

Livedo retikularis pada penderita Granulomatosis Wegener

SUATU LAPORAN KASUS

Elly Moedijatmini, Bambang Setyo, Fajar Waskito
Bagian Ilmu/UPF Penyakit Kulit dan Kelamin FK. UGM/RSUP DR. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Elly Moedijatmini, Bambang Setyo, Fajar Waskito – Livedo reticularis in a patients with Wegener Granulomatosis. A case report.

Livedo reticularis (LR) is a skin lesion which is characterized by a reddish blue mottling in a fishnet reticular pattern. Although many diseases have been considered as causative of LR, Wegener's Granulomatosis (WG) has never been reported to be associated with LR.

A case of LR was reported in a 70-year-old woman suffering from WG. However, it is difficult to conclude whether LR is a part of WG or only a coincident case. The vasculitis features as shown by histopathological skin examination suggest that the skin lesion might be a part of WG syndrome.

Key words : livedoreticularis – Wegener granulomatosis – saddle nose – skin biopsy – vasculitis granulomatosis

(Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 28, No. 1: 34-38, Maret 1996)

PENGANTAR

Livedo retikularis (LR) adalah bercak kulit berwarna merah kebiruan, dengan pola retikular seperti jala, biasanya akibat vasospasme baik primer maupun sekunder, fenomena Raynaud, akrosianosis dan vaskulitis¹. LR dibedakan dalam LR kongenital dan akuisita. LR akuisita diklasifikasikan dalam 3 kelompok yaitu LR idiopatik, LR yang berhubungan dengan penyakit lain atau simtomatik dan vaskulitis livedoid.²

Penyebab LR simtomatik oleh Zalar & Harber³, dibagi dalam 3 kelompok yaitu: 1) penyakit vaskular: arteriosklerosis, poliarteritis nodosa, lupus eritematosus, dermatomiositis, artritis reumatoid, granulomatosis alergik, pankreatitis; 2) intravaskular: purpura trombositopenik idiopatik, krioglobulinemia, emboli

termasuk emboli kolesterol; 3) penyakit lain: TBC, sifilis, mikosis fungoides, kegagalan jantung, hiperkalsemia, hiperoksaluria serta obat-obatan. Sedangkan livedoid vaskulitis yang merupakan LR dengan ulserasi dibedakan juga menjadi livedoid vaskulitis idiopatik dan livedoid vaskulitis simtomatik.

Granulomatosis Wegener (GW) adalah suatu penyakit yang merupakan prototipe dari penyakit vaskulitis granulomatosa⁴. Penyakit ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1930, merupakan suatu vaskulitis pada organ spesifik yang kadang-kadang disertai lesi radang dengan nekrosis terutama pada saluran nafas bagian atas, pulmo dan ginjal⁵. Penyebab penyakit ini tidak diketahui, diperkirakan suatu reaksi hipersensitivitas terhadap suatu antigen bakteri yang tidak dapat diidentifikasi. Ada 2 bentuk klinis GW yaitu bentuk generalisata dan lokalisata (*limited*). Pada bentuk generalisata dapat mengenai saluran nafas bagian atas dan bawah, ginjal serta organ-organ

Elly Moedijatmini, Bambang SB, & Fajar Waskito Department of Dermatology & Venerology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University/DR. Sardjito General Hospital

lain termasuk kulit. Sedangkan bentuk lokalisata mungkin hanya mengenai suatu organ tertentu dalam periode waktu yang lama. Bentuk generalisata biasanya fatal, lebih dari 90% penderita meninggal dalam waktu 2 tahun setelah onset⁶. Penyebab kematian yang paling sering adalah kegagalan ginjal⁷.

Penyakit ini dapat mengenai semua umur tetapi umumnya pada umur 40-50 tahun dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita 3 : 2⁶. Manifestasi klinis bervariasi, tetapi yang tipikal sebagian besar penderita mengeluh adanya penyakit pada saluran nafas bagian atas serta keluhan lain yang tidak spesifik diantaranya demam, malaise, artralgia dan penurunan berat badan⁶. Gejala lain berupa rinore dan sumbatan hidung yang menetap, ulserasi mukosa hidung, otitis media serosa. Granuloma pada septum nasi akan menyebabkan rusaknya tulang rawan pada septum nasi sehingga akan menyebabkan deformitas hidung berupa hidung pelana. Fauci *et al.*⁵ menemukan pada sejumlah kasus yang ditelitinya adanya sinusitis pada 67% kasus, infiltrat pulmo pada 71% kasus sedangkan kegagalan ginjal hanya pada 11% kasus. Gejala pada pulmo mungkin berupa batuk, produksi sputum, nyeri dada, sesak nafas serta batuk darah. Manifestasi kulit terdapat pada 30-50% kasus. Terdapat 2 tipe lesi kulit yaitu: 1) petekie, purpura atau ekimosis, disertai ulkus dan lepuh kulit terutama pada tungkai tetapi dapat juga mengenai lengan, wajah dan badan; 2) papul atau nodul 1-5 cm. pada siku, lengan bawah, badan, leher, dan dada⁷. Penyakit ini dapat juga mengenai mata memberi gejala uveitis, keratitis, konjungtivitis, proptosis dan pada jantung berupa perikarditis, arteritis koronaria, dan infark miokardial.

Pada pemeriksaan laboratorium biasanya didapatkan adanya peningkatan kecepatan enap darah (KED), anemia normositik normokromik, trombositosis, kadang-kadang leukositosis. Pemeriksaan röntgen foto dada, urea nitrogen, kreatinin serta sedimen urin diperlukan untuk mengetahui keterlibatan pulmo dan ginjal.

Berikut akan dilaporkan satu kasus livedo retikularis pada seorang penderita granulomatosis Wegener. Yang menjadi masalah pada kasus ini adalah bentuk lesi kulit tersebut apakah merupakan satu kesatuan dengan GW atau berdiri sendiri.

KASUS

Seorang wanita, berumur 70 tahun, alamat Tembesi Ponjong Gunung Kidul, MR: 414298, masuk RSS sejak tanggal 5 Mei 1994. Keluhan utama adanya bercak-bercak merah di tungkai dan lengan.

Sejak lebih kurang 4 bulan sebelum masuk RS, pada kedua tungkai timbul bercak-bercak merah disertai rasa panas dan sakit. Pada beberapa bagian terutama pada kaki dan tungkai bagian luar, bercak merah kemudian menghitam dan menjadi koreng. Bercak merah kemudian makin menyebar ke lengan kanan. Sejak lebih kurang 5 bulan penderita juga mengeluh batuk dengan mengeluarkan dahak dan berat badan menurun dari 60 kg menjadi 50 kg. Riwayat demam, keringat malam, batuk darah, tekanan darah tinggi, dan kencing manis disangkal. Sakit seperti ini baru pertama kali diderita.

Sejak lebih kurang 20 tahun yang lalu penderita sering pilek, hidung sering tersumbat dan kadang-kadang mimisen dan dirasakan panas pada daerah pangkal hidung, sakit kepala dan tenggorokan terasa kering.

Pada pemeriksaan status internus: keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, gizi sedang, tekanan darah 140/80 mmHg, nadi 84/menit, respirasi 18/menit, suhu badan 36°C. Status dermatologis: wajah tampak makula eritem bentuk retikular simetris kanan kiri pada kedua pipi, hidung pesek memberi kesan sebagai hidung pelana (*saddle nose*); kedua kaki dan seluruh tungkai sampai pantat, lengan bagian ekstensor serta punggung tangan tampak makula dan *patch* eritem sebagian livid bentuk retikular, purpura dan ekimosis tersebar, sebagian berderet dengan ukuran bervariasi. Pada punggung kaki dan tungkai bagian lateral terdapat beberapa ulkus dangkal bentuk tak teratur, ukuran 1-2 cm, tepi ulkus hiperpigmentasi. Pada sisi lateral tungkai bawah terdapat beberapa jaringan parut berderet warna putih bentuk stelat. Tidak didapatkan adanya pembesaran limfonodi leher, aksila maupun inguinal.

Diagnosis kerja: Livedo retikularis dengan kemungkinan penyebab – livedoid vaskulitis idiopatik – sekunder oleh karena: SLE, poliarteritis nodosa, vaskulitis nekrotikans

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 9,6 g/dl, angka leukosit 9,3 juta/mm³, KED 106/jam I, trombosit dan faal hemostasis dalam batas normal. CRP, faktor RH, VDRL, sel LE 5 kali memberi hasil negatif. Kolesterol, kadar gula dan fungsi ginjal dalam batas normal, total protein meningkat (8,8) dengan rasio albumin dan globulin terbalik. Urin rutin normal dan urin Esbach 0,5%. Pemeriksaan BTA baik dari sputum maupun usapan hidung tidak didapatkan. Röntgen foto dada: apeks tenang, corakan pulmo kasar, hilus tidak prominen, CTR 0,5, kesan kardiomegali tanpa edema pulmonum. Konsultasi pada Unit Penyakit Dalam memberi didiagnosis: suspek SLE dan dekompensasi kordis I-II. Diagnosis kerja: livedoid vaskulitis idiopatik. Oleh karena penderita sakit menelan dan batuk frekuen, dilakukan konsultasi dengan unit THT didapatkan hasil pemeriksaan: telinga dalam batas normal, hidung luar defleksi, septum nasi tidak ada (rusak), granuloma di kavum nasi serta bekuan darah, tenggorok: uvula dan plika tonsilaris livide dan hiperemi. Diagnosis: suspek *lethal midline granuloma* (LMG) dengan diagnosis banding Wegener dan Stewart. Saran dilakukan biopsi hidung.

Hasil pemeriksaan histopatologis biopsi kulit menunjukkan epidermis atrofi, tidak tampak degenerasi hidropik pada sel basal, pada dermis tampak serbuk sel-sel limfosit dan histiosit pada dinding pembuluh darah dan perivaskular, tampak adanya ekstrasvasi eritrosit, bekuan darah dan fibrin serta trombus. Kesan: kulit condong suatu vaskulitis. Hasil pemeriksaan histopatologis biopsi hidung hanya menunjukkan radang kronis dan jaringan nekrotik, tidak dapat menentukan adanya LMG. Pemeriksaan rontgen foto kepala menunjukkan: septum nasi dan konka nasalis tidak ada, sinus paranasalis dan kalvaria normal.

Konsultasi ulang dengan unit THT diagnosis LMG belum dapat disingkirkan dan diagnosis banding sifilis dan TBC. Saran dilakukan biopsi ulang pada hidung. Hasil pemeriksaan histopatologis biopsi hidung ulang tetap menunjukkan suatu radang dengan nekrosis.

Diagnosis banding: Granulomatosis Wegener dan LMG. Diagnosis kerja: granulomatosis Wegener. Pengobatan yang diberikan adalah: prednisolon 30 mg dan amoksisilin 3 kali 500mg/hari.

Direncanakan pengobatan dengan siklofosamid penderita menolak oleh karena tidak mampu.

Pada perjalanan penyakit selanjutnya lesi kulit berupa makula/patch merah kebiruan bentuk retikular berangsur-angsur berkurang, sebagian besar bekas purpura dan ekimosis menjadi nekrotik sebagian dengan bula dan kemudian menjadi ulkus dengan bentuk yang tidak teratur, ukuran bervariasi terutama pada tungkai bawah. Oleh karena ulkus masih belum membaik maka antibiotik diganti dengan kotrimoksazol 2x sehari 2 tablet.

Lebih kurang 1 minggu setelah pemberian kotrimoksazol ulkus mulai mengering dan sebagian menyembuh. Hasil ulang pemeriksaan laboratorium didapatkan penurunan KED menjadi 97/jam I dan fungsi ginjal masih dalam batas normal.

PEMBAHASAN

Penderita sejak awal didiagnosis kerja sebagai LR dengan kemungkinan penyebab livedoid vaskulitis idiopatik dan LR sekunder. Berdasarkan kriteria ARA untuk SLE, gejala dan tanda pada penderita ini tidak memenuhi minimal 4 kriteria. Sedang penyebab LR yang lain seperti DM, hiperkolesterol, TBC, sifilis juga tidak didapatkan. Kemungkinan penyebab poliarteritis nodosa disingkirkan berdasarkan penemuan pada parut bekas ulkus tidak didapatkan adanya pulsasi dan lokasi lesi pada sisi lateral kaki. Seperti diketahui bahwa pada poliarteritis nodosa predileksi lesi terdapat pada sekitar lutut dan tungkai bawah bagian anterior serta punggung kaki disertai tanda tipikal adanya pulsasi atau denyut pada jaringan parutnya⁸. Oleh karena itu dipikirkan pada penderita ini diagnosis livedoid vaskulitis idiopatik.

Diagnosis GW pada penderita ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya riwayat hidung sering tersumbat, sering keluar cairan dari hidung dan mimisen, adanya riwayat batuk dengan sputum sejak lebih kurang 5 bulan ini. Gambaran klinis adanya destruksi septum nasi dengan hidung pelana yang ditunjang dengan pemeriksaan radiologis, lesi kulit berupa purpura, ekimosis, bula dan ulkus.

Meskipun vaskulitis granulomatosa merupakan tanda histopatologis pada GW, berdasarkan

penelitian yang dilakukan Fauci *et al.*⁵ gambaran tersebut tidak selalu tampak pada spesimen biopsi saluran nafas bagian atas. Dari hasil biopsi pada saluran nafas bagian atas 50% menunjukkan perubahan tidak spesifik berupa radang akut atau kronis dengan nekrosis. Sisanya menunjukkan salah satu gambaran granuloma atau vaskulitis, sangat jarang yang menunjukkan kedua gambaran tersebut. Hal tersebut juga tampak dari hasil pemeriksaan histopatologis biopsi hidung penderita, yang hanya menunjukkan suatu radang dengan nekrosis.

Secara klinis adanya destruksi septum nasi harus didiagnosis banding dengan *midline granuloma* idiopatik, *midline malignant reticulosis*⁵ dan penyakit infeksi seperti sifilis⁹. *Midline granuloma* idiopatik dan *midline malignant reticulosis* yang merupakan 2 bentuk klinis LMG⁷ biasanya disertai dengan erosi dan destruksi jaringan yang terus-menerus bahkan sampai ke kulit wajah dan palatum durum⁵. Tahap akhir dapat sampai menimbulkan destruksi pada tulang pipi dan mata, terjadi dalam waktu lebih kurang 2-7 tahun. Gambaran histopatologis LMG lebih ke arah suatu neoplasma. Pada GW meskipun dapat menyebabkan erosi dinding sinus tetapi tidak ada yang disertai perforasi pada palatum dan wajah⁵. Pada penderita ini kulit wajah dan palatum masih utuh meskipun berdasarkan anamnesis perjalanan penyakit sudah lebih kurang 20 tahun. Berdasarkan hal tersebut dan hasil pemeriksaan histopatologis hidung kemungkinan suatu radang dengan jaringan nekrosis, maka diganosis banding LMG dapat disingkirkan. Kemungkinan sifilis dan tuberkulosis pada penderita ini dapat dikesampingkan berdasarkan pemeriksaan VDRL yang negatif dan pemeriksaan BTA baik dari sputum maupun usapan hidung ditunjang pemeriksaan foto Röntgen dada tidak ada tanda spesifik. Seperti diketahui bahwa sifilis stadium III dengan pembentukan guma yang bila mengenai hidung juga menyebabkan kerusakan, pemeriksaan serologis selalu positif¹⁰.

Penyebab GW tidak diketahui tetapi diduga berhubungan dengan respons imunologis yang tidak normal, didasarkan adanya penemuan kompleks imun dalam sirkulasi dan deposit IgG pada ginjal¹¹. Dengan adanya laporan bahwa GW memberi respons dengan pengobatan trimetoprim-sulfametoksazol timbul pengertian baru

terhadap kemungkinan infeksi sebagai penyebab¹².

Kelainan laboratorium pada GW tidak spesifik yaitu peningkatan KED, leukositosis, trombotosis, hipergamaglobulinemia⁵, rasio albumin-globulin yang terbalik⁸. Faktor RH positif pada lebih dari 25% penderita⁵. Bila ginjal terkena akan terjadi peningkatan ureum dan kreatinin, kelainan pada sedimen urin dan penurunan clearance kreatinin. Pada kasus ini juga ditemukan adanya kelainan laboratorium tidak spesifik yang biasanya terdapat pada GW yaitu peningkatan KED, anemia, angka leukosit yang relatif tinggi dan rasio albumin-globulin yang terbalik, sedang fungsi ginjal masih baik.

Meskipun gambaran klinis awal bermacam-macam, tetapi sebagian besar penderita mempunyai gejala dan tanda awal adanya keterlibatan saluran nafas bagian atas⁵. Pada penderita ini keterlibatan saluran nafas bagian atas juga merupakan manifestasi awal. Adanya gejala batuk dengan sputum pada penderita mungkin sudah menunjukkan terlibatnya pulmo pada kasus ini meskipun tidak ditunjang dengan hasil rontgen foto dada.

Lesi kulit terdapat pada 30-50% penderita GW. Lesi kulit paling sering pada tungkai meskipun dapat juga mengenai badan, lengan, wajah dan leher⁷, serta cenderung simetris¹³. Onset dari lesi kulit dapat timbul pada semua stadium GW, dan lesi kulit menunjukkan adanya hubungan dengan aktivitas penyakit pada organ lain⁵. Lesi kulit yang tidak lazim pada kasus ini adalah adanya gambaran livedo retikularis, sedang lesi kulit yang lain pada daerah predileksi dan simetris berupa purpura, ekimosis serta bula dan ulkus memang biasa terjadi pada GW. Dari berbagai penyebab livedo retikularis belum pernah ada laporan yang menyebutkan hubungannya dengan GW^{2,7}. Apakah lesi livedo retikularis tersebut memang merupakan satu kesatuan atau hanya suatu koinsidensi sulit untuk disimpulkan, tetapi dengan melihat hasil biopsi kulit berupa vaskulitis kemungkinan lesi tersebut merupakan lesi sekunder bagian dari sindroma GW.

Gambaran histopatologis dari lesi kulit GW sendiri dapat bermacam-macam seperti juga gambaran klinisnya. Secara histopatologis tampak adanya vaskulitis leukositoklastik, inflamasi kronis atau vaskulitis granulomatosa^{6,14}.

GW secara klinis dibedakan dalam GW klasik atau generalisata dan bentuk lokalisata (*limited WG*). GW generalisata ditandai adanya trias yaitu: 1) lesi granulomatososa, nekrotik dan destruktif pada saluran nafas atas dan atau saluran nafas bawah; 2) vaskulitis pada pulmo dan organ lain; 3) glomerulonefritis. Sedangkan bentuk lokalisata ada 2¹⁴ yaitu: 1) *pathergenic granulomatosis* ditandai dengan terutama lesi mukosa dan kulit yang menetap dalam waktu lama sebelum timbul kegagalan ginjal; 2) GW yang terbatas pada pulmo. Berdasarkan keadaan klinis yang ada pada kasus ini, diagnosis GW tersebut mempunyai 2 kemungkinan yaitu: 1) merupakan bentuk yang generalisata meskipun belum ada kelainan pada ginjal; 2) bentuk *pathergenic granulomatosis*. Kemungkinan yang pertama berdasarkan adanya kerusakan pada saluran nafas atas (hidung), gejala batuk, dan lesi kulit. Pada bentuk generalisata, gejala ginjal biasanya selalu didahului oleh lesi di tempat lain sedangkan lesi ginjal baru timbul pada tahap akhir⁵.

Obat pilihan pada GW adalah siklofosamid per oral atau intravena². Pada kasus yang berat dapat diberikan dengan dosis 4 mg/Kg/BB dikombinasi dengan kortikosteroid, sedangkan pada yang ringan diberikan dengan dosis 1-2 mg/Kg/BB tanpa kombinasi dengan kortikosteroid. Kortikosteroid sendiri meskipun dapat memperbaiki waktu rata-rata hidup, bertambah 12,5 bulan, penyakit masih tetap bersifat fatal⁵.

Untuk menilai keberhasilan pengobatan dapat dilihat dari penurunan angka KED¹². Pada penderita ini siklofosamid belum dapat diberikan mengingat harganya relatif mahal dan penderita tidak mampu, sedangkan penggunaan kotrimoksazol memberikan perbaikan lesi yang cukup baik, meskipun dari hasil pemeriksaan KED baru terdapat sedikit penurunan.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus livedo retikularis pada seorang penderita GW. Diagnosis GW ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya riwayat hidung sering tersumbat dan keluar cairan, sering mimisen, batuk-batuk dengan sputum, dan berat badan menurun. Pada pemeriksaan klinis dida-

patkan adanya hidung pelana, septum nasi rusak atau tidak ada, lesi kulit berupa purpura, ekimosis, bula dan ulkus. Diagnosis ditunjang dengan pemeriksaan histopatologis kulit dan röntgen foto kepala. Pemeriksaan histopatologis kulit condong adanya vaskulitis, sedangkan pada jaringan hidung menunjukkan radang dan nekrosis.

KEPUSTAKAAN

1. Coffman, J.D. Cutaneous changes in peripheral vascular diseases In: Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors: *Dermatology In General Medicine*, 4th.ed., New York: McGraw-Hill Book Co., 1993: 2077-2104.
2. Olsen T. Peripheral vascular diseases, necrotizing and vascular related diseases In: Moschella SL, Hurley HJ, editors. *Dermatology*. Philadelphia: WB. Saunders Co., 1985:1000-1085.
3. Zalar GL, Harber LC. Reactions to Physical agents In: Moschella SL, Hurley HJ, editors. *Dermatology Philadelphia*: WB. Saunders Co., 1985:1672-90.
4. Dahl MV. *Clinical immunodermatology*, 2nd.ed., Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1988: 297-310.
5. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 Years. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85.
6. Gravellese EM. Systemic vasculitis In: Fitzpatrick TB. Eizen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology In General Medicine*, 4th. ed., New York: McGraw-Hill Book Co., 1993: 2167-2177.
7. Braverman IM. *Skin Signs of Systemic Disease*. Philadelphia: WB. Saunders Co., 1981:386-395.
8. Ryan TJ, Wilkinson DS. Cutaneous Vasculitis: Angiitis In: Rook A, Ebling FJG, Wilkinson DS, Champion RH, Burton JL, editors. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988: 1121-86.
9. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of The Skin*. Philadelphia: WB. Saunders Co., 1990: 944-990.
10. Csonka GW, Oates JK. Syphilis, In: Csonka GW, Oates JK, editors. *Sexually Transmitted Diseases. A text- book of Genitourinary Medicine*. London: Bailliere Tindall, 1990: 227-77.
12. West BC, Todd JR, King, W. Wegener's Granulomatosis and Trimetoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1987; 106:840-842.
11. Mangold MC, Callen JP. 1992 Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with active Wegener's granulomatosis. *J. Am Acad Dermatol* 1992; 26: 576-84.
13. Ackerman AB. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. London: Lea & Febiger, 1978:332-383.
14. McKee PH. *Pathology of the skin Philadelphia*: J.B.Lippincott Co., 1989: 5.2-5.28.