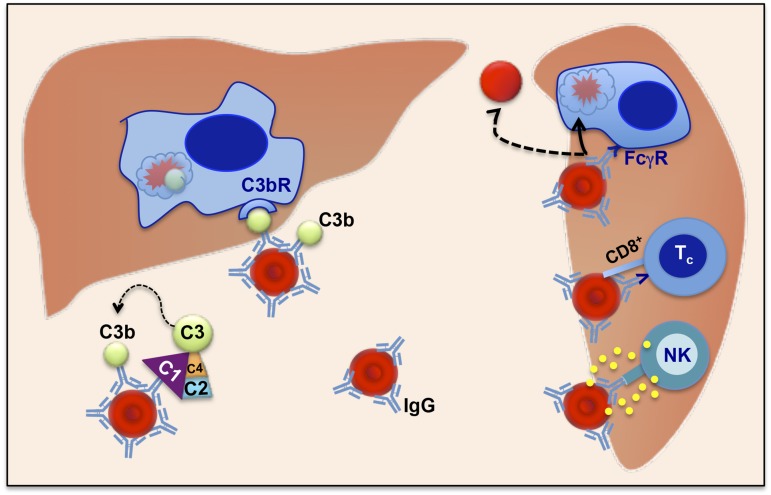
*Evans Syndrome* (ES) atau sindrom Evans adalah penyakit autoimun langka di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang sel darah merah, sel darah putih, dan/atau trombosit, sehingga menyebabkan penurunan jumlah sel darah (sitopenia) yang signifikan. Sindrom ini merupakan kelainan hematologi yang ditandai oleh perkembangan simultan atau berurutan dari anemia hemolitik autoimun (AIHA), yang ditandai dengan hasil Direct Antiglobulin Test (DAT) positif, trombositopenia imun purpura (ITP), dan/atau neutropenia imun tanpa penyebab yang jelas. Sindrom Evans pertama kali dijelaskan oleh Robert Evans pada tahun 1951, yang mengaitkan trombositopenia imun primer dengan anemia hemolitik yang didapat. Kriteria diagnosis awal meliputi anemia, retikulositosis, peningkatan bilirubin darah dan urobilinogen feses, tidak ada riwayat keluarga penyakit hemolitik, bukti antibodi terhadap eritrosit pada suhu 37 °C, hemolisis eritrosit yang ditransfusikan, purpura, waktu pendarahan yang lama, aspirasi sumsum tulang dengan jumlah megakariosit normal atau meningkat, serta tidak adanya agen toksik atau penyakit dasar. Dalam banyak kasus, penghancuran autoimun terhadap sel darah ini terjadi secara bersamaan, namun seringkali satu kondisi berkembang terlebih dahulu sebelum kondisi lainnya muncul (berurutan). Penyebab pasti sindrom ini masih belum diketahui, meskipun diduga melibatkan faktor genetik, infeksi virus, dan faktor lingkungan [1,10,12].

Sekitar 48% anak-anak dan 55% orang dewasa dengan Sindrom Evans mengalami kedua kondisi autoimun, yaitu anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan purpura trombositopenia idiopatik (ITP), secara bersamaan. Namun, banyak pasien awalnya menunjukkan hanya satu jenis sitopenia autoimun; ITP muncul pertama pada sekitar 29% anak-anak, sedangkan AIHA muncul pertama pada 24% anak-anak dan 16% orang dewasa [13]. Sindrom Evans diklasifikasikan menjadi primer (idiopatik) dan sekunder (berkaitan dengan penyakit primer lainnya). ES sekunder sering dikaitkan dengan gangguan lain seperti sindrom limfoproliferatif autoimun (ALPS), lupus, sindrom antifosfolipid, sindrom Sjogren, defisiensi imun variabel umum, defisiensi IgA, limfoma, dan leukemia limfositik kronis. Tingkat kelangsungan hidup pada ES primer lebih baik dibandingkan ES sekunder, dengan rata-rata kelangsungan hidup 10,9 tahun versus 1,7 tahun, serta tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 75% pada ES primer dibandingkan 38% pada ES sekunder [10].

1. **Patofisiologi sindrom Evans**

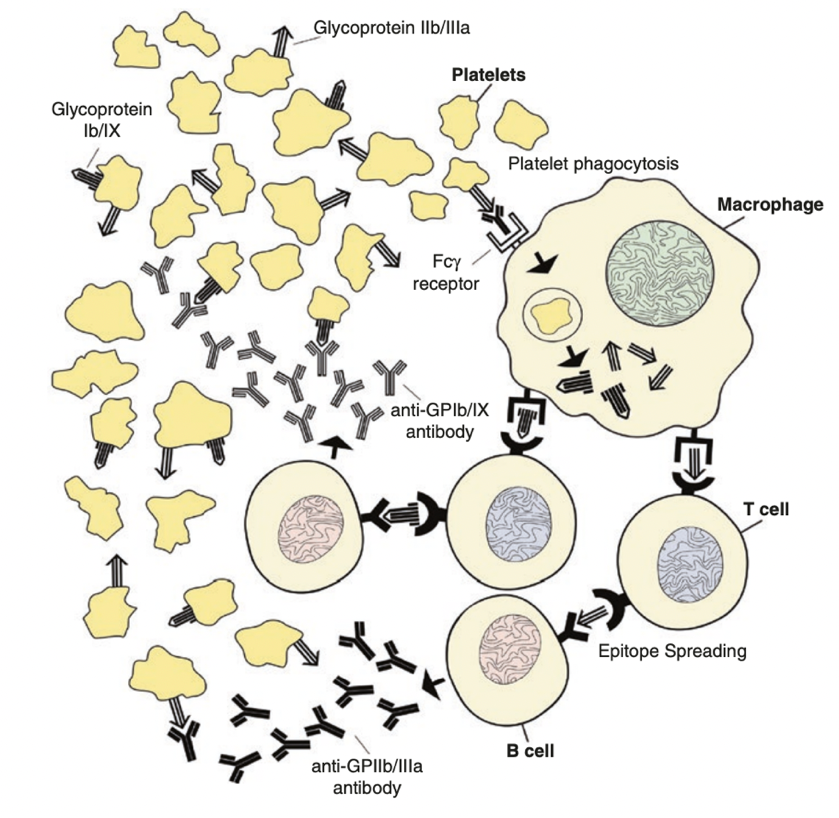
Patofisiologi sindrom Evans belum sepenuhnya dipahami dan melibatkan gangguan kompleks pada sistem imun. Penyakit ini diduga berkaitan dengan autoantibodi yang menyerang antigen spesifik pada sel darah merah, trombosit, dan kadang neutrofil, yang diproduksi oleh limfosit B yang mengalami disregulasi akibat kelainan fungsi sel T. Disregulasi ini ditandai oleh penurunan sel T-regulatori (Treg), peningkatan sel Th17 pro-inflamasi, serta peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), yang mengganggu proses kematian sel terprogram (apoptosis) dan meningkatkan produksi autoantibodi. Selain itu, terdapat penurunan rasio CD4:CD8 dengan proporsi sel T4 menurun dan sel T8 meningkat, serta penurunan produksi interleukin-10 dan gamma interferon yang menyebabkan aktivasi sel B secara abnormal. Akibatnya, autoantibodi menghancurkan membran sel darah merah dan menyebabkan sitopenia imunologis yang mencakup anemia hemolitik, trombositopenia, dan kadang neutropenia. Penyakit ini umumnya bersifat kronis dengan periode eksaserbasi dan remisi, serta sering kali berhubungan dengan kelainan regulasi imun yang juga ditemukan pada sindrom limfoproliferatif autoimun [4,14,15].

Produksi autoantibodi, terutama jenis IgG, IgM, dan IgA, menurun dan mengikat antigen pada permukaan sel darah merah serta trombosit. Autoantibodi ini menandai sel-sel tersebut untuk dihancurkan. Pada sindrom Evans, yang merupakan kondisi autoimun kompleks, tipe anemia hemolitik autoimun (AIHA) yang paling sering ditemukan adalah tipe hangat, dengan sebagian besar kasus merupakan subtipe agglutinin hangat. Subtipe ini mencakup sekitar 80% kasus AIHA dan ditandai oleh kerusakan autoimun pada sel darah merah (RBC). Antibodi, terutama dari subkelas IgG, mengikat antigen pada permukaan RBC membentuk kompleks RBC-IgG yang berinteraksi dengan reseptor Fc pada permukaan sel sitotoksik. Agar terjadi fagositosis, beberapa interaksi RBC-IgG-Fc harus terjadi, dengan lokasi idealnya di sinusoid limpa, yang menyebabkan sekuestrasi limpa dan splenomegali. Sel darah merah yang mengalami fagositosis parsial akan berubah menjadi sferosit karena peningkatan rasio permukaan terhadap volume [12,16,17].



**Gambar 1.** Patofisiologi AIHA tipe hangat [17]

Antibodi yang ditemukan pada ES (*Evans Syndrome*) dan ITP (*Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) berbeda dengan autoantibodi yang terlihat pada AIHA (*Autoimmune Hemolytic Anemia*). Pada ITP, autoantibodi yang terlibat adalah IgG yang ditujukan terhadap glikoprotein pada permukaan trombosit. Salah satu target yang paling umum adalah glikoprotein GPIIb/IIIa. Autoantibodi ini mengikat glikoprotein tersebut, sehingga menyebabkan kerusakan dini dan penurunan masa hidup trombosit. Pengikatan autoantibodi IgG pada glikoprotein permukaan trombosit (misalnya GPIIb/IIIa dan GPIb/IX) memicu peningkatan penghancuran trombosit oleh makrofag, terutama di limpa. Selain itu, proses ini juga mengganggu produksi trombosit oleh megakariosit, yaitu sel prekursor trombosit di sumsum tulang [18].



**Gambar 2.** Patofisiologi ITP [13].

1. **Diagnosa sindrom Evans**

Pasien dengan sindrom Evans dapat mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP) secara terpisah maupun bersamaan. Neutropenia ditemukan pada sekitar 55% pasien saat pertama kali datang. Perkembangan sitopenia kedua dapat terjadi beberapa bulan hingga beberapa tahun setelah sitopenia pertama, yang berpotensi menunda diagnosis (Norton dan Alice). Diagnosis awal dilakukan melalui riwayat klinis lengkap untuk mengidentifikasi faktor risiko pengembangan sindrom Evans, seperti infeksi, keganasan, penyakit autoimun, vaksinasi terbaru, penggunaan obat, atau riwayat keluarga dengan gangguan imun. Pemeriksaan fisik menyeluruh difokuskan pada tanda-tanda anemia dan trombositopenia. Penting untuk menyingkirkan gangguan lain yang dapat menyebabkan sitopenia agar tidak mengganggu diagnosis, seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), purpura trombotik trombositopenik (TTP), displasia sumsum tulang, sindrom limfohiperplastik, infeksi virus, defisiensi imun seperti common variable immunodeficiency (CVID) dan defisiensi IgA, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), serta sindrom limfoproliferatif autoimun (ALPS). Sindrom Evans memiliki lima gejala klinis utama, yaitu trombositopenia, anemia hemolitik mikrovaskular, penyakit ginjal, demam, dan defisiensi neurologis. Namun, kurang dari 35% pasien menunjukkan semua gejala tersebut secara bersamaan. Beberapa pasien hanya mengalami trombositopenia dan anemia hemolitik autoimun tanpa gejala lain, sehingga diagnosis harus dilakukan dengan cermat dan menyeluruh [19].

Karakterisasi laboratorium pada pasien dengan sindrom Evans meliputi pemeriksaan hitung darah lengkap dan apusan darah tepi yang menunjukkan anemia, trombositopenia, retikulositosis, dan poikilositosis. Ciri khas anemia hemolitik autoimun (AIHA) adalah adanya sferosit, polikromasia, peningkatan bilirubin tidak langsung, serta peningkatan enzim dehidrogenase laktat (LDH). Tes Coombs langsung (direct antiglobulin test/DAT) yang positif mengonfirmasi adanya proses imun yang sedang berlangsung, yaitu antibodi yang menyerang sel darah merah. Pemeriksaan fisik juga dapat menemukan limfadenopati, hepatomegali, dan/atau splenomegali, yang dapat bersifat kronis, intermiten, atau muncul saat eksaserbasi akut. Tidak ada tes khusus untuk sindrom Evans; diagnosis ditegakkan setelah menyingkirkan kemungkinan diagnosis lain. Diagnosis sindrom Evans ditegakkan bila anemia hemolitik autoimun (dengan tes Coombs langsung positif) dan trombositopenia (ITP) terjadi pada pasien yang sama, walaupun tidak harus bersamaan. Evaluasi ciri-ciri hemolisis perlu dilakukan lebih lanjut untuk memastikan diagnosis, termasuk pemeriksaan laboratorium tambahan seperti peningkatan retikulosit, penurunan haptoglobin, dan pemeriksaan kimia klinik lainnya. Penegakan diagnosis juga melibatkan pemeriksaan fisik dan riwayat medis untuk menyingkirkan penyakit lain yang dapat menimbulkan gambaran serupa [1,19,20].

Menurut Jennie An et al. (2024), teknik diagnostik untuk sindrom Evans (ES) primer bervariasi tergantung pada kondisi klinis yang ditemukan. Pada pasien dengan anemia dan tanda-tanda hemolisis laboratorium, diagnosis anemia hemolitik autoimun (AIHA) tipe hangat dimulai dengan uji antiglobulin langsung (Direct Antiglobulin Test/DAT) yang biasanya positif untuk IgG dan/atau C3, meskipun hasilnya kadang lemah, serta ditemukannya sferosit pada apusan darah perifer. Hemolisis dievaluasi melalui pemeriksaan darah lengkap (CBC) yang menunjukkan peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH), penurunan haptoglobin, peningkatan bilirubin tak langsung, serta jumlah retikulosit yang tinggi. Adanya agglutinin dingin menyingkirkan diagnosis AIHA tipe hangat. Pemeriksaan apusan darah perifer untuk mendeteksi sferosit juga memberikan petunjuk penting. Namun, standar emas untuk diagnosis AIHA tetap uji Direct Antiglobulin Test (DAT), yang positif pada 99% pasien dengan AIHA tipe hangat Untuk diagnosis trombositopenia imun primer seperti trombositopenia imun primer (ITP) dan anemia imun neutrofil (AIN), teknik diagnostik yang ada kurang spesifik dan sensitif sehingga diagnosis lebih banyak dilakukan dengan metode eksklusi. Penggunaan uji imobilisasi antibodi monoklonal platelet (MAIPA) menunjukkan spesifisitas dan sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendiagnosis ITP, namun keberadaan antibodi sitoplasma antineutrofil (ANCA) sulit dideteksi, sehingga diagnosis ITP tetap berdasarkan eksklusi tanpa adanya patologi trombositopenia lain. Pada ES sekunder, pedoman diagnosis meliputi pemeriksaan penunjang seperti rontgen dada dan pemindaian tomografi terkomputasi (CT) perut untuk mendeteksi kondisi dasar yang umum, seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) dan sindrom limfoproliferatif autoimun (ALPS) [12,21].

Pada laporan kasus oleh Afriant *et al*., (2023), diagnosis sindrom Evans didasarkan pada keluhan pasien seperti kelelahan, ruam merah, pendarahan gusi, mimisan (epistaksis), dan hematuria. Pemeriksaan fisik mata menunjukkan konjungtiva anemia. Pada beberapa pasien, sindrom Evans menyebabkan penghancuran sel darah merah lebih cepat daripada tubuh dapat menggantinya, sehingga terjadi anemia. Anemia ini menimbulkan gejala seperti kelelahan, kulit pucat, pusing, sesak napas, urin berwarna gelap, dan jantung berdebar. Beberapa pasien juga mengalami penyakit kuning, yaitu menguningnya kulit dan bagian putih mata. Jika pasien menunjukkan anemia simptomatik, penyakit kuning, dan bukti hemolisis, maka ini merupakan gejala khas anemia hemolitik autoimun (AIHA). Selain itu, beberapa pasien awalnya menunjukkan kadar trombosit rendah atau trombositopenia, yang dapat menyebabkan bintik-bintik merah atau ungu kecil pada kulit (petekie), memar luas akibat pendarahan di bawah kulit (ekimosis), dan purpura, yaitu ruam kulit berupa pendarahan internal dari pembuluh darah kecil. Gejala ini khas untuk trombositopenia imun (ITP). Pasien dengan trombositopenia lebih rentan memar setelah cedera ringan dan pendarahan spontan dari selaput lendir. Secara umum, trombositopenia dikategorikan ringan jika jumlah trombosit lebih dari 70.000/mm³, dan pasien dengan trombosit 50.000/mm³ biasanya tanpa gejala. Trombositopenia berat terjadi jika trombosit turun hingga 20.000-30.000/mm³, dengan risiko perdarahan akibat trauma meningkat pada trombosit kurang dari 30.000/mm³, dan risiko perdarahan spontan meningkat jika trombosit kurang dari 10.000/mm³. Kadar sel darah putih yang rendah atau neutropenia lebih jarang terjadi pada sindrom Evans dibanding anemia atau trombositopenia. Pasien dengan neutropenia lebih rentan terhadap infeksi berulang, dengan gejala umum seperti demam, malaise, dan luka pada selaput lendir mulut [10].

**Tabel 1.** Gejala Klinis dari sindrom Evans

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tanda Klinis dari AIN | Tanda Klinis dari ITP | | Tanda Klinis dari AIHA |
| Infeksi berulang [4,10,22] | | Perdarahan, purpura, dan memar atau pendarahan akibat cedera ringan dan kematian (dalam beberapa kasus) [4,10,22] | Kelelahan, penyakit kuning, pusing, sesak napas, kelemahan fisik, pembesaran limpa, dan komplikasi iskemik seperti sindrom koroner akut (usia di atas 60 tahun) [4,10,22] |

1. **Manajemen Terapi sindrom Evans**

Tidak ada obat khusus untuk sindrom Evans, sehingga pengobatannya sering kali sulit dan bersifat simptomatik. Terapi difokuskan pada penanganan gejala spesifik yang muncul pada setiap individu, terutama terkait dengan *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA), *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (ITP), dan *Autoimmune Neutropenia* (AIN). Penyakit ini biasanya menunjukkan pola eksaserbasi dan remisi yang berulang dalam perjalanan kronisnya, dengan respons pengobatan yang bervariasi bahkan pada pasien yang sama. Sebagian besar pasien memerlukan pengobatan meskipun ada kemungkinan remisi spontan. Namun, tidak semua pasien yang asimtomatik dengan jumlah sel darah merah rendah harus mendapatkan terapi. Keputusan untuk memulai pengobatan harus disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan tiap individu. Berbagai jenis perawatan telah digunakan untuk mengelola sindrom Evans, dengan efektivitas yang berbeda-beda antar pasien. Beberapa orang dapat mencapai pemulihan jangka panjang, sementara yang lain mengalami kondisi kronis tanpa perbaikan signifikan. Pengobatan sindrom Evans sering kali memerlukan pendekatan terkoordinasi dari tim spesialis. Tujuan utama terapi adalah mencapai respons lengkap jangka panjang. Sindrom ini umumnya ditandai oleh episode kambuh dan remisi berulang dari ITP dan AIHA. Pada beberapa pasien, remisi jangka panjang hanya dapat dicapai melalui transplantasi sel punca. Dalam tindak lanjut jangka panjang, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa episode ITP terjadi lebih sering dibandingkan dengan AIHA [1,10].

Penanganan lini pertama pada sindrom Evans tidak jauh berbeda dengan penanganan anemia hemolitik autoimun (AIHA) atau trombositopenia imun primer (ITP) yang muncul sendiri. Tujuan pengobatan adalah mengendalikan gejala akut, seperti pendarahan atau anemia, dan umumnya lini pertama diberikan kortikosteroid. Namun, pada kasus sitopenia autoimun yang kambuh secara kronis pada sindrom Evans, serta kebutuhan durasi pengobatan yang lebih lama, diperlukan pertimbangan strategi pengobatan alternatif. Hal ini bertujuan menghindari terapi kortikosteroid berkepanjangan yang dapat menimbulkan efek samping jangka pendek maupun jangka panjang. Terapi lini pertama lainnya yakni Terapi imunoglobulin intravena (IVIg) juga telah digunakan untuk mengobati pasien dengan sindrom Evans. IVIg bekerja dengan mengubah aktivitas sistem imun dan diberikan melalui infus langsung ke dalam vena. Namun, respons terhadap terapi ini dapat menurun lebih cepat pada pengobatan berulang, sehingga sering kali diperlukan terapi lini kedua [3]. A diagram of a patient's flow

Description automatically generated

Gambar 3. Manajemen terapi sindrom Evans primer

Terdapat berbagai pilihan pengobatan imunomodulasi sekunder yang dapat dipertimbangkan untuk sindrom Evans, antara lain azatioprin, siklosporin, danazol, 6-tioguanin (6-TG), takrolimus, vinkristin, siklofosfamid, splenektomi, alemtuzumab (antibodi anti-CD52), mikofenolat mofetil (MMF), rituximab (antibodi anti-CD20), serta terapi terbaru seperti rapamisin (sirolimus) dan agonis reseptor trombopoietin (TPO-RA) seperti eltrombopag dan romiplostim. Pengobatan ini dapat digunakan secara tunggal maupun dalam kombinasi (terapi multi-agen) sebagai terapi lini kedua bagi pasien yang tidak merespons kortikosteroid atau terapi imunoglobulin intravena (IVIg). Selama episode akut, transfusi darah atau trombosit mungkin diperlukan terutama pada pasien dengan gejala berat dan eksaserbasi. Namun, penggunaan transfusi harus dihindari sebisa mungkin untuk mengurangi risiko komplikasi, seperti reaksi alergi dan beban sirkulasi berlebih. Rituximab sebagai terapi lini kedua menunjukkan efektivitas yang sangat baik pada pasien sindrom Evans, sedangkan mikofenolat mofetil juga tampak relatif efektif dalam mengendalikan penyakit. Selain itu, obat-obatan seperti siklosporin dan danazol juga sering digunakan sebagai bagian dari regimen pengobatan lini kedua. Splenektomi dapat dipertimbangkan pada kasus yang refrakter, meskipun peranannya belum jelas dan risiko relaps serta komplikasi seperti sepsis pascaprosedur cukup tinggi, terutama pada anak-anak. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang dari berbagai pengobatan ini. [3,4].

Beberapa pasien dengan sindrom Evans telah menjalani transplantasi sel induk, baik alogenik maupun autologus. Sel punca adalah sel khusus di sumsum tulang yang menghasilkan berbagai jenis sel darah, seperti sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Pada transplantasi sel punca autologus, sel punca pasien diambil setelah perawatan awal, kemudian disuntikkan kembali ke sumsum tulang setelah gangguan berkembang. Sedangkan pada transplantasi sel punca alogenik, sel punca didonorkan oleh orang lain, biasanya anggota keluarga dekat. Metode ini biasanya menjadi pilihan terakhir bagi pasien yang gagal merespons pengobatan lain [4,13].

Manajemen terapi Sindrom Evans primer ini tidak termasuk pasien dengan limfoma yang mendasari atau beberapa imunodefisiensi tertentu, di mana penggunaan rituximab dan/atau splenektomi mungkin kontraindikasi. Pada kajian naratif ini akan dibahas mengenai pemilihan obat pada sindrom Evans yang primer, dengan fokus pada pendekatan terapi yang meliputi penggunaan kortikosteroid, imunoglobulin intravena (IVIG), agen imunosupresif, serta opsi pengobatan lini kedua dan ketiga sesuai dengan kondisi klinis pasien

**PILIHAN OBAT PADA SINDROM EVANS**

1. **Lini Pertama**
2. **Kortikosteroid**

Kortikosteroid tetap menjadi andalan terapi untuk mengendalikan sitopenia simptomatik akut, dengan hasil awal yang baik, meskipun kurangnya uji coba terkontrol yang secara definitif menunjukkan kemanjurannya [14]. Steroid mampu menghambat kemampuan makrofag dalam membersihkan trombosit dan eritrosit melalui aktivitas sel B dan sel T, sehingga mengurangi produksi autoantibodi yang berperan dalam penghancuran sel darah yang dimediasi imun. Selain itu, steroid juga mengurangi aktivitas fagositosis dengan menurunkan kemampuan makrofag di limpa dan hati untuk mengenali serta menghancurkan sel darah yang dilapisi antibodi, sehingga mengurangi hemolisis dan trombositopenia [23].

Pada anak-anak dan orang dewasa dengan sindrom Evans setidaknya mencapai respons parsial terhadap terapi kortikosteroid hingga 80% dari waktu ke waktu. Tingkat respons ini tampaknya dapat dipertahankan dengan pemberian steroid berulang pada kasus autoimun yang kambuh. Namun, pengobatan sitopenia autoimun yang kambuh kronis pada ES, serta kebutuhan durasi pengobatan yang lebih lama, memerlukan pertimbangan strategi pengobatan alternatif untuk menghindari terapi kortikosteroid berkepanjangan dan efek samping jangka pendek maupun jangka panjang [13]. Prednison atau prednisolone diberikan pada dosis 1-2 mg/kg/hari untuk seluruh kasus dengan manifestasi klinis yang parah, dengan dosis awal 4-6 mg/kg/hari dalam 72 jam pertama. Tingkat respons awal yang didokumentasikan pada pasien yang menerima steroid pada dosis ini adalah sekitar 82%–83% [3]. Regimen megadosis juga digunakan, misalnya prednisolon 30 mg/kg/hari selama 3 hari, kemudian 20 mg/kg/hari selama 4 hari, diikuti dengan penurunan bertahap dosis menjadi 10, 5, 2, dan 1 mg/kg/minggu, yang sebagian besar pasien menunjukkan respons lengkap. Durasi pengobatan bergantung pada tipe ES yang dialami pasien; ES-trombositopenia memerlukan pengurangan dosis cepat selama satu minggu, sedangkan ES-anemia memerlukan pengurangan dosis secara perlahan selama enam bulan [2,19].

Pada kasus yang parah dan mengancam jiwa, suntikan metilprednisolon hingga 15 mg/kg/hari atau metilprednisolon intravena 100–200 mg/hari selama 10–14 hari, atau 250–1000 mg/hari selama 1–3 hari, serta deksametason dosis 40 mg/hari selama 4 hari, telah digunakan untuk ITP terisolasi. Terapi ini menghasilkan respons yang lebih cepat, namun hasil jangka panjangnya serupa dengan prednison. Respons klinis yang baik ditandai dengan jumlah trombosit dan konsentrasi hemoglobin lebih dari 10 g/dL, yang biasanya tercapai pada minggu kedua. Jika tidak ada perbaikan signifikan pada minggu ketiga, terapi dianggap tidak efektif. Jika respons lengkap tercapai, pengurangan dosis steroid harus dilakukan secara perlahan dalam waktu enam bulan untuk menghindari efek samping. Setelah hemoglobin stabil, prednison dikurangi secara bertahap, mulai dari pengurangan 10–15 mg per minggu hingga dosis harian 20–30 mg, kemudian 5 mg setiap 1–2 minggu hingga dosis 15 mg, dan selanjutnya 2,5 mg setiap dua minggu dengan tujuan menghentikan obat. Pada pasien dengan respons parsial, dosis awal prednisolon harus dilanjutkan selama dua minggu berturut-turut. Hilangnya respons terutama terkait dengan pengurangan dosis steroid atau infeksi virus. Jika tidak ada respons yang tercapai, terapi lini kedua wajib dimulai [14,24]. IVIG dapat ditambahkan apabila ITP prevalen. Dalam kasus trombositopenia dominan, adanya hepatomegali dikaitkan dengan respons yang baik [1].

1. ***Intravenous Immunoglobulin* (IVIg)**

IVIG dapat ditambahkan pada kasus ITP yang prevalen, terutama ketika trombositopenia mendominasi dan terdapat hepatomegali, yang dikaitkan dengan respons terapi yang baik. IVIG mengandung antibodi alami (Ab) yang berfungsi sebagai pertahanan lini pertama terhadap patogen. Obat ini merupakan imunoglobulin G (IgG3 dan IgG4) terkonsentrasi dari donor plasma manusia sehat yang bekerja dengan memblokir reseptor Fcγ pada makrofag serta memodulasi sel imun, sehingga mengurangi hemolisis dan trombositopenia, meskipun terapi ini masih kontroversial. Selain itu, dengan mengikat Fcγ pada sel imun, IVIG dapat menghambat fagositosis autoantibodi dan mengurangi aktivitas inflamasi. Kandungan lainnya meliputi protein variatif seperti IgA, IgE, IgM, dan albumin.IVIG digunakan pada sindrom Evans untuk memodulasi sistem imun dengan menyediakan antibodi gabungan dari donor sehat, yang membantu mengurangi kerusakan autoimun pada sel darah merah dan trombosit. Terapi ini sering dipakai ketika kortikosteroid tidak efektif atau dikontraindikasikan. Di beberapa pusat, IVIG direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama bersama steroid, sementara di tempat lain sebagai terapi pelengkap pada pasien dengan trombositopenia berat. Penggunaan IVIG untuk ITP dibatasi pada pasien dengan jumlah trombosit rendah (<30 gram/L) yang juga mengalami perdarahan signifikan [2,22].

Awalnya, IVIG diindikasikan pada tahun 1950 untuk defisiensi imun primer, namun kini menjadi terapi penting untuk berbagai penyakit autoimun dan hematologi seperti hemofilia, hipogamaglobulinemia, penyakit von Willebrand, anemia aplastik, anemia hemolitik autoimun (AIHA), neutropenia autoimun, dan sindrom Evans, di mana IVIG merupakan sumber daya penting yang menyelamatkan nyawa pasien yang tidak terkontrol. IVIG tersedia dalam dua bentuk intravena: kering beku yang harus diencerkan dan cair siap pakai (larutan 0,5% atau 5%). Dosis tipikal untuk ITP adalah 1 g/kg pada hari pertama, dapat diulang pada hari ketiga jika trombosit tetap di bawah 30 G/L. Pada AIHA dominan, dosisnya adalah 0,4 g/kg/hari selama 4 hari, dan untuk meningkatkan respons AIHA dosis bisa sampai 5 g/kg. Meski IVIG dianggap sebagai pengobatan darurat yang tidak mengubah perjalanan penyakit, efektivitasnya pada AIHA terisolasi rendah, dengan hanya 32% pasien mengalami peningkatan hemoglobin ≥2 g/dL dan 15% mencapai respons parsial. Efek samping yang sering muncul meliputi demam, sakit kepala, kelelahan, mual, palpitasi, dan mialgia pada 20%–30% pasien. Pemberian IVIG berulang, baik sendiri atau bersama steroid, dapat berhasil. Pada anak-anak sangat muda (<2 tahun), IVIG lini pertama mungkin lebih baik dibanding steroid karena risiko efek samping steroid lebih tinggi [22,25].

Penelitian terbaru dilakukan oleh Demir *et al*., (2021) pada pasien laki-laki berberusia 22 tahun dengan kasus sindrom Evans sekunder akibat COVID-19 yang melibatkan perkembangan anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP) yang secara berurutan dipicu infeksi COVID-19 melalui mekanisme yang dimediasi imun termasuk mimikri molekuler dimana protein lonjakan virus menyerupai protein membrane eritrosit yang menyebabkan kerusakan autoimun pada sel darah merah dan trombosit. Pasien menunjukkan sitopenia berat segera setelah infeksi COVID-19. Hasil temuan laboratorium menemukan tes antiglobulin langsung (Coombs) positif, penanda hemolisis tinggi dengan dehidrogenase lakktat, haptoglobin rendah) dan trombositopenia. Pada kasus ini, pasien awalnya mendapat terapi steroid (methylprednisolone) untuk AIHA, transfusi eritrosit, serta terapi suportif lain sesuai protokol COVID-19 di rumah sakit. Ketika terjadi penurunan trombosit berat (hingga 8×10⁹/L) yang tidak membaik dengan transfusi trombosit, dilakukan plasmapheresis dua hari berturut-turut. Namun, jumlah trombosit tetap rendah. Karena trombositopenia berat yang persisten, terapi intravenous immunoglobulin (IVIG) diberikan dengan dosis 1 g/kg/hari selama dua hari. Setelah dua hari terapi IVIG, jumlah trombosit meningkat menjadi 24×10⁹/L dan terus membaik. Ketika trombosit >50×10⁹/L, terapi antikoagulan (enoxaparin) dapat dilanjutkan kembali. Pada kontrol hari ke-5 pasca rawat inap, hemoglobin pasien 13 g/dL dan trombosit 210×10⁹/L [26].

1. **Lini Kedua**
2. **Rituximab**

Rituximab adalah obat antigen CD20 kimaerik yang semakin banyak digunakan sebagai pengobatan lini kedua pada ES refrakter steroid atau kambuh. Rituximab melawan CD20 yang menghabiskan sel B dalam sirlukasi dan jaringan limfoid sehingga kemanjurannya pada gangguan limfoproliferatif CD-20 positif dan mekanisme ini memainkan peran penting pada penyakit autoimun. Rituximab diklasifikasikan sebagai antibodi monoklonal atau terapi biologis, obat yang bekerja seperti antibodi tetapi dibuat secara artifisial di laboratorium. Studi pendahuluan telah menunjukkan bahwa obat ini secara umum aman dan efektif. Obat ini memiliki efek imunosupresif dengan penipisan sel B dalam darah perifer. Mekanisme pembunuhan sel diduga bersifat terhadap toksisitas sel yang bergantung pada antibodi dan aktivasi komplemen. Penenakan sel B autoreaktif sangat penting dan berkontribusi pada remisi jangka panjang bahkan setelah jumlah sel B kembali normal [27].

Studi menunjukkan bahwa satu kali infus rituximab dapat menghasilkan tingkat respons awal sebesar 75–80% pada anak-anak dan orang dewasa dengan ES. Tingkat respons bebas kekambuhan jangka panjang mencapai sekitar 60% pada orang dewasa yang dipantau selama 1–3,5 tahun, sedangkan pada anak-anak bervariasi antara 36% hingga 65%. Respons lengkap lebih tinggi pada anak-anak dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) saja (74%) dibandingkan dengan anak-anak dengan ES (46%). Kelangsungan hidup bebas kekambuhan selama 6 tahun juga lebih rendah pada anak-anak dengan ES (36%) dibandingkan dengan AIHA saja (53%) [13].

Sebuah studi prospektif multisenter pediatrik mengevaluasi kemanjuran rituximab dosis 375 mg/m² pada 15 pasien dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) refrakter. Semua pasien sebelumnya telah menerima dua atau lebih rangkaian agen imunosupresif seperti steroid, azathioprine, IVIG, dan siklosporin. Dari 15 pasien, 5 memiliki sindrom Evans (ES); dari 5 pasien ini, 3 menunjukkan respons dengan peningkatan kadar trombosit dari 27 menjadi 140×10⁹/L dua bulan setelah memulai rituximab [28]. Sebuah penelitian retrospektif lain melaporkan penggunaan rituximab dosis standar ditambah prednison pada 17 anak dengan ES refrakter, dengan respons keseluruhan sebesar 76%. Meskipun belum ada uji coba prospektif yang luas, rituximab kini lebih disukai daripada splenektomi karena risiko komplikasi infeksi yang lebih rendah. Waktu respons yang diharapkan adalah 3-6 minggu, dengan kemungkinan respons hingga 12 minggu. Respons bertahan lama selama rata-rata tindak lanjut 2,4 tahun telah dilaporkan pada 65% pasien. Efek samping utama selama pemberian rituximab meliputi muntah, edema wajah, ruam, serta neutropenia sementara dan pneumonia pada satu pasien dalam 1-2 minggu setelah infus. Hal ini menunjukkan bahwa menambahkan rituximab ke steroid efektif pada kasus refrakter, terutama sebagai terapi lini kedua, dan dosis berulang dapat efisien pada pasien yang mengalami kekambuhan. Studi pada 14 pasien dengan sitopenia imun, termasuk 4 kasus ES, melaporkan bahwa rituximab hanya efektif pada sebagian pasien dengan ES refrakter, tanpa respons bersamaan pada AIHA dan trombositopenia imun (ITP). Keuntungan rituximab adalah menghindari imunosupresi berat dan efek samping dari agen imunosupresif lain. Namun, pada kasus ES yang disebabkan oleh sindrom aktivasi limfoproliferatif autoimun (ALPS), terapi rituximab dapat menyebabkan hipogamaglobulinemia yang bertahan lama, meningkatkan risiko infeksi bakteri dan beberapa infeksi virus. Oleh karena itu, rituximab umumnya harus dihindari pada pasien dengan ALPS. Demikian pula, splenektomi harus dihindari pada pasien ALPS karena responsnya biasanya singkat dan toksisitas pascasplenektomi lebih jelas [11,29].

1. **Mikofenolat Mofetil**

Mikofenolat mofetil (MMF) digunakan pada sindrom Evans terutama karena efek imunosupresifnya. Obat ini merupakan ester 2-morfolinoetil dari asam mikofenolat yang bekerja sebagai imunosupresan selektif dan kompetitif dengan menghambat enzim inosine monofosfat dehydrogenase, yang penting dalam sintesis purin untuk proliferasi limfosit T dan B serta sintesis DNA, RNA, dan protein limfosit. Penghambatan selektif ini menurunkan proliferasi sel imun dan produksi antibodi tanpa meningkatkan risiko infeksi secara signifikan, sehingga MMF terbukti sangat efektif dalam pengobatan sindrom Evans dengan tingkat respons hingga 80% pada pasien [13]. MMF membantu menyeimbangkan disregulasi sel T yang berkontribusi pada proses autoimun pada sindrom Evans. Obat ini umumnya ditoleransi dengan baik, meskipun toksisitas yang paling umum adalah sitopenia (leukopenia, neutropenia, dan anemia) serta toksisitas gastrointestinal seperti nyeri perut, diare, dan transaminitis. MMF biasanya diberikan sebagai terapi lini kedua apabila pasien gagal merespons glukokortikoid lini pertama. Di Inggris, MMF lebih banyak digunakan karena tingkat responsnya yang tinggi (50-80%) dan harganya yang relatif murah, meskipun respon terhadap trombosit memerlukan waktu 4-6 minggu [30,31].

Sebuah studi multisenter retrospektif baru-baru ini mengevaluasi penggunaan mycophenolate mofetil (MMF) pada 40 anak dengan idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) dan 16 anak dengan sindrom Evans (ES). Sebagian besar pasien sebelumnya telah menerima satu hingga tiga lini pengobatan. Dari 16 kasus ES, 13 pasien mencapai respons lengkap, dengan hanya satu pasien yang mengalami mual sebagai efek samping. Secara keseluruhan, 65% pasien mencapai respons parsial, dengan pasien ES menunjukkan respons penuh yang lebih tinggi, yaitu 81%. Waktu rata-rata untuk mencapai respons relatif cepat, yaitu sekitar 20 hari untuk respons parsial dan 37 hari untuk respons penuh. Pengobatan dengan MMF ditoleransi dengan baik dan menunjukkan toksisitas yang terbatas. Namun, kekambuhan terjadi pada 17% pasien setelah rata-rata 9 bulan pengobatan. Anak-anak dengan sindrom Evans, yang sering dikaitkan dengan kelainan imun, cenderung merespons MMF lebih baik, kemungkinan karena efek imunosupresif MMF yang membantu menyeimbangkan disregulasi sel T. Inisiasi pengobatan MMF secara dini tampaknya berhubungan dengan hasil yang lebih baik, terutama pada pasien ES, sedangkan pengobatan yang dimulai pada tahap lanjut menunjukkan respons yang kurang optimal. Meskipun belum ada penanda biologis definitif untuk memprediksi respons, analisis subpopulasi limfosit dan kadar imunoglobulin dapat membantu dalam pemilihan pasien. Dosis yang direkomendasikan adalah 600 mg/m² MMF dua kali sehari, dengan evaluasi ulang setelah 3 bulan untuk memantau risiko kekambuhan dan efek samping jangka panjang yang masih jarang dilaporkan. Hasil studi ini menunjukkan bahwa MMF dapat menjadi pilihan pengobatan lini kedua yang efektif dan aman bagi pasien ES yang refrakter terhadap steroid atau imunoglobulin intravena (IVIG) [1,32].

Sebuah laporan kasus menggambarkan dua pasien dengan ITP refrakter dan AIHA yang memulai pengobatan dengan MMF dosis 500 mg dua kali sehari, kemudian ditingkatkan menjadi 1 gram dua kali sehari setelah dua minggu. Kedua pasien awalnya juga mengonsumsi prednisolone, yang kemudian dilanjutkan. Setelah 13-15 bulan pengobatan, satu pasien menunjukkan respon parsial sehingga dosis prednisolone dapat dikurangi, sementara pasien lainnya mengalami respon lengkap meskipun prednisolone dihentikan, dengan pengobatan MMF tetap dilanjutkan selama tindak lanjut. Di sisi lain, respons terhadap MMF bahkan lebih baik pada pasien dengan Evans Syndrome (ES) terkait ALPS dibandingkan dengan pasien ES primer. Tingkat respons berkelanjutan sebesar 92% tercatat pada pasien ALPS yang diobati dengan MMF untuk sitopenia autoimun refrakter [13,19].

Studi observasional retrospektif oleh Berrueco pada tahun 2023 melibatkan 18 anak dengan autoimmune cytopenias (AC) yang diobati menggunakan mikofenolat mofetil (MMF) pada dosis 20-30 mg/kg per hari. Hasilnya menunjukkan tingkat respons sebesar 73,3%, dengan semua pasien anak yang memiliki sindrom Evans mencapai respons lengkap. Laporan kasus juga menyoroti penggunaan MMF jangka panjang yang menghasilkan remisi berkelanjutan, termasuk satu anak yang tetap bebas penyakit selama 4 tahun setelah penghentian MMF [31]. Sebuah laporan kasus pada anak usia 18 bulan yang refrakter terhadap berbagai terapi seperti steroid, IVIG, rituximab, dan siklofosfamid, kemudian diobati dengan siklosporin. Setelah 6 bulan, terapi dilanjutkan dengan MMF dosis 50 mg/kg/hari disertai pengurangan bertahap siklosporin selama dua bulan. Pendekatan imunosupresif gabungan ini menghasilkan peningkatan stabil pada hemoglobin (>12 g/dL) dan trombosit (>20.000/μL) dalam beberapa bulan. Hemoglobin membaik segera setelah penghentian siklosporin, dan trombosit kembali normal setelah 8 bulan terapi MMF. Uji antiglobulin langsung (DAT) hampir negatif pada hari ke-45 terapi MMF, dengan jumlah retikulosit turun di bawah 2%. Setelah satu tahun, MMF dikurangi secara bertahap dan dihentikan selama sembilan bulan, sementara DAT tetap negatif selama 12 bulan pasca-penghentian. Tidak ada efek samping obat yang dilaporkan selama pengobatan [33]. Secara keseluruhan, MMF terbukti menjadi terapi imunosupresif yang aman dan efektif untuk anak dan dewasa dengan *autoimmune cytopenias*, terutama pada kasus sindrom Evans dan pasien dengan gangguan imun bawaan, dengan tingkat respons yang tinggi dan profil efek samping yang dapat diterima.

1. **Siklosporin**

Siklosporin telah digunakan sejak tahun 1994 pada sejumlah kecil pasien dengan sindrom Evans (ES) sebagai agen penghemat steroid. Penggunaannya dianjurkan terutama pada kondisi refrakter yang parah, khususnya dalam pengobatan multiobat. Siklosporin merupakan pilihan imunosupresif lini kedua untuk sindrom Evans, terutama pada kasus yang resisten terhadap terapi lini pertama seperti kortikosteroid dan imunoglobulin intravena (IVIG). Mekanisme kerja siklosporin adalah menghambat aktivasi sel T dengan cara mengikat secara intraseluler protein siklofilin-1, membentuk kompleks yang menghambat kalsineurin—enzim fosfatase penting untuk aktivasi faktor inti sel T yang diaktifkan (NF-AT). Normalnya, kalsineurin mendefosforilasi NF-AT sehingga dapat memasuki nukleus dan meningkatkan transkripsi sitokin seperti IL-2, IL-4, interferon-gamma, dan TNF-alfa, yang esensial bagi aktivasi sel T dan respons inflamasi. Dengan menghambat kalsineurin, siklosporin menekan produksi IL-2 dan proliferasi sel T, sehingga meredam respons autoimun yang menjadi inti patogenesis ITP, AIHA, dan sindrom Evans (kombinasi ITP dan AIHA) [11,31].

Berbagai studi melaporkan keberhasilan siklosporin pada pasien refrakter terhadap steroid, IVIG, atau imunosupresan lain. Dari 28 pasien yang diobati, 26 menunjukkan respons yang sangat baik. Laporan awal penggunaan siklosporin pada sindrom Evans melibatkan pemberian dosis 5 mg/kg dua kali sehari bersamaan dengan prednisolon pada seorang gadis 6 tahun dengan hemolisis parah yang refrakter terhadap terapi lain, termasuk splenektomi. Setelah 8 minggu terapi, jumlah darah membaik dan dosis steroid dapat dikurangi secara signifikan. Pasien ini tetap bebas dari episode hemolisis atau trombositopenia serius selama hampir 2 tahun, tanpa efek samping miopati steroid yang parah [19]. Pemilihan pasien untuk terapi siklosporin harus dilakukan dengan hati-hati, terutama pada kasus tanpa respons terhadap obat yang kurang toksik. Pemantauan konsentrasi serum siklosporin wajib dilakukan karena risiko efek samping serius seperti nefrotoksisitas dan keganasan, yang dapat muncul bahkan pada dosis rendah setelah penggunaan jangka panjang. Satu laporan kasus pada anak dengan sindrom Evans refrakter terhadap berbagai terapi menunjukkan bahwa penambahan mikofenolat mofetil (MMF) pada siklosporin memperkuat efek terapeutik, dengan normalisasi hemoglobin dan perbaikan trombosit setelah sekitar 8 bulan terapi kombinasi. Anak tersebut tetap bebas penyakit selama 4 tahun setelah penghentian pengobatan [1,19].

Siklosporin umumnya diberikan pada dosis sekitar 5 mg/kg/hari dan berfungsi dengan menghambat kalsineurin, sehingga menghambat proliferasi sel T dan bantuan sel B. MMF bekerja dengan mengurangi kumpulan nukleotida guanin yang memengaruhi proliferasi limfosit T dan B. Terapi kombinasi siklosporin dan MMF menunjukkan efektivitas lebih tinggi dibandingkan siklosporin saja, terutama dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan jumlah trombosit, meskipun kontribusi pasti MMF terhadap normalisasi trombosit masih belum sepenuhnya jelas [33].

Penelitian retrospektif oleh Bruno Fattizzo *et al*., (2022) di dua pusat rujukan di Milan, Italia, melibatkan 39 pasien dengan ITP dan AIHA yang telah menjalani rata-rata 4 terapi sebelumnya. Siklosporin A menunjukkan tingkat respons keseluruhan sekitar 80%, dengan respons 86% pada ITP dan 50% pada AIHA. Respons ini mencakup perbaikan parsial dan lengkap pada kadar hemoglobin dan jumlah trombosit yang dinilai pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12 terapi. Pengobatan ini memungkinkan banyak pasien mengurangi atau menghentikan terapi bersamaan seperti kortikosteroid dan agonis reseptor trombopoietin (TPO-RA). Siklosporin A efektif mengendalikan fluktuasi trombosit pada ITP yang menjalani TPO-RA dan pada AIHA yang gagal dengan rituximab. Durasi median pengobatan adalah 28 bulan, menunjukkan kemanjuran berkelanjutan. Secara umum, siklosporin A ditoleransi dengan baik, meskipun infeksi serius lebih sering terjadi pada pasien lanjut usia yang juga menerima steroid. Efek samping lain yang dilaporkan termasuk edema dan toksisitas yang dapat dikelola. Studi ini menegaskan siklosporin sebagai pilihan pengobatan efektif dan relatif aman untuk ITP refrakter dan AIHA, terutama jika terapi lini kedua lain gagal atau kontraindikasi [8].

1. **Azatioprin**

Azathioprine digunakan sebagai imunosupresan dalam pengobatan sindrom Evans, terutama pada kasus yang refrakter terhadap terapi lini pertama seperti kortikosteroid dan imunoglobulin intravena (IVIg). Sindrom Evans melibatkan sistem imun yang menyerang sel darah melalui produksi autoantibodi, sehingga azathioprine berperan menekan sistem imun untuk mengurangi kerusakan tersebut. Obat ini telah digunakan lebih dari 50 tahun untuk mengobati penyakit autoimun, keganasan hematologi, serta mencegah penolakan transplantasi organ. Azathioprine merupakan obat pendahulu yang dimetabolisme secara nonenzimatis menjadi 6-merkaptopurin (6-MP), lalu diubah menjadi metabolit aktif seperti nukleotida 6-tioguanin. Metabolit ini menghambat sintesis purin, yang penting untuk pembentukan DNA dan RNA, sehingga menghambat proliferasi limfosit. Dengan demikian, azathioprine menekan produksi DNA dan RNA yang diperlukan untuk pembentukan sel darah putih, sehingga menekan sistem kekebalan tubuh dan menghambat respon autoimun pada sindrom Evans. Hal ini membantu menurunkan kerusakan sel darah merah dan trombosit serta mengendalikan sitopenia [34,35].

Azathioprine efektif mengendalikan anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia pada sindrom Evans, baik digunakan sendiri maupun dikombinasikan dengan steroid. Obat ini dianggap sebagai pilihan pengobatan lini kedua atau ketiga setelah rituximab, atau saat pasien tidak merespon rituximab dengan baik, dengan tingkat respons pada pasien dewasa berkisar antara 45% hingga 71%. Pada pasien hamil dengan sindrom Evans yang sudah didiagnosis sebelum kehamilan, azathioprine dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk menjaga stabilitas kondisi. Namun, karena efeknya baru muncul setelah beberapa minggu, azathioprine kurang cocok untuk pengobatan akut ES yang baru berkembang selama kehamilan, di mana dibutuhkan respons cepat [2,11].

Pada kasus yang sebelumnya dipaparkan oleh Turgutkaya et al., (2022), terkait kasus langka sindrom Evans yang dipicu oleh COVID-19, dimana pasien sebelumnya mendapatkan metilprednisolon dengan terapi IVIG namun perbaikan hematologi parsial sehingga terapi yang diberikan azathioprine sebab rituximab tidak tersedia. Azathioprine 50 mg/hari dimulai, dan hasilnya adalah dapat meningkatkan hemoglobin dan jumlah trombosit ke tingkat yang mendekati normal (masing-masing 11,5 g/dL dan 142.000/mm3) dalam waktu 2 bulan [36]. Laporan kasus lainnya pada wanita menikah berusia 25 tahun datang ke rumah sakit dengan ulkus berukuran 5x6 cm di punggung kaki kanan, disertai demam, mual, muntah, sesak napas saat aktivitas, dan kelemahan umum selama 7-10 hari. Riwayat medisnya menunjukkan keguguran dua tahun lalu yang diikuti perdarahan gusi akibat trombositopenia berat. Pasien memerlukan transfusi berulang dan pengobatan dengan steroid serta azathioprine setelah didiagnosis dengan sindrom Evans. Pasien sempat membaik, namun setelah berjalan kaki tanpa alas kaki sejauh 7-8 km, muncul lepuhan pada kaki, dan ia menghentikan pengobatan. Setelah perawatan ulang dengan steroid dan antibiotik, kondisinya membaik, tetapi pasien tidak patuh dalam melakukan perawatan luka di rumah. Sepuluh hari kemudian, pasien kembali dirawat dengan demam, muntah, dan kelemahan berat. Ia mengalami perdarahan otak besar dan akhirnya meninggal akibat sepsis dan syok septik. Selama perawatan, pasien mulai mengonsumsi steroid intravena dan azathioprine setelah mengalami perdarahan berulang dan sitopenia. Kondisinya membaik dan pasien dipulangkan dengan terapi steroid oral dan azathioprine, yang awalnya menunjukkan respons yang baik. Namun, setelah dosis steroid dikurangi dan terapi dialihkan ke mycophenolate mofetil, jumlah sel darah merah pasien menurun sehingga memerlukan pemberian steroid kembali. Kasus ini menggarisbawahi peran azathioprine sebagai agen penghemat steroid dan penggunaannya dalam terapi pemeliharaan, meskipun hasil terapi dapat bervariasi tergantung pada kepatuhan pasien dan tingkat keparahan penyakit [37].

Sebuah studi retrospektif pada tahun 2021 terhadap 63 pasien dengan ITP kronis yang diobati menggunakan azathioprine menunjukkan median waktu respons selama 95 hari, dengan tingkat respons keseluruhan sebesar 38,1% pada hari ke-90. Hanya satu pasien yang mencapai respons lengkap. Tingkat kekambuhan kumulatif selama lima tahun tercatat sebesar 21,2%. Pasien-pasien tersebut sebelumnya telah menjalani berbagai terapi, termasuk splenektomi dan rituximab. Azathioprine umumnya ditoleransi dengan baik; sekitar 41,27% pasien mengalami efek samping, yang paling umum adalah leukopenia, anemia, dan kelainan hepatobilier. Efek samping serius jarang terjadi, dengan satu kematian akibat sepsis berat yang dilaporkan [38].

1. **Siklofosfamid**

Siklofosfamid digunakan sebagai pilihan pengobatan lini kedua untuk sindrom Evans (ES), terutama pada kasus refrakter yang tidak merespons terapi lini pertama seperti kortikosteroid atau imunoglobulin intravena (IVIG). Sebagai agen alkilasi kuat dengan efek anti-mitotik dan imunomodulatori, siklofosfamid banyak digunakan pada kanker dan penyakit autoimun. Obat ini bekerja melalui metabolit aktifnya, terutama fosforamida mustard, yang membentuk ikatan kovalen dengan DNA pada posisi N-7 basa guanin, baik di dalam maupun antar untaian DNA. Alkilasi DNA ini menghambat replikasi dan transkripsi DNA, menghentikan siklus sel terutama pada fase G1, dan akhirnya menginduksi apoptosis pada sel yang membelah cepat seperti sel imun dan sel kanker. Pada penyakit yang dimediasi imun seperti sindrom Evans, purpura trombositopenik imun (ITP), dan anemia hemolitik autoimun (AIHA), efek imunosupresif siklofosfamid sangat penting. Dengan merusak DNA limfosit autoreaktif yang berproliferasi, obat ini mengurangi jumlah dan aktivitas sel tersebut sehingga menekan serangan imun pada sel darah. Selain itu, siklofosfamid juga memodulasi sistem imun dengan menghilangkan sel T regulator (CD4+CD25+), menginduksi faktor pertumbuhan sel T seperti interferon tipe I, serta menciptakan ceruk imunologi yang mendukung respons imun yang bermanfaat. Imunomodulasi ini membantu memulihkan keseimbangan imun dan meningkatkan efektivitas terapi sel T adoptif serta vaksinasi [39,40].

Siklofosfamid dapat menginduksi remisi pada pasien dengan sindrom Evans (ES), meskipun responsnya biasanya lambat tetapi progresif. Dalam sebuah laporan, 48 pasien dengan sitopenia autoimun yang terkait dengan leukemia limfositik kronis (CLL) dievaluasi. Delapan dari pasien tersebut memiliki ES dan diobati secara bersamaan dengan rituximab, deksametason, dan siklofosfamid, sehingga mencapai respons keseluruhan sebesar 75%. Namun, durasi respons pada pasien CLL dengan ES cenderung lebih pendek dibandingkan dengan pasien yang mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) atau aplasia sel darah merah murni [41]. Beberapa laporan juga menyebutkan penggunaan siklofosfamid pada sindrom Evans yang refrakter. Obat ini dilaporkan mampu menginduksi remisi trombositopenia pada pasien dengan dosis oral 1-2 mg/kg/hari selama 2 hingga 3 bulan. Selain itu, pada dosis tinggi (200 mg/kg) yang diberikan pada tiga pasien dengan kondisi autoimun berat (sindrom Evans, ITP, dan AIHA), tercapai respon parsial meskipun trombositopenia tidak parah dan Direct Antiglobulin Test (DAT) tetap positif [19]. Siklofosfamid juga dilaporkan dapat menginduksi remisi pada kasus ES yang refrakter. Studi menunjukkan beberapa pasien mencapai respons lengkap (CR) atau respons parsial (PR) dengan pemberian siklofosfamid secara intravena pada dosis 500 mg/m² hingga 1.000 mg dosis total. Namun, obat ini umumnya digunakan pada kasus yang gagal merespons terapi steroid, imunoglobulin intravena (IVIG), dan rituximab, mengingat profil toksisitasnya yang signifikan, termasuk risiko infeksi dan keganasan sekunder [1]. Pada kasus pediatrik, siklofosfamid intravena dengan dosis 500 mg/m² telah menunjukkan respons yang baik, dengan peningkatan jumlah hemoglobin dan trombosit yang dilaporkan pada anak-anak yang refrakter [11].

1. **Alkaloid Vinka**

Alkaloid vinca telah digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi untuk sindrom Evans, yang melibatkan anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Vinkristin sering dipertimbangkan ketika kortikosteroid dan imunoglobulin intravena (IVIG) gagal atau saat pasien mengalami kekambuhan, dan terkadang dikombinasikan dengan imunosupresan lain seperti siklosporin, mikofenolat mofetil, atau danazol. Infus mingguan alkaloid vinca, seperti vinblastin 10 mg atau vinkristin 1 mg/m², direkomendasikan sebagai bagian dari pengobatan purpura trombositopenik imun terisolasi, terutama pada pasien yang tidak merespons kortikosteroid dan IVIG. Sebuah studi prospektif pada 35 pasien menunjukkan bahwa kombinasi denyut metilprednisolon dosis tinggi dengan IVIG dan alkaloid vinca menghasilkan tingkat respons sebesar 71%. Mekanisme kerja alkaloid vinca seperti vinkristin dan vinblastin meliputi stimulasi trombositopoiesis serta penekanan imunitas humoral dan seluler. Penggunaan obat ini dapat meningkatkan jumlah trombosit dengan cepat namun sering bersifat sementara; sekitar setengah pasien ITP menunjukkan perbaikan. Tingkat respons bervariasi dan efek samping seperti neuropati (vinkristin) dan leukopenia (vinblastin) dapat terjadi, terutama dengan infus cepat, sementara infus lambat cenderung mengurangi efek samping tersebut [2,42].

Vinkristin (C46H56N4O10) adalah obat kemoterapi yang berasal dari tanaman tapak dara Madagaskar (Catharanthus roseus) dan telah digunakan sejak disetujui FDA pada tahun 1963. Obat ini merupakan anggota alkaloid Vinca, golongan alkaloid indol monoterpenoid dimerik yang juga mencakup vinblastin (C46H58N4O9), yang disetujui sebelumnya pada tahun 1961 dan digunakan untuk jenis kanker yang lebih terbatas. Secara kimia, vinkristin dan vinblastin sangat mirip, dengan perbedaan utama pada gugus formaldehida (-CH2O) pada bagian vindolin vinkristin, sedangkan vinblastin memiliki gugus metil (-CH3) pada posisi yang sama [43].

Laporan kasus dari kohort 10 pasien yang diobati dengan infus trombosit mengandung vinkristin menunjukkan hasil yang menjanjikan. Dari 10 pasien tersebut, empat mengalami ITP, tiga AIHA, dan tiga sindrom Evans. Dua pasien memiliki leukemia limfositik kronis (CLL), satu pasien infeksi hepatitis C, dan sisanya tanpa penyakit penyerta yang dapat menyebabkan ITP atau AIHA. Kohort terdiri dari lima wanita dan lima pria dengan usia rata-rata 47 tahun (40–63). Pasien ITP mengalami perdarahan dengan jumlah trombosit rata-rata 14 × 10^9/L pada awal terapi, sedangkan pasien hemolisis mengalami anemia simptomatik yang memerlukan transfusi darah. Sebelum infus trombosit mengandung vinkristin, pasien telah menjalani rata-rata empat terapi berbeda, termasuk enam yang menerima alkaloid vinca dan sembilan yang menjalani splenektomi. Semua pasien merespons terapi, dengan enam mencapai remisi lengkap. Median tindak lanjut adalah 72 bulan. Dua pasien AIHA tetap dalam remisi selama 8 dan 9 tahun tanpa terapi pemeliharaan, sementara tiga pasien ITP menunjukkan respons parsial persisten selama 6 tahun, 5 tahun, dan 11 bulan. Respons cepat terjadi dalam 3–8 hari setelah infus, namun sering bersifat singkat (2–5 bulan). Beberapa pasien menerima infus kedua untuk memperpanjang respons. Terapi ini ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang dilaporkan. Mekanisme kerja melibatkan penargetan makrofag yang menghancurkan trombosit atau sel darah merah berantibodi dengan mengikat tubulin dalam trombosit, sehingga menginduksi disfungsi dan kematian makrofag. Pendekatan ini berharga karena keamanannya, biaya rendah, dan potensi respons tahan lama, terutama pada anemia hemolitik [44].

Oleh karena itu, pasien yang diobati dengan alkaloid vinca sering kali menunjukkan respons yang baik, termasuk mereka yang mengalami hemolisis berat atau trombositopenia. Beberapa pasien mungkin memerlukan perawatan berulang karena kambuhnya penyakit. Alkaloid vinca dianggap sebagai terapi lini kedua atau terapi tambahan, terutama bila pasien tidak menunjukkan respons yang memadai terhadap steroid atau IVIG. Agen imunosupresif lain seperti danazol, azatioprin, siklosporin, dan rituximab juga merupakan pilihan.

1. **Danazol**

Danazol telah digunakan sebagai pilihan pengobatan pada sindrom Evans, terutama pada kasus yang refrakter terhadap terapi kortikosteroid. Obat ini merupakan androgen lemah dan steroid anabolik yang diberikan pada dosis tinggi, biasanya antara 400-800 mg per hari, dalam beberapa kasus anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Danazol bekerja dengan mengubah membran eritrosit sehingga melawan lisis osmotik dan melindungi trombosit dari lisis yang dimediasi komplemen. Mekanisme lainnya meliputi penekanan sintesis autoantibodi dan pengubahan ekspresi reseptor Fc pada makrofag, sehingga mengurangi fagositosis sel darah yang dilapisi antibodi. Selain itu, danazol memiliki efek steroid-sparing yang memungkinkan pengurangan dosis kortikosteroid. Penggunaan danazol menunjukkan hasil yang baik dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan jumlah trombosit, mengurangi ketergantungan transfusi, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Efek samping yang dilaporkan antara lain peningkatan enzim hati dan efek androgenik seperti jerawat dan hirsutisme. Oleh karena itu, penelitian terbaru meneliti penggunaan dosis awal dan dosis pemeliharaan yang lebih rendah untuk mengurangi efek samping sekaligus mempertahankan kemanjuran, terutama pada pasien yang tidak toleran atau refrakter terhadap terapi konvensional atau splenektomi [45].

Studi klinis menunjukkan bahwa danazol dengan dosis 200–400 mg per hari menghasilkan tingkat respons 100% pada pasien AIHA dan 75% pada pasien ITP setelah enam bulan terapi, memungkinkan pengurangan dosis glukokortikoid dan penghentian imunosupresan lainnya [3,45]. Sebuah studi retrospektif besar terhadap 319 pasien melaporkan tingkat respons keseluruhan 65%, dengan terapi kombinasi danazol dan glukokortikoid dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan glukokortikoid saja. Pengobatan biasanya memerlukan pemberian jangka panjang, sering kali setidaknya 6 bulan hingga satu tahun, untuk mengamati respons klinis, dan terapi jangka panjang dapat menyebabkan remisi yang berlangsung bertahun-tahun bahkan setelah penghentian. Danazol juga dapat memperbaiki gejala perdarahan terlepas dari peningkatan jumlah trombosit, mungkin dengan meningkatkan integritas dinding pembuluh darah. Dosis yang dianjurkan sering kali dimulai pada 400-600 mg/hari selama setidaknya 6 bulan, kemudian dikurangi ke dosis pemeliharaan yang lebih rendah, dengan beberapa pasien merespons serendah 50 mg/hari. Obat ini dianggap sebagai alternatif terapi untuk splenektomi, terutama pada pasien yang lebih tua atau mereka yang memiliki kontraindikasi terhadap pembedahan atau kortikosteroid [46].

1. **Fostamatinib**

Fostamatinib direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan untuk sindrom Evans, khususnya sebagai terapi lini ketiga atau lini lanjutan, serta sebagai pengobatan lini kedua bagi pasien dengan riwayat kejadian trombotik terkait sindrom tersebut. Obat ini merupakan inhibitor tirosin kinase limpa (SYK) yang bekerja dengan menghambat penghancuran sel darah merah dan trombosit yang dimediasi oleh makrofag, mekanisme utama dalam sitopenia autoimun seperti sindrom Evans dan anemia hemolitik autoimun hangat (wAIHA), kondisi yang sering tumpang tindih. Fostamatinib disodium hexahydrat adalah inhibitor SYK yang diberikan secara oral dan telah disetujui FDA sejak 2018 untuk pengobatan trombositopenia imun kronis (ITP). Obat ini memiliki efek pleiotropik yang menawarkan opsi terapi baru dengan menargetkan mekanisme dasar penyakit. Obat ini memiliki efek pleiotropik yang menawarkan opsi terapi baru yang bertujuan menghambat mekanisme dasar penyakit. Metabolit utama fostamatinib, yaitu R406, terbukti melindungi terhadap perkembangan anemia pada model tikus dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) [47].

Dalam penelitian fase 2 tersebut, fostamatinib menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan kadar hemoglobin pada pasien dengan wAIHA, dengan profil keamanan yang konsisten berdasarkan data dari lebih dari 4.800 pasien yang menggunakan obat ini untuk berbagai kondisi penyakit. Sebuah studi fase 2 multisenter, berlabel terbuka mengevaluasi fostamatinib pada dosis 150 mg dua kali sehari pada orang dewasa dengan warm antibody autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) dan hemolisis aktif. Studi ini menunjukkan bahwa 46% pasien yang menerima fostamatinib mencapai titik akhir utama pada minggu ke-24, yaitu kadar hemoglobin (Hgb) lebih dari 10 g/dL dengan peningkatan minimal 2 g/dL dari nilai awal tanpa terapi penyelamatan atau transfusi darah, dengan efek samping yang dapat dikendalikan dan sesuai dengan profil keamanan fostamatinib yang telah dikenal pada pengobatan trombositopenia imun kronis (ITP) [47,48].

Studi klinis menunjukkan bahwa fostamatinib mampu menghasilkan respons hemoglobin yang tahan lama pada proporsi signifikan pasien dengan warm antibody autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) dan sindrom Evans, dengan tingkat respons berkisar antara 35% hingga 64%, tergantung pada studi dan populasi pasien. Selain itu, fostamatinib dapat mengurangi penggunaan steroid dan menurunkan kebutuhan transfusi darah. Profil keamanannya mencakup efek samping umum seperti diare, hipertensi, dan kelelahan, yang umumnya dapat ditangani dengan baik.Studi FORWARD, sebuah uji klinis fase 3 global, acak, double-blind, dan terkontrol plasebo, mengevaluasi efektivitas fostamatinib pada pasien wAIHA yang tidak merespons cukup baik terhadap minimal satu pengobatan sebelumnya. Dalam studi ini, 90 pasien dibagi secara seimbang antara kelompok fostamatinib dan plasebo. Titik akhir utama adalah respons hemoglobin tahan lama, didefinisikan sebagai hemoglobin ≥10 g/dL dengan peningkatan ≥2 g/dL dari baseline selama tiga kunjungan berturut-turut dalam 24 minggu.Secara keseluruhan, 35,6% pasien yang menerima fostamatinib mencapai respons hemoglobin tahan lama, dibandingkan 26,7% pada kelompok plasebo, meskipun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik (p = 0,398). Namun, analisis regional pasca studi menunjukkan manfaat signifikan pada pasien dari Amerika Utara, Australia, dan Eropa Barat, dengan 36% pasien pada fostamatinib mencapai respons tahan lama dibandingkan 10,7% pada plasebo (p = 0,030). Setelah penyesuaian terhadap faktor pembaur seperti penggunaan steroid penyelamat dan pengecualian beberapa pasien plasebo yang kemungkinan salah diagnosis, perbedaan respons hemoglobin tahan lama menjadi signifikan (33,3% vs. 14,0%, p = 0,0395). Efek samping umum yang dilaporkan pada pasien yang menerima fostamatinib meliputi diare (26,7%), hipertensi (24,4%), dan kelelahan (15,6%), tanpa adanya sinyal keamanan baru yang ditemukan. Studi ini juga mengungkapkan respons plasebo yang besar pada pasien dari Eropa Timur, yang memengaruhi hasil keseluruhan [48].

Studi klinis juga menunjukkan bahwa fostamatinib dapat mengurangi penggunaan steroid dan kebutuhan transfusi darah pada pasien dengan wAIHA dan sindrom Evans. Studi retrospektif multisentra di AS melaporkan tingkat respons keseluruhan 64% dan respons tahan lama 46% pada 6 bulan, dengan 73% pasien berhasil mengurangi dosis steroid. Analisis molekuler mengidentifikasi perbedaan ekspresi gen dan mutasi terkait imun yang membedakan responden dari non-responden, termasuk jalur TCR, NF-kB, JAK-STAT, serta kadar faktor penghambat migrasi makrofag (MIF) yang lebih tinggi pada responden, yang berpotensi menjadi biomarker prediktif respons terapi [49]. Dengan demikian, fostamatinib merupakan pilihan terapi efektif dan relatif aman untuk wAIHA dan sindrom Evans, dengan manfaat tambahan berupa pengurangan kebutuhan steroid dan transfusi darah, serta profil efek samping yang dapat dikelola dengan baik.

1. **Lini Ketiga**
2. **Agonis Reseptor Trombopoietin**

Dalam pengelolaan Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) kronis atau refrakter yang tidak merespons imunomodulasi sistemik, penggunaan thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) seperti eltrombopag dan romiplostim menjadi pilihan terapi yang efektif. Kedua agen ini telah terbukti memberikan respons yang baik dengan tingkat respons sekitar 80%, serta mampu mengurangi kejadian perdarahan dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Agonis reseptor trombopoietin generasi kedua tersebut merangsang trombopoiesis, meningkatkan proliferasi dan pematangan sel megakariosit, sehingga efektif dalam mengatasi trombositopenia pada ITP [13]. Pada pasien dengan sindrom Evans (ES) yang refrakter terhadap terapi steroid, splenektomi, IVIG, dan rituximab, kombinasi romiplostim atau eltrombopag dengan steroid menunjukkan durasi remisi yang signifikan, misalnya remisi selama 40 hari pada tindak lanjut terakhir, yang mengindikasikan efektivitas pendekatan terapi bertarget ganda ini. Laporan kasus juga menunjukkan pasien refrakter terhadap rituximab yang menerima romiplostim dengan dosis 1–2 µg/kg/minggu selama 4 dosis dan setelah splenektomi mengalami remisi selama 153 hari sejak pemberian romiplostim pertama [50]. Namun, terapi TPO-RA harus dipantau secara ketat karena potensi kejadian buruk seperti trombosis (pada kedua agen), transaminitis dan risiko pembentukan katarak (khususnya dengan eltrombopag), serta kemungkinan perkembangan antibodi penetral terhadap romiplostim. Pada kasus ES dengan trombositopenia berat yang refrakter terhadap berbagai terapi lini pertama, eltrombopag juga menjadi pilihan lini kedua yang efektif, dengan tingkat kemanjuran sekitar 82% [11,50].

Studi retrospektif multisenter internasional pada 29 pasien dewasa dengan sindrom Evans yang telah menjalani berbagai pengobatan berat menunjukkan bahwa TPO-RA sangat efektif dengan tingkat respons lebih dari 80% dalam periode hingga 12 bulan. Peralihan antar TPO-RA dapat dilakukan dan terkadang efektif pada kasus nonrespon atau kekambuhan, dengan tingkat respons mencapai 72% pada bulan pertama dan 100% pada bulan ke-12. Namun, penggunaan TPO-RA pada ES dikaitkan dengan risiko kejadian buruk trombotik yang signifikan, terjadi pada sekitar sepertiga pasien, dengan berbagai jenis trombosis seperti trombosis vena dalam, vena serebral, splanknik, dan infark miokard. Risiko ini lebih tinggi dibandingkan pada ITP primer dan dapat diperburuk oleh kondisi mendasar seperti sindrom antifosfolipid (APS) atau hemolisis aktif. Oleh karena itu, pemantauan ketat terhadap risiko trombositosis, fluktuasi trombosit, dan trombosis sangat diperlukan. Dosis TPO-RA berdasarkan pengalaman multisenter adalah rata-rata maksimal 75 mg/hari untuk eltrombopag (kisaran 50-150 mg/hari) dan 3 μg/kg/minggu untuk romiplostim (kisaran 2-10 μg/kg/minggu). Temuan ini menegaskan bahwa TPO-RA merupakan pilihan pengobatan yang relevan dan efektif, terutama pada trombositopenia imun yang aktif setelah penggunaan kortikosteroid dan rituximab, dengan catatan pemantauan cermat terhadap risiko trombosis, khususnya pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) atau APS [8].

Sebuah laporan kasus terbaru menggambarkan seorang pria Tionghoa berusia 21 tahun dengan mutasi heterozigot majemuk pada gen NBAS yang mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia selama pengobatan AIHA, memenuhi kriteria sindrom Evans. Pasien ini sejak kanak-kanak menunjukkan gejala multisistem seperti pertumbuhan terhambat, hipogamaglobulinemia, limfopenia B, atrofi optik, nistagmus, serta splenomegali dan hepatomegali ringan, meskipun kadar hemoglobin dan trombosit normal. Saat dewasa, AIHA diobati dengan kortikosteroid dan IVIG yang menormalkan kadar hemoglobin, namun trombositopenia berat muncul selama terapi dan membaik setelah penambahan avatrombopag (agonis trombopoietin) serta peningkatan dosis steroid. Saat ini, pasien dipertahankan dengan terapi mingguan avatrombopag dan dosis steroid rendah. Analisis genetik mengidentifikasi varian heterozigot pada gen NBAS yang kemungkinan berkontribusi pada disregulasi imun pasien, memperluas spektrum klinis mutasi NBAS dan menegaskan bahwa sindrom Evans dapat berkembang pada pasien dengan mutasi ini. Kasus ini juga menegaskan efektivitas kortikosteroid, IVIG, dan agonis trombopoietin seperti avatrombopag dalam mengelola AIHA dan trombositopenia pada konteks mutasi NBAS, meskipun penggunaan avatrombopag untuk sindrom Evans masih bersifat off-label dan memerlukan pemantauan ketat [51].

1. **Takrolimus**

Takrolimus adalah agen imunosupresif yang umum digunakan untuk mencegah penyakit graft-versus-host setelah transplantasi. Baru-baru ini, obat ini juga dipelajari sebagai pilihan pengobatan untuk sitopenia autoimun yang refrakter atau kambuh. Sebuah studi retrospektif pada 80 pasien menunjukkan bahwa tacrolimus efektif dalam mengobati sitopenia autoimun seperti trombositopenia idiopatik (ITP), anemia hemolitik autoimun (AIHA), dan sindrom Evans (ES). Pasien diberikan tacrolimus dengan dosis awal 1 mg dua kali sehari, yang kemudian disesuaikan untuk menjaga kadar darah antara 4 hingga 10 ng/ml. Rentang ini mengikuti protokol transplantasi ginjal dan terapi imunosupresif lain, di mana kadar trough biasanya dipertahankan antara 3 hingga 14 ng/ml, dengan target pemeliharaan 4-10 ng/ml setelah dosis awal yang lebih tinggi. Secara bersamaan, terapi kortikosteroid dikurangi secara bertahap sesuai jadwal, dengan semua pasien menghentikan steroid dalam waktu tiga bulan. Strategi ini didukung oleh bukti klinis bahwa penghentian steroid pada tiga bulan pasca-transplantasi, sambil mempertahankan tacrolimus, aman dan tidak meningkatkan risiko kegagalan graft atau kematian pada pasien terpilih. Pada beberapa kasus non-transplantasi, tapering steroid dapat dilakukan lebih cepat, bahkan dalam dua minggu, jika kontrol penyakit memadai. Pengobatan tacrolimus dilanjutkan minimal enam bulan sebelum evaluasi efektivitas, dan pasien yang merespons baik dapat melanjutkan hingga delapan belas bulan dengan penurunan dosis secara bertahap. Pemantauan dilakukan setiap bulan selama tiga bulan pertama, kemudian setiap tiga bulan, meliputi pencatatan efek samping serta pemeriksaan laboratorium rutin seperti hitung darah, fungsi hati dan ginjal, serta kadar takrolimus *trough* [52].

Studi oleh Du Yali et al., (2020) melaporkan tingkat respons keseluruhan sebesar 65%, dengan 33,8% pasien mencapai respons lengkap (CR) dan 31,3% respons parsial (PR). Pasien biasanya merespons dalam waktu rata-rata tiga bulan, dengan tindak lanjut rata-rata 18 bulan. Kekambuhan terjadi pada 21,4% pasien ITP setelah rata-rata tujuh bulan, namun tidak ada kekambuhan pada pasien dengan AIHA atau ES. Efek samping umumnya ringan, dialami oleh 16,3% pasien, termasuk peningkatan kadar kreatinin, gejala gastrointestinal, dan infeksi paru; hanya tiga pasien menghentikan pengobatan karena efek samping. Pasien yang lebih muda cenderung memiliki respons lebih baik terhadap tacrolimus. Obat ini bekerja dengan menghambat aktivasi sel T dan mengurangi produksi sitokin, sehingga membantu mengendalikan proses autoimun [52].

Selain itu, studi dan laporan kasus menunjukkan bahwa takrolimus dapat memberikan respons tahan lama dengan efek samping relatif ringan pada pasien dengan sitopenia autoimun, termasuk sindrom Evans. Sebuah laporan kasus menyoroti seorang pasien muda berusia 26 tahun yang menunjukkan respons signifikan terhadap tacrolimus setelah lebih dari 10 tahun gagal dengan terapi konvensional. Pasien ini awalnya didiagnosis trombositopenia imun pada 2004 dan menjalani berbagai terapi seperti glukokortikoid, imunoglobulin intravena, splenektomi, rituximab, serta kombinasi obat imunosupresif lainnya tanpa perbaikan bertahan lama. Setelah didiagnosis dengan Evans Syndrome pada 2008 dan mengalami komplikasi serius seperti stroke hemoragik, pasien mulai terapi tacrolimus pada 2014 yang berhasil meningkatkan jumlah trombosit hingga mencapai level normal tertinggi sejak diagnosis. Kasus ini menegaskan potensi takrolimus sebagai pilihan terapi efektif untuk ES yang resisten terhadap pengobatan konvensional, mengingat mekanisme kerjanya yang menghambat aktivitas calcineurin phosphatase dan perannya dalam imunosupresi pasca transplantasi organ. Respons tahan lama pasien terhadap tacrolimus membuka harapan baru dalam pengelolaan ES, terutama bagi pasien dengan pilihan terapi terbatas [53].

1. **Sirolimus**

Sirolimus adalah penghambat mTOR yang efektif dan aman untuk mengobati sitopenia autoimun pada pasien sindrom Evans (ES) yang sangat refrakter. Obat ini juga efektif digunakan sebagai terapi tunggal, sehingga dapat mengurangi kebutuhan penggunaan steroid tambahan. Sirolimus merupakan antibiotik makrolida yang diproduksi oleh bakteri Streptomyces hygroscopicus dan pertama kali diisolasi dari sampel tanah di Pulau Paskah. Mekanisme kerjanya adalah dengan mengikat protein intraseluler FK-binding protein 12 (FKBP12) dengan afinitas tinggi, membentuk kompleks yang menghambat jalur target mTOR, khususnya kompleks mTORC1. Penghambatan ini menghalangi perkembangan siklus sel dan menekan aktivasi sel T dan B dengan mengganggu interleukin-2 (IL-2) serta mekanisme transduksi sinyal lain yang bergantung pada reseptor sitokin, sehingga menimbulkan efek imunosupresif. Berbeda dengan siklosporin dan takrolimus yang menghambat kalsineurin dan IL-2, sirolimus bekerja pada jalur mTOR di hilir pensinyalan IL-2 [54]

Secara klinis, sirolimus digunakan untuk mencegah penolakan cangkok pada transplantasi organ padat dan mengobati berbagai penyakit autoimun. Pada model tikus, sirolimus mengurangi sitokin inflamasi Th1, memperluas sel T regulator, dan menghilangkan sel T CD8+ efektor. Studi pada pasien anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan sindrom limfoproliferatif autoimun (ALPS) menunjukkan tingkat respons sekitar 70-90% dengan tingkat kekambuhan rendah. Dalam penelitian retrospektif terhadap 44 pasien AIHA/ES yang relaps atau refrakter di Peking Union Medical College Hospital, 79,5% pasien merespons sirolimus, dengan 56,8% mencapai respons lengkap dalam waktu median 2-3 bulan. Parameter laboratorium seperti hemoglobin meningkat signifikan, sedangkan indikator hemolisis menurun. Efek samping yang umum adalah mukositis (11,4%), infeksi (9,1%), dan peningkatan enzim hati (9,1%), namun mayoritas ringan dan dapat dikontrol. Tingkat kekambuhan rendah, hanya 14,3% pasien mengalami relaps dengan median waktu 19 bulan. Pasien dengan kadar sirolimus plasma yang lebih tinggi menunjukkan tingkat respons dan respons lengkap yang lebih baik secara signifikan. Namun, pasien yang sebelumnya mengalami relaps terhadap glukokortikoid memiliki prognosis relapse-free survival yang lebih buruk dibandingkan pasien yang resisten terhadap glukokortikoid. Studi ini menegaskan bahwa sirolimus merupakan terapi penyelamat yang efektif dan aman untuk pasien AIHA/ES yang relaps atau refrakter, walaupun diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel lebih besar dan waktu tindak lanjut lebih lama [55].

Efektivitas sirolimus juga lebih signifikan pada pasien ES dibandingkan dengan pasien yang mengalami sitopenia autoimun garis keturunan tunggal, dengan aktivitas yang sangat baik pada ALPS. Uji klinis Fase II (NTC00392951) mengevaluasi sirolimus pada dosis 3 mg/m² dan 2,5 mg/m² berdasarkan kadar serum pada sitopenia autoimun refrakter, termasuk ES. Dari 30 pasien yang dievaluasi, terdapat tiga respons lengkap, tiga respons parsial, dan dua pasien tanpa respons. Efek samping utama adalah mukositis tingkat 1–2 dan peningkatan kadar trigliserida serta kolesterol, dengan kejadian lain seperti hipertensi, sakit kepala, jerawat, sensitivitas terhadap sinar matahari, dan eksaserbasi refluks gastroesofageal, namun secara keseluruhan profil keamanan dan tolerabilitasnya baik [56]

Sirolimus juga efektif mengobati autoimun sitopenia primer yang kambuh atau resisten seperti AIHA, trombositopenia imun (ITP), dan sindrom Evans. Studi multisentra pada 45 pasien menunjukkan tingkat respons keseluruhan 75,6%, dengan 28 pasien mencapai respons lengkap dan kekambuhan rendah selama tindak lanjut median 18 bulan. Efek samping umumnya ringan, terutama mukositis, dan tidak ditemukan perbedaan respons signifikan berdasarkan usia, jenis kelamin, atau tipe penyakit, meskipun pasien AIHA cenderung merespons lebih baik. Studi lain mendukung sirolimus sebagai agen penghemat steroid yang aman dan efektif, terutama pada sitopenia autoimun multilinier resisten dan ALPS, dengan respons lengkap tahan lama dan perbaikan gejala yang cepat. Sirolimus direkomendasikan sebagai terapi awal untuk pengobatan kronis berkat efek imunosupresif terarah dan profil keamanan yang baik [57].

Pada pasien anak dengan ITP dan ES, sirolimus terbukti menjadi pilihan terapi efektif dan aman, terutama pada kasus persisten, relaps, atau refrakter. Analisis retrospektif melaporkan 80% pasien ES merespons sirolimus, dengan 50% mencapai respons lengkap dan 50% respons parsial. Sebagian besar pasien yang mencapai respons lengkap mampu menghentikan terapi selama median 2 tahun, menunjukkan remisi tahan lama. Pada pasien ITP, 73% mencapai respons lengkap dalam waktu sekitar 3 bulan. Studi multisentra mengonfirmasi efektivitas sirolimus pada berbagai sitopenia autoimun dengan tingkat relaps dan toksisitas yang rendah. Sirolimus berfungsi sebagai agen imunosupresif yang mengurangi kebutuhan steroid, sehingga menurunkan risiko efek samping jangka panjang steroid. Terapi ini juga meningkatkan jumlah sel T regulator yang membantu mengembalikan keseimbangan imun dengan menghambat diferensiasi sel T pro-inflamasi dan mengurangi produksi antibodi terhadap trombosit. Regimen pengobatan biasanya menargetkan kadar serum sirolimus antara 4–15 ng/mL selama minimal 6 bulan, dengan penyesuaian dosis berdasarkan respons klinis. Secara keseluruhan, sirolimus merupakan alternatif menjanjikan bagi pasien ITP dan ES yang tidak merespons terapi lini pertama, dengan profil keamanan baik dan efek samping ringan, serta mampu meningkatkan kualitas hidup melalui perbaikan parameter hemolisis dan jumlah trombosit [58].

1. **Bortezomib**

Bortezomib, penghambat proteasom yang secara tradisional digunakan untuk mieloma multipel, telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam pengobatan sindrom Evans refrakter (ES), kelainan autoimun langka yang ditandai dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Bukti dari studi kasus dan uji klinis kecil menunjukkan bahwa bortezomib dapat memicu remisi cepat dan tahan lama pada pasien anak-anak maupun dewasa yang tidak merespons terapi standar seperti steroid, rituximab, atau splenektomi [59]. Mekanisme kerja bortezomib melibatkan penargetan sel plasma berumur panjang yang menghasilkan autoantibodi patogenik. Bortezomib menghambat proteasom 26S, komponen penting dalam jalur ubiquitin-proteasome yang bertanggung jawab atas degradasi protein intraseluler. Dengan demikian, obat ini menghambat aktivasi faktor nuklir kappa-light-chain-enhancer dari sel B yang diaktifkan (NF-κB) dan menginduksi stres retikulum endoplasma. Bortezomib menargetkan situs mirip kimotripsin dalam inti proteolitik 20S, mencegah degradasi faktor pro-apoptotik dan menghambat aktivasi NF-κB, sehingga menyebabkan apoptosis dan penghentian siklus sel pada fase G2-M. Hal ini menekan produksi sitokin inflamasi dan autoantibodi, khususnya efektif terhadap sel plasma CD19+/CD20− yang tidak terjangkau oleh rituximab, yang menargetkan sel B CD20+ saja. Dengan demikian, bortezomib mengatasi keterbatasan utama rituximab [60].

Sebuah studi kasus oleh Beydoun et al. (2020) melaporkan tiga pasien anak dengan ES refrakter parah yang diobati dengan bortezomib. Dua pasien mengalami pemulihan dramatis dan berkelanjutan dalam waktu singkat setelah pengobatan, dengan remisi yang bertahan hingga 22 bulan pada satu pasien dan normalisasi jumlah darah dalam beberapa minggu pada pasien lain. Bortezomib mampu meningkatkan jumlah trombosit menjadi >100×10⁹/L dalam dua minggu dan mempertahankan remisi berkepanjangan. Kasus pertama mencapai remisi 22 bulan setelah lima dosis (1,3 mg/m²), dengan pemulihan trombosit dalam 4 hari, dan dosis tambahan saat kambuh mempertahankan jumlah trombosit normal selama lebih dari 7 bulan. Kasus kedua menunjukkan normalisasi parameter darah setelah empat dosis dan remisi lebih dari satu tahun, sedangkan kasus ketiga hanya mengalami perbaikan sementara sebelum memerlukan terapi tambahan. Tidak ada efek samping serius seperti neuropati perifer yang umum pada orang dewasa, konsisten dengan profil keamanan dalam studi pediatrik lainnya. Keunggulan utama bortezomib dibandingkan terapi lain adalah kemampuannya menghindari intervensi dengan morbiditas tinggi seperti splenektomi dan transplantasi sel induk, serta menargetkan sel plasma yang memproduksi antibodi tanpa bergantung pada ekspresi CD20. Meskipun demikian, uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi kemanjuran dan mengidentifikasi biomarker prediktif [59].

Laporan kasus lain melibatkan seorang pria 15 tahun dengan ES dan defisiensi imun variabel umum yang mencapai remisi tahan lama setelah gagal dengan berbagai terapi konvensional, termasuk kortikosteroid, rituximab, mikofenolat mofetil, dan splenektomi. Respons terhadap bortezomib (dosis 1,3 mg/m²) muncul dalam beberapa hari dan berlanjut selama 22 bulan [61]. Kasus lain oleh Olga et al. (2019) pada pasien pria 32 tahun dengan ES kambuh, lupus eritematosus sistemik (SLE), dan sindrom antifosfolipid sekunder (APS) yang gagal dengan terapi imunosupresif konvensional berhasil diobati dengan kombinasi bortezomib dan plasma exchange. Bortezomib menargetkan sel plasma yang menghasilkan autoantibodi, kunci dalam ES dan SLE, serta terbukti menurunkan kadar imunoglobulin dan autoantibodi, memperbaiki nefritis lupus dan AIHA. Obat ini umumnya dapat ditoleransi dengan baik, dengan neuropati perifer sebagai efek samping paling umum yang biasanya dapat dipulihkan dengan penyesuaian dosis [62]. Secara farmakokinetik, bortezomib mengikuti model dua kompartemen dengan fase distribusi cepat (waktu paruh <10 menit) dan fase eliminasi panjang (waktu paruh >40 jam). Obat ini memiliki penetrasi jaringan luas, dimetabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 hati, sehingga memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan fungsi hati, sementara fungsi ginjal tidak berpengaruh signifikan. Bortezomib dapat diberikan secara intravena atau subkutan dengan profil farmakodinamik yang setara, biasanya dalam siklus dua kali seminggu diikuti periode istirahat. Efek samping umum meliputi neuropati perifer (dapat dipulihkan dengan penyesuaian dosis), trombositopenia, dan neutropenia. Toksisitas jarang termasuk hipotensi, gagal jantung kongestif, penyakit paru, dan sindrom leukoensefalopati posterior reversibel [63]. Keberhasilan bortezomib dalam terapi ES menegaskan perlunya uji klinis acak lebih lanjut untuk mengoptimalkan manajemen penyakit ini. Hingga kini, bortezomib tetap menjadi pilihan yang layak bagi pasien ES yang resistan terhadap steroid, dengan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan imunosupresan tradisional.

1. **Zanubrutinib**

Zanubrutinib adalah penghambat tirosin kinase Bruton (BTK) generasi kedua yang bersifat ireversibel, dengan aktivitas yang lebih kuat dan selektivitas lebih tinggi terhadap BTK dibandingkan penghambat generasi pertama seperti ibrutinib, serta menimbulkan efek samping yang lebih sedikit. BTK berperan penting dalam pensinyalan reseptor sel B dan terlibat dalam penyakit autoimun dengan mendorong transformasi sel B menjadi sel yang reaktif terhadap diri sendiri. Penghambat BTK, termasuk zanubrutinib, sedang dieksplorasi untuk pengobatan kondisi autoimun seperti anemia hemolitik autoimun tipe hangat (wAIHA) dan sindrom Evans, terutama pada kasus yang refrakter terhadap terapi standar seperti glukokortikoid. Obat ini sangat berguna dalam mengatasi trombositopenia yang refrakter atau relaps. Dalam sebuah studi kasus, seorang gadis Tionghoa berusia 15 tahun dengan sindrom Evans yang sangat sulit diobati berhasil mencapai remisi setelah menerima zanubrutinib, yang bekerja dengan menargetkan jalur aktivasi sel B yang berperan penting dalam patofisiologi penyakit autoimun tersebut. Zanubrutinib juga memiliki bioavailabilitas lebih tinggi dan paparan terapi yang berkelanjutan pada dosis yang disetujui (160 mg dua kali sehari atau 320 mg sekali sehari), sehingga mendukung penggunaannya pada keganasan sel B seperti limfoma sel mantel dan leukemia limfositik kronis. Obat ini mampu meningkatkan jumlah trombosit dan hemoglobin secara signifikan tanpa menimbulkan efek samping serius, menandai kemajuan penting dalam terapi sindrom Evans yang sebelumnya sulit diatasi. Saat ini, uji klinis fase II sedang berlangsung untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas zanubrutinib pada pasien dengan wAIHA dan sindrom Evans yang refrakter atau relaps, dengan harapan memberikan bukti lebih kuat untuk penggunaan obat ini dalam pengelolaan gangguan hematologi autoimun. Temuan ini membuka peluang baru bagi pengembangan terapi yang lebih efektif dan spesifik berdasarkan pemahaman mendalam terhadap mekanisme penyakit autoimun [64].

Selain itu, empat pasien dengan trombositopenia imun primer (ITP) kambuh atau refrakter yang telah menjalani lebih dari empat lini pengobatan, termasuk splenektomi, menunjukkan peningkatan jumlah trombosit yang signifikan setelah pengobatan dengan zanubrutinib. Satu pasien mencapai respons lengkap, dua pasien mengalami respons parsial dengan remisi tahan lama, dan satu pasien mempertahankan remisi selama enam bulan sebelum menghentikan terapi dan kemudian mengalami pendarahan intrakranial fatal. Selama pengobatan tidak ditemukan toksisitas hati atau ginjal yang signifikan, menunjukkan profil keamanan yang baik. Zanubrutinib bekerja dengan menghambat pensinyalan BTK, yang mengurangi produksi autoantibodi oleh sel B dan penghancuran trombosit oleh makrofag melalui reseptor Fcγ. Studi klinis fase II juga menunjukkan bahwa kombinasi zanubrutinib dan eltrombopag memberikan tingkat respons keseluruhan yang lebih tinggi dibandingkan eltrombopag saja pada pasien ITP refrakter, dengan tolerabilitas yang baik dan tanpa penghentian pengobatan akibat efek samping. Zanubrutinib, yang telah disetujui untuk beberapa jenis limfoma, menawarkan harapan terapi baru bagi pasien ITP kambuh atau refrakter dan sedang dievaluasi dalam berbagai uji klinis untuk efektivitas dan keamanannya pada kondisi ini [65].

1. **Daratumumab**

Daratumumab adalah antibodi monoklonal anti-CD38 yang awalnya dikembangkan untuk pengobatan multiple myeloma, namun kini muncul sebagai pilihan terapi menjanjikan untuk sindrom Evans refrakter, yaitu kondisi yang ditandai dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Berbagai laporan kasus dan seri pasien kecil menunjukkan efektivitas daratumumab pada individu yang tidak merespons terapi sebelumnya, termasuk rituximab dan splenektomi. Berbeda dengan rituximab yang menargetkan tahap awal sel B, daratumumab secara spesifik menyerang sel plasma jangka panjang yang memproduksi autoantibodi penyebab sitopenia pada sindrom Evans. Mekanisme unik ini menjelaskan keberhasilannya dalam kasus sulit diobati, termasuk pasien pasca transplantasi sel punca alogenik dan pasien multi-refrakter, dengan respons yang tahan lama dan stabilisasi klinis. Selain itu, daratumumab juga menunjukkan manfaat pada penyakit aglutinasi dingin (cold agglutinin disease/CAD), yaitu anemia hemolitik autoimun langka yang disebabkan oleh autoantibodi IgM yang reaktif terhadap suhu dingin dan seringkali melibatkan gammopati IgM monoklonal serta infiltrasi sumsum tulang limfoid. Terapi lini pertama CAD biasanya menggunakan rituximab, namun beberapa pasien mengalami relaps atau refrakter terhadap terapi tersebut. Daratumumab, sebagai antibodi IgG1κ yang menarget CD38 pada sel plasma dan sel limfoplasmasitik, tidak hanya efektif mengeliminasi sel-sel tersebut tetapi juga memodulasi respons imun melalui pengaruhnya terhadap sitokin imunoregulasi seperti IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ, TNF-α, dan TGF-β [66].

Sebagai terapi monoterapi, daratumumab telah menunjukkan hasil yang menjanjikan sebagai pilihan pengobatan efektif dan dapat ditoleransi dengan baik bagi pasien dengan anemia hemolitik autoimun hangat (wAIHA) dan penyakit aglutinasi dingin (cAIHA) yang resisten terhadap pengobatan sebelumnya. Dalam sebuah studi retrospektif internasional yang melibatkan 19 pasien dewasa dengan riwayat pengobatan berat, daratumumab mencapai tingkat respons keseluruhan sebesar 50% pada pasien wAIHA dan 57% pada pasien cAIHA. Durasi respons median sekitar 5,5 bulan, dengan beberapa pasien mempertahankan respons berkelanjutan selama lebih dari 6 hingga 12 bulan. Daratumumab juga efektif memperbaiki hemolisis dan gejala sirkulasi akibat aglutinasi dingin seperti akrosianosis. Efek terapeutik daratumumab berasal dari kemampuannya menarget molekul CD38 yang diekspresikan pada sel plasma yang bertanggung jawab atas sekresi autoantibodi, serta pada sel T yang teraktivasi. Aksi ganda ini menekan sel plasma patogen dan memberikan efek imunomodulator, termasuk pengurangan jumlah sel T CD38+ serta perubahan dalam aktivasi dan proliferasi sel T. Efek imunomodulator ini diduga berkontribusi pada respons klinis yang diamati pada kasus AIHA yang resisten [67]. Meskipun daratumumab menunjukkan potensi signifikan, beberapa pasien, terutama dengan sindrom Evans, mungkin tidak merespons pengobatan ini. Kemungkinan kekambuhan juga tetap ada, yang mungkin disebabkan oleh reconstitusi sel plasma. Oleh karena itu, kombinasi daratumumab dengan terapi lain seperti antibodi anti-CD20 dapat menjadi strategi yang lebih efektif untuk mencegah pembentukan sel plasma autoreaktif baru dan meningkatkan hasil pengobatan.

1. **Alemtuzumab**

Alemtuzumab adalah antibodi monoklonal IgG1 humanisasi yang menargetkan CD52, protein yang ditemukan pada permukaan limfosit T dan B, monosit, dan eosinofil. Meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami, Alemtuzumab diperkirakan bekerja dengan mengikat CD52, yang menyebabkan penipisan sel-sel yang bersirkulasi dan merepopulasi limfosit. Penipisan ini terjadi melalui sitolisis seluler yang bergantung pada antibodi (ADCC) dan sitolisis yang dimediasi komplemen (CDC). Alemtuzumab disetujui untuk pengobatan leukemia limfositik kronis sel B dan sklerosis multipel relaps-remisi (RRMS), di mana ia mengurangi serangan autoimun pada sistem saraf pusat dengan menipiskan limfosit B dan T [50].

Dalam sebuah studi kohort prospektif yang melibatkan 21 pasien dengan sitopenia autoimun, alemtuzumab diberikan secara intravena dengan dosis 20 mg per hari selama 10 hari. Dari tiga pasien yang mengalami sindrom Evans (ES), dua menunjukkan respons terhadap pengobatan, sedangkan satu pasien hanya mengalami respons sementara. Pasien pertama merespons dalam waktu satu minggu, namun mengalami kekambuhan setelah tiga bulan dan kemudian menjalani pengobatan dengan siklosporin serta siklus kedua alemtuzumab. Pasien kedua menunjukkan respons hanya tiga hari setelah pengobatan, tetapi juga mengalami kekambuhan pada bulan ketiga dan mendapat siklus kedua alemtuzumab; sayangnya, pasien ini meninggal akibat perdarahan otak. Pasien ketiga hanya memperoleh respons sementara dan meninggal karena kanker paru-paru [68].

Sebuah laporan kasus lebih lanjut merinci pengalaman seorang pria Kaukasia berusia 53 tahun dengan riwayat ITP sejak usia 19 tahun, yang kemudian didiagnosis dengan ES pada usia 40 tahun. Penyakitnya resisten terhadap berbagai terapi konvensional. Pada tahun 2012, pasien mengalami kambuh AIHA dan trombositopenia berat dan diobati dengan alemtuzumab intravena. Terapi ini menghasilkan respons yang signifikan, dengan perbaikan parameter hemolisis dan anemia yang mencapai remisi lengkap dalam 12 minggu. Remisi ini bertahan selama 10 bulan sebelum terjadi relaps ITP. Meskipun ada kekambuhan dan resistensi di kemudian hari, Alemtuzumab memberikan respons lengkap yang bertahan lama pada kasus ES yang sulit diobati ini [69].

Alemtuzumab, antibodi monoklonal humanisasi yang menargetkan CD52. Alemtuzumab dianggap sebagai pilihan lini ketiga pada sindrom Evans setelah steroid, IVIG, rituximab, dan imunosupresan lainnya, bersamaan dengan siklofosfamid atau transplantasi sel induk. Penggunaan alemtuzumab pada Evans syndrome masih terbatas dan sebagian besar berasal dari laporan kasus atau studi retrospektif, sehingga penggunaannya bersifat off-label dan harus dipertimbangkan dengan hati-hati pada kasus yang sulit diobati. Profilaksis antivirus dan antimikroba sangat dianjurkan selama terapi alemtuzumab untuk mengurangi risiko infeksi. Studi kasus ini menunjukkan efek menjanjikan alemtuzumab dengan respons klinis yang signifikan, termasuk perbaikan parameter hemolisis seperti penurunan LDH, bilirubin, dan retikulosit, serta peningkatan kadar hemoglobin dan jumlah trombosit tanpa komplikasi infeksi serius berkat profilaksis ketat. Namun, relaps dan resistensi terhadap terapi tetap menjadi tantangan, menunjukkan bahwa meskipun alemtuzumab dapat menjadi opsi terapi efektif pada kasus refractory, pengelolaan jangka panjang memerlukan pendekatan multimodal dan pemantauan yang cermat [69].

1. **Imunoglobulin anti-D (Anti rHD)**

Imunoglobulin anti-D (anti-RhD) telah digunakan sebagai pilihan pengobatan pada trombositopenia imun (ITP), yang merupakan salah satu komponen sindrom Evans. Namun, peranannya dalam sindrom Evans secara khusus masih kurang jelas dan tampak terbatas. Anti-D bekerja dengan menghambat fagositosis makrofag terhadap trombosit yang dilapisi antibodi, sehingga meningkatkan jumlah trombosit dalam darah. Terapi ini terutama efektif pada pasien Rh-positif yang memiliki limpa utuh, dan umumnya tidak bermanfaat bagi pasien yang telah menjalani splenektomi. Meskipun imunoglobulin anti-D dapat digunakan untuk menunda splenektomi pada kasus purpura trombositopenik imun kronis (ITP), terapi ini tidak secara signifikan mengubah perjalanan penyakit secara keseluruhan dan tidak menggantikan pengobatan lain pada sindrom Evans. Anti-D telah menunjukkan kemanjuran dalam meningkatkan jumlah trombosit dengan cepat pada banyak pasien ITP, dengan tingkat respons sekitar 70-80% pada anak-anak dan orang dewasa Rh-positif. Namun, pada sindrom Evans, yang melibatkan anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia imun, respons terhadap anti-D dilaporkan kurang baik, terutama pada kasus yang resistan terhadap kortikosteroid dan imunoglobulin intravena (IVIG). Pengobatan lini pertama untuk sindrom Evans adalah kortikosteroid dan IVIG, sedangkan rituximab sering digunakan sebagai terapi lini kedua. Anti-D dapat dipertimbangkan dalam beberapa kasus, tetapi bukan merupakan pengobatan standar atau yang direkomendasikan secara luas untuk sindrom Evans, mengingat kompleksitas penyakit dan komponen hemolitik autoimunnya. Selain itu, penggunaan anti-D terbatas pada pasien Rh-positif dan membawa risiko seperti hemolisis dan anemia [70].

**Monitoring Terapi**

Sindrom Evans (ES) adalah kelainan autoimun langka yang ditandai dengan adanya anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan trombositopenia imun (ITP). Pemantauan terapi yang efektif pada ES memerlukan penilaian klinis dan laboratorium yang komprehensif untuk mengevaluasi respons pengobatan, mendeteksi komplikasi, dan memandu manajemen yang sedang berlangsung. Secara klinis, pemantauan melibatkan pengamatan gejala yang berhubungan dengan anemia seperti kelelahan dan pucat, serta manifestasi trombositopenia seperti memar dan pendarahan. Penting juga untuk memperhatikan infeksi dan kejadian tromboemboli, komplikasi umum akibat terapi imunosupresif dan penyakit itu sendiri, sambil menilai status pasien secara keseluruhan secara teratur untuk mengidentifikasi kekambuhan atau efek samping. Pemantauan laboratorium meliputi hitung darah lengkap untuk melacak kadar hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih; penanda hemolisis seperti laktat dehidrogenase (LDH), bilirubin, dan jumlah retikulosit; tes antiglobulin langsung untuk memastikan hemolisis autoimun; penanda inflamasi seperti LED dan CRP; dan apusan darah tepi untuk mendeteksi kelainan sel darah. Tes-tes ini membantu menentukan efektivitas pengobatan seperti kortikosteroid, imunoglobulin intravena (IVIG), rituximab, atau agonis reseptor trombopoietin (TPO-RA). Respons pengobatan dievaluasi dengan peningkatan jumlah darah dan penurunan penanda hemolisis, sementara sitopenia persisten mungkin memerlukan penyesuaian terapi atau pengobatan lini kedua. Penanganan komplikasi memerlukan kewaspadaan terhadap infeksi dan tromboemboli vena, menyeimbangkan imunosupresi dengan profilaksis. Terapi dan pemantauan harus disesuaikan berdasarkan usia pasien, tingkat keparahan penyakit, dan komorbiditas, dengan tindak lanjut rutin yang memandu intensitas dan durasi terapi. Pada kasus refrakter, imunosupresan tambahan atau splenektomi dapat dipertimbangkan, yang memerlukan pemantauan lebih lanjut. Konsensus ahli terkini merekomendasikan terapi lini pertama yang agresif dengan prednison (dengan atau tanpa IVIG), penggunaan rituximab pada kasus-kasus tertentu, agonis reseptor trombopoietin untuk trombositopenia kronis, dan terapi suportif termasuk transfusi dan profilaksis untuk mengoptimalkan hasil dalam penanganan ES. Pendekatan pengobatan untuk pasien yang menderita ES harus mengarah pada remisi yang bertahan lama, kekambuhan yang tidak terlalu parah, dan peningkatan peluang untuk sembuh. Respons lengkap didefinisikan sebagai tingkat hemoglobin > 12 g/dL tanpa hemolisis yang sedang berlangsung dan jumlah trombosit ≥ 100 x 10^9/L. Jika dosis prednison harian ≤ 10 mg cukup untuk mempertahankan hemoglobin di atas 10 g/dL dan jumlah trombosit > 30 x 10^9/L, maka dosis tersebut dapat dipertahankan untuk jangka panjang [2,3,8].

**Kesimpulan**

Sindrom Evans merupakan penyakit autoimun langka yang kompleks, ditandai dengan kombinasi anemia hemolitik autoimun (AIHA) dan purpura trombositopenik imun (ITP), serta kadang-kadang disertai neutropenia. Penyakit ini bersifat kronis, sering kambuh, dan memiliki variasi klinis yang luas, sehingga diagnosis dan tata laksananya menantang. Sampai saat ini, belum ada protokol terapi standar yang diterima secara universal untuk sindrom Evans. Penatalaksanaan terapi bersifat individual, disesuaikan dengan manifestasi klinis dan respons pasien terhadap pengobatan. Terapi lini pertama umumnya menggunakan steroid, dengan atau tanpa imunoglobulin intravena (IVIG), tergantung dominasi gejala AIHA atau ITP. Jika terapi lini pertama gagal, lini kedua meliputi rituximab, agen imunosupresif, agonis reseptor trombopoetin, dan terapi biologis lain. Pada kasus berat dan refrakter, splenektomi atau transplantasi sel punca dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini ketiga.Karena kelangkaan kasus, sebagian besar rekomendasi terapi sindrom Evans masih diekstrapolasi dari penatalaksanaan ITP atau AIHA terisolasi, dan belum tersedia uji klinis terkontrol yang spesifik. Oleh karena itu, diperlukan pembaruan pengetahuan dan pendekatan berbasis bukti terbaru dalam tata laksana sindrom Evans. Kolaborasi multidisiplin dan pemantauan jangka panjang sangat penting untuk meningkatkan hasil klinis pasien.

***Conflict of Interest***

Penulis menyatakan dengan sebenarnya bahwa tidak ada potensi konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi penelitian, proses penulisan, maupun publikasi artikel ini

***Acknowledgment***

Penelitian ini dilakukan tanpa dukungan pendanaan dari hibah eksternal.

**Referensi**

[1] Jaime-Pérez JC, Elva P, Aguilar-Calderón, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: Clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. J Blood Med 2018;9:171–84. https://doi.org/10.2147/JBM.S176144.

[2] Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans’ syndrome: From diagnosis to treatment. J Clin Med 2020;9:1–22. https://doi.org/10.3390/jcm9123851.

[3] Michel M. Adult Evans’ Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 2022;36:381–92. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.12.004.

[4] Asadi S, Gholizadeh Z, Amirabadi H. A Comprehensive Review of the Pathological Mechanism of Evans Syndrome A Comprehensive Review of the Pathological Mechanism of Evans Syndrome 2024. https://doi.org/10.31579/2690-8794/207.

[5] Díaz-García JD, Carrera-Patiño FA. Evans syndrome: A purpose of a case. Rev M�dica Del Hosp Gen M�xico 2020;83:0–3. https://doi.org/10.24875/hgmx.19000073.

[6] Kaluvai SI, V. RK, Y. D. A case of Evans syndrome. Int J Adv Med 2022;10:99. https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20223409.

[7] Couri FS, Kandula M. A case of evans syndrome with acute hemolysis and hemoglobin cast nephropathy. Am J Case Rep 2020;21:1–4. https://doi.org/10.12659/AJCR.920760.

[8] Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. Blood Adv 2021;5:5468–78. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005610.

[9] Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. Am J Hematol 2019;94:1081–90. https://doi.org/10.1002/ajh.25574.

[10] Afriant R, Fikri AM, Kam A. Evans Syndrome in a Forty-Four Years Old Male Patient: A Case Report. Biosci Med J Biomed Transl Res 2023;7:3226–9. https://doi.org/10.37275/bsm.v7i4.805.

[11] Blanco BP, Garanito MP. Pediatric Evans Syndrome: A 20-year experience from a tertiary center in Brazil. Hematol Transfus Cell Ther 2023;45:196–203. https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.011.

[12] Otaibi ZD, Rao R, Sadashiv SK. A Case of Evans Syndrome: A Clinical Condition With Under-Recognized Thrombotic Risk. J Hematol 2015;4:205–9. https://doi.org/10.14740/jh222w.

[13] Kim TO. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73269-5\_2.

[14] Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. Rev Bras Hematol Hemoter 2015;37:230–5. https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002.

[15] Yulistiani, Dwiyatna S, Utomo FN. Mechanism of Actions, Efficacy, and Long-term Use of Steroids in Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) 2023;7. https://doi.org/10.21705/mcbs.v7i3.345.

[16] Fazeli P, Saeidnia M, Nezhad MA, Farzi A, Pooresmaeil N, Tamaddon G. Evans syndrome in the course of COVID-19 infection; essentials and approaches. Iran J Blood Cancer 2022;14:32–40.

[17] Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Hematol (United States) 2016;2016:690–7. https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.690.

[18] Zhou J, Xu Y, Shu J, Jiang H, Huang L, Xu M, et al. GPIbα CAAR T cells function like a Trojan horse to eliminate autoreactive B cells to treat immune thrombocytopenia. Haematologica 2024;109:2256–70. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283874.

[19] Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. Br J Haematol 2006;132:125–37. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x.

[20] Angelopoulos A, Kirkilesis G, Kakavia K, Papanikolaou P. Diagnosis of evans syndrome. Pan Afr Med J 2021;38. https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.314.22410.

[21] An J, Amaruntowa P, Ahmed W, Khan A, Shahzad M. Recurrent Infection in a Young Female Patient Recently Diagnosed With Primary Evans Syndrome Without Neutropenia. J Hematol 2024;13:121–4. https://doi.org/10.14740/jh1265.

[22] Dourmishev LA, Guleva D V., Miteva LG. Intravenous immunoglobulins: Mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. Int J Inflam 2016;2016. https://doi.org/10.1155/2016/3523057.

[23] Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. Blood 1992;79:942–7. https://doi.org/10.1182/blood.v79.4.942.bloodjournal794942.

[24] Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica 2014;99:1547–54. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.114561.

[25] Hilgartner MW, Bussel J. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. Am J Med 1987;83:25–9. https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90547-X.

[26] Demir NA, Basturk A, Ural O, Sumer S, Erdogdu B, Kiratli HE, et al. A case of Evans syndrome secondary to COVID-19. Blood Transfus 2021;19:85–8. https://doi.org/10.2450/2020.0221-20.

[27] Chi YP, Choon HC. A patient with mixed type Evans syndrome: Efficacy of rituximab treatment. J Korean Med Sci 2006;21:1115–6. https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1115.

[28] Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood 2003;101:3857–61. https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3547.

[29] Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. Haematologica 2007;92:1691–4. https://doi.org/10.3324/haematol.11540.

[30] Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med 2021;385:885–95. https://doi.org/10.1056/nejmoa2100596.

[31] Berrueco R, González-Forster E, Deya-Martinez A, Solsona M, García-García A, Calzada-Hernández J, et al. Mycophenolate mofetil for autoimmune cytopenias in children: high rates of response in inborn errors of immunity. Front Pediatr 2023;11:1–7. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1174671.

[32] Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. Br J Haematol 2016;175:490–5. https://doi.org/10.1111/bjh.14261.

[33] Farruggia P, Macaluso A, Tropia S, Genova S, Paolicchi O, Di Marco F, et al. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolate mofetil in a child with refractory evans syndrome. Pediatr Rep 2011;3:49–50. https://doi.org/10.4081/pr.2011.e15.

[34] Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: Old drug, new actions. J Clin Invest 2003;111:1122–4. https://doi.org/10.1172/JCI200318384.

[35] Le-nguyen A, Mortuza S, Hsia CC. Role of azathioprine in the management of ITP in the TPO-RA era : a single-center retrospective study. Blood Vessel Thromb Hemost 2025;2:100035. https://doi.org/10.1016/j.bvth.2024.100035.

[36] Turgutkaya A, Bolaman AZ, Yavasoglu I. COVID-19-associated Evans syndrome: A case report and review of the literature 2022.

[37] Muley A, Mitra S, Viramgam K, Patel Z, Vishwa T. Evans Syndrome: a Case Report and Review. Int J Sci Res 2023;6:76–7. https://doi.org/10.36106/ijsr/8502659.

[38] Mishra K, Pramanik S, Sandal R, Jandial A, Sahu KK, Singh K, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. Am J Blood Res 2021;11:217–26.

[39] Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide 2023.

[40] Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol 2016;78:661–71. https://doi.org/10.1007/s00280-016-3152-1.

[41] Dezern AE, Styler MJ, Drachman DB, Hummers LK, Jones RJ, Brodsky RA. Repeated treatment with high dose cyclophosphamide for severe autoimmune diseases. Am J Blood Res 2013;3:84–90.

[42] Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2007;110:3526–31. https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065763.

[43] Taub JW, Buck SA, Xavier AC, Edwards H, Matherly LH, Ge Y. The evolution and history of Vinca alkaloids: From the Big Bang to the treatment of pediatric acute leukemia. Pediatr Blood Cancer 2024:1–8. https://doi.org/10.1002/pbc.31247.

[44] Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: Rethinking old cures. Am J Hematol 2006;81:423–5. https://doi.org/10.1002/ajh.20632.

[45] Huang HE, Lin KM, Lin JC, Lin YT, He HR, Wang YW, et al. Danazol in Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia or Immune Thrombocytopenia: A Case Series Report and Literature Review. Pharmaceuticals 2022;15. https://doi.org/10.3390/ph15111377.

[46] Gonzalez-Gay MA, Blanco R. Chapter 24 Danazol Therapy. Handb Syst Autoimmune Dis 2008;9:265–71. https://doi.org/10.1016/S1571-5078(07)00224-3.

[47] Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: An open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. Blood 2009;113:3154–60. https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-166439.

[48] Kuter DJ, Rogers KA, Boxer MA, Choi M, Agajanian R, Arnold DM, et al. Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 2, multicenter, open-label study. Am J Hematol 2022;97:691–9. https://doi.org/10.1002/ajh.26508.

[49] Lopez JNR, Shao L, JiangS D, Bikkani LB, CMoore D. Efficacy, Safety and Molecular Response Predictors of Fostamatinib in Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) and/or Evans Syndrome (ES): A Multicenter Analysis Jorge. Blood 2024;144:670–1. https://doi.org/10.1182/blood-2024-194041.

[50] Gómez-Almaguer D, Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopaenia. Br J Haematol 2019;184:288–90. https://doi.org/10.1111/bjh.15070.

[51] Yang Y, Fei X, Lei F, Wang L, Yu X, Tang Y. Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia in a Chinese patient with heterozygous NBAS mutations: Case report. Med (United States) 2024;103:E36975. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036975.

[52] Du Y, Yang C, Chen M, Ruan J, Huang Y, Chen F, et al. Tacrolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a single-center retrospective study. Hematol (United Kingdom) 2020;25:478–83. https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1852763.

[53] Tabchi S, Hanna C, Kourie HR, Aftimos P, El Osta L, Ghosn M. Successful treatment of Evans syndrome with Tacrolimus. Invest New Drugs 2015;33:254–6. https://doi.org/10.1007/s10637-014-0155-9.

[54] Gambari R, Zuccato C, Cosenza LC, Zurlo M, Gasparello J, Finotti A, et al. The Long Scientific Journey of Sirolimus (Rapamycin): From the Soil of Easter Island (Rapa Nui) to Applied Research and Clinical Trials on β-Thalassemia and Other Hemoglobinopathies. Biology (Basel) 2023;12. https://doi.org/10.3390/biology12091202.

[55] Zhang Z, Hu Q, Yang C, Chen M, Han B. Sirolimus is effective for primary refractory/relapsed warm autoimmune haemolytic anaemia/Evans syndrome: a retrospective single-center study. Ann Med 2023;55. https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2282180.

[56] Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G. Simultaneous romiplostin, eltrombopag, and prednisone were successful in severe thrombocytopenia of Evans syndrome refractory to hydrocortisone, splenectomy, intravenous IgG, and rituximab. Hematology 2013;18:175–7. https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000060.

[57] Li H, Ji J, Du Y, Huang Y, Gu H, Chen M, et al. Sirolimus is effective for primary relapsed/refractory autoimmune cytopenia: a multicenter study. Exp Hematol 2020;89:87–95. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.08.001.

[58] Jasinski S, Weinblatt ME, Glasser CL. Sirolimus as an Effective Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) and Evans Syndrome (ES): A Single Institution’s Experience. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:420–4. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000818.

[59] Beydoun SB, Persaud Y, Lafferty J, Callaghan MU, Savaşan S. Bortezomib treatment of steroid-refractory Evans syndrome in children. Pediatr Blood Cancer 2020;67:8–11. https://doi.org/10.1002/pbc.28725.

[60] Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. Physiol Behav 2018;176:139–48. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0433.Mechanism.

[61] Knight T, Ravindranath Y, Callaghan MU. Successful Treatment of an Adolescent Male with Severe Refractory Evans Syndrome Using Bortezomib-based Therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:E110–3. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001325.

[62] Tkachenko O, Lapin S, Maslyansky A, Myachikova V, Mikhailova L, Gilburd B. Relapsing Evans syndrome and systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome treated with Bortezomib in combination with plasma exchange. Clin Immunol 2019;199:44–6. https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.010.

[63] Pasquale R, Giannotta JA, Barcellini W, Fattizzo B. Bortezomib in autoimmune hemolytic anemia and beyond. Ther Adv Hematol 2021;12:1–19. https://doi.org/10.1177/20406207211046428.

[64] Li M, Liu L, Ding B, Song X, Xia A, Han Y, et al. Refractory/relapse thrombocytopenia in a patient with Evans’ syndrome successfully treated with zanubrutinib. Br J Haematol 2022;199:e37–42. https://doi.org/10.1111/bjh.18490.

[65] Ding B, Li M, Liu L, Song X, Zhang Y, Xia A, et al. A Case Series and Literature Review on Zanubrutinib Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory Immune Thrombocytopenia. Cancer Rep 2025;8:1–9. https://doi.org/10.1002/cnr2.70152.

[66] Zaninoni A, Giannotta JA, Gallì A, Artuso R, Bianchi P, Malcovati L, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. Front Immunol 2021;12:1–8. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649441.

[67] Jalink M, Jacobs CF, Khwaja J, Evers D, Bruggeman C, Fattizzo B, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. Blood Adv 2024;8:2622–34. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012585.

[68] Willis F, Marsh JCW, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. Br J Haematol 2001;114:891–8. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03039.x.

[69] O’Brien T. Alemtuzumab for Treatment of Refractory Evans Syndrome. Blood 2015;126:4542–4542. https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.4542.4542.

[70] Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. Biol Targets Ther 2009;3:57–62. https://doi.org/10.2147/btt.s3166.