

SINDROM OVERLAP SKLERODERMA

Amelia Frischananta, Suci Prawitasari

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK. Universitas Brawijaya/RSUP dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia*

ABSTRAK

Sindrom overlap skleroderma (SOS) adalah kondisi pasien dengan skleroderma yang juga menunjukkan gejala penyakit autoimun lainnya, salah satunya systemic lupus erythematosus (SLE). Dilaporkan satu kasus, seorang perempuan berusia 28 tahun dengan keluhan kulit wajah, tangan, dan kaki terasa ketat, dan mengeras sejak 7 bulan sebelumnya. Muncul beberapa bercak putih di batas rambut kepala, punggung dan leher. Pasien juga mengeluh muncul bercak merah pada pipi, rambut rontok, nyeri sendi jari tangan terutama saat dingin, mulut yang tidak dapat terbuka lebar, dada kadang terasa sesak serta sulit menelan makanan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan salt and pepper appearance, beak-shape nose, microstomia, mask-like face, sclerodactyli, dan ulkus digitalis. Pada pemeriksaan fenomena Raynaud positif. Pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis, dan tes ANA positif. Pemeriksaan histopatologi didapatkan sklerosis ekstensif pada lapisan dermis hingga subkutan. Kami menggunakan kriteria American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 untuk sistemik sklerosis (SSc) dan kriteria American College of Rheumatology/Systemic Lupus International Collaborating Clinics (ACR/SLICC) 2015 untuk SLE. Pasien didiagnosis sebagai SOS. Terapi diberikan secara multidisiplin oleh berbagai departemen secara farmakologik dan non farmakologi. Terapi utama Metotreksat 10 mg/minggu, vasodilator dan terapi fisik. Kami melakukan tindak lanjut dengan the modified Rodnan skin score (mRSS) dan kontrol teratur pada departemen lainnya. Kondisi kulit pasien mengalami perbaikan selama observasi. Koeksistensi SSc dan SLE dapat berakibat fatal, dan deteksi dini pada pasien dengan kondisi ini sangat diperlukan.

Kata kunci: Autoimun, skleroderma, sindrom overlap, lupus eritematosus sistemik

SCLERODERMA OVERLAP SYNDROME

ABSTRACT

Scleroderma overlap syndrome (SOS) is a condition in patient with scleroderma who also show symptoms of other autoimmune conditions, e.g Systemic Lupus Erythematosus (SLE).^{1,4,5} We reported a 28-year-old woman with complaints of stiffness, tightness, and hardened on facial skin, hands and feet since 7 months prior to consultation. She also complained about white patches appeared on the hairline, dark circle appeared around her eyes, and wound on the fingers. Physical examination found salt and pepper appearance, malar rash, beak shape nose, microstomia, mask-like face, sclerodactyl, digitalis ulcers, and Raynaud's phenomenon is positive. Laboratory examination revealed leukocytosis, and a positive ANA test. Histopathological examination revealed sclerosis on dermis through subcutaneous layers. We used the ACR/EULAR 2013 Criteria for SSc and the ACR/SLICC 2015 Revised Criteria for SLE. Patient received SOS diagnosis. The treatment was provided pharmacologically and non pharmacologically by multiple department (cardiology, pulmonology, internal medicine, physical and rehabilitation department). We followed up with Modified Rodnan Skin Score (mRSS) while other departments controlled and monitored too. The patient's skin condition improved during observation. The coexistence of SSc and SLE can be fatal, and early detection in patients with this condition is necessary.

Keywords: Autoimmune, scleroderma, overlap Syndrome, systemic lupus erythematosus.

Korespondensi:

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2,
Malang
Telp: 0341-340991
Email: frischananta@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom *overlap* didefinisikan sebagai kondisi yang memenuhi kriteria minimal 2 penyakit jaringan ikat atau *connective tissue disease* (CTD) yang muncul pada waktu yang sama atau pada waktu yang berbeda pada orang yang sama. Telah diketahui bahwa pasien dengan kondisi autoimun yang klasik cenderung mempunyai autoantibodi multipel dan sedikit di antaranya memenuhi tanda dan gejala CTD autoimun yang kedua. Keberadaan dua penyakit autoimun pada 1 orang dapat merupakan koinsidensi awal dari CTD pertama dan dapat juga merupakan kondisi yang berkembang pada waktu yang berbeda.

Koeksistensi SLE dengan SSc sangat jarang. Satu telaah pada 727 pasien SSc hanya didapatkan 2 orang (0,3%) dengan gejala SLE. Pada satu telaah yang lain meliputi 11 studi, dari 648 pasien dengan SSc hanya 10 pasien (1,5%) menunjukkan koeksistensi gejala SLE dan SSc.^{1,4,5} oleh karena itu, kami laporkan satu kasus SOS pada seorang wanita berusia 28 tahun.

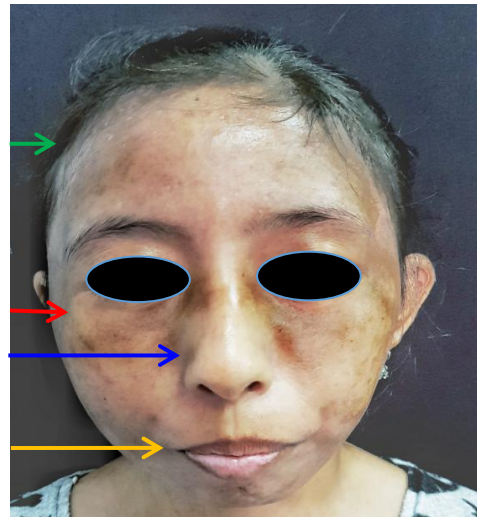
LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 28 tahun datang ke klinik rawat jalan di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) dengan keluhan kulit wajah terasa ketat dan kaku hingga seolah-olah mengenakan *masker* sejak 7 bulan sebelum konsultasi. Kulit kedua tangan hingga perbatasan lengan atas dan kedua kaki hingga betis atas juga terasa kaku, ketat dan mengeras. Pada kulit tangan, awalnya di bagian jari dan belakang tangan, kemudian meluas ke lengan bawah hingga perbatasan siku. Pada kulit kaki, mulai bagian bawah kaki yang meluas ke arah betis. Sejak 6 bulan lalu, muncul beberapa bercak berwarna putih di garis rambut dahi, punggung, dan leher depan. Bercak tersebut tidak terasa gatal, mati rasa maupun nyeri. Pasien juga mengeluh mudah muncul bercak merah di pipi saat terkena sinar matahari, rambut rontok, berat badan turun, nyeri sendi jari tangan terutama saat dingin, mulut tidak dapat dibuka lebar, terkadang terasa sesak serta sulit menelan. Aktivitas pasien menjadi sangat terganggu dan terbatas oleh karena berbagai keluhan tersebut.

Sejak 2 bulan sebelumnya, semua jari menjadi lebih keras, kaku, dan bengkok. Pasien juga mengeluh tentang luka pada beberapa ruas jari tangannya. Dalam riwayat medis sebelumnya, pasien menyangkal pernah mengalami keluhan serupa. Pasien pernah mengalami keguguran pada tahun 2017, pada usia kehamilan 3 bulan. Tidak ada anggota keluarga yang mengalami keluhan serupa.

Pemeriksaan fisik umum, tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan dermatologis menunjukkan "*salt and pepper appearance*" di kedua tangan, punggung, leher, dan kaki kiri, serta pada daerah wajah menunjukkan "*mask-like appearance*", hidung berbentuk paruh atau *beak shaped nose* dan mikrostomia. Tampak ulkus pada digit III di kedua tangan, dan digit V tangan kiri. Kulit

kedua lengan hingga punggung tangan tampak mengkilat, serta pada pemeriksaan palpasi terasa keras dan ketat. Pemantauan kondisi pasien menggunakan *Modified Rodnan Skin Score* (mRSS), saat sebelum terapi jumlah skor mRSS pasien adalah 38 (**Tabel 1**). Kemudian dilakukan tes fenomena Raynaud dan didapatkan hasil positif.



Gambar 1. Regio fasialis: tampak tanda khas SSc dan SLE, antara lain: A. *Salt and pepper appearance* (panah hijau); B. *Malar rash* (panah merah); C. *Beak shape nose* (panah biru); D. *Microstomia* (panah kuning)



Gambar 2. Tampak *salt and pepper appearance* (lingkaran merah)

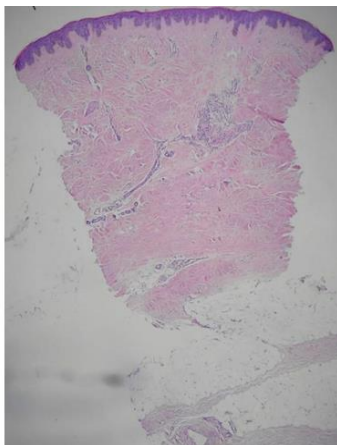


Gambar 3. Ekstremitas superior dan inferior: tampak kulit sklerosis terlihat ketat dan mengkilat.



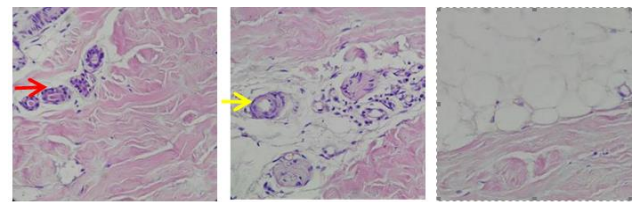
Gambar 4. Jari tangan kanan dan kiri: tampak *sclerodactyl* dan ulkus digitalis (panah merah)

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis 15,52 x1000/uL, LED 79 mm/jam, monositosis 11,9%, dan tes ANA positif, dan total Anti ds-DNA 12,5 U/mL. Fungsi ginjal dan hasil tes lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan *rontgen* toraks AP menunjukkan hasil normal. Pemeriksaan *electrocardiography* menunjukkan perpanjangan gelombang QT, kemudian lanjutkan dengan pemeriksaan *echocardiography* menunjukkan hasil fungsi sistolik ventrikel kiri (LV) normal, disfungsi diastolik LV derajat II, dan vegetasi katup mitral.



Gambar 5. Gambaran histopatologi: tampak epidermis normal, dan tampak sklerosis ekstensif pada lapisan dermis hingga subcutaneous. (pengecatan *Heamatoxyllin eosin* (HE), perbesaran 40 kali)

Pemeriksaan biopsi dilakukan dengan teknik biopsi plong atau *punch biopsy*. Pengambilan sampel kulit dilakukan pada regio *antebrachii dextra*. Pemeriksaan mikroskopik hasil biopsi menunjukkan pada lapisan epidermis tidak terdapat kelainan tertentu. Lapisan dermis mengalami sklerosis hingga lapisan subkutan dengan sebagian jaringan adiposa mengalami atrofi. Didapatkan pula kelenjar ekrin yang mengecil di antara jaringan lemak subkutan dengan septa yang mengalami fibrosis. Tampak penebalan dinding dengan hialinisasi pada pembuluh darah kapiler. Disimpulkan secara histopatologik sesuai dengan gambaran skleroderma.



Gambar 6. Pemeriksaan Histopatologi: A. tampak kelenjar ekrin mengecil (panah merah); B. tampak dinding pembuluh darah menebal dan terjadi hialinisasi (panah kuning); C. tampak septa fibrous pada lapisan subcutaneous.

Pasien didiagnosis sebagai skleroderma *overlap* sindrom, dengan *overlapping* kondisi SSc dan SLE. Pasien mendapat perawatan secara multidisiplin dari bagian Dermatovenereologi, Ilmu Penyakit Dalam, Kardiologi, Rehabilitasi Medik, dan direncanakan untuk konsultasi di bagian Pulmonologi, Telinga Hidung dan Tenggorokan (THT), dan Orthopedi.

Pasien diberi terapi farmakologik dan non-farmakologik, antara lain terapi fisik, *methotrexate* 10 mg per minggu, *amlodipine* 5 mg per hari, ASA 8 mg per hari, asam folat, dan terapi topikal yaitu olium olivarum dua kali sehari. Pasien kami *follow up* setiap 2 minggu sekali, dan selalu menunjukkan penurunan skor mRSS (**Tabel 1**). Pada minggu ke-8, skor mRSS pasien adalah 33, turun 5 *point* dibandingkan dengan sebelum terapi, yang berarti kondisi kulit pasien mengalami perbaikan namun tidak bermakna.

Tabel 1. Perbandingan skor total modified Rodnan Skin (mRSS) sebelum dan sesudah terapi

	Sebelum terapi		Sesudah terapi			
			Minggu 4		Minggu 8	
	Kiri	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri	Kanan
Jari-jari	3	3	3	3	3	3
Tangan	3	3	3	3	3	3
Lengan bawah	3	3	3	3	3	3
Lengan atas	2	2	1	1	1	1
Pantat	0	0	0	0	0	0
Tungkai bawah	3	3	3	3	2	2
Kaki	3	3	3	3	3	3
Wajah	3		2		2	
Dada depan		1	1		1	
Punggung atas		0	0		0	
Punggung bawah		0	0		0	
Perut		0	0		0	
Total		38		35		33

PEMBAHASAN

Sindrom *overlap* adalah satu kondisi dengan kriteria minimal 2 penyakit jaringan ikat atau *connective tissue disease* (CTD) yang muncul pada waktu yang sama atau pada waktu yang berbeda pada seseorang yang sama.¹⁻³ *Scleroderma Overlap syndrome* (SOS) adalah satu kondisi pasien dengan skleroderma, namun menunjukkan gejala penyakit autoimun lainnya, salah satunya adalah SLE.^{2,3}

Penebalan kulit skleroderma dimulai pada jari dan tangan dalam hampir semua kasus. Kulit pada awalnya tampak berkilap dan kencang dan mungkin juga kemerahan, kemudian lipatan kulit pada jari tampak kabur. Keluhan gatal sangat umum terjadi, bahkan dapat menjadi sangat gatal. Pengerasan kulit kemudian mengenai kulit wajah dan leher. Wajah skleroderma menyebabkan wajah tidak bergerak dan terjepit, lalu bibir menjadi tipis dan tampak cemberut serta *radial furrowing* dapat berkembang di sekitar mulut. Penebalan kulit lokal membatasi kemampuan untuk membuka mulut sepenuhnya sehingga dapat mengganggu aktivitas makan dan juga kebersihan gigi.^{1,2,5}

Pada kasus ini didapatkan tanda klinis skleroderma pada pasien antara lain adanya *salt and pepper appearance* pada leher, muka, dan kaki, *beak-shaped nose*, *microstomia*, *mask-like face*, dan *sclerodactyl* pada kedua tangan, serta ulkus digitalis. Kulit teraba keras dan ketat dengan skor *Modified Rodnan Skin* (mRSS) adalah 38.

Kemudian dilakukan tes simulasi dingin untuk memicu fenomena Raynaud pada pasien. Fenomena Raynaud pada pasien dinilai positif. Fenomena Raynaud dapat terjadi akibat iskemia digitalis episodik, yang secara klinis ditandai oleh perkembangan berurutan dari jari yang memucat, sianosis, dan rubor pada jari tangan dan kaki setelah pajanan dingin dan diikuti oleh *rewarming*. Stres emosional juga dapat menyebabkan fenomena Raynaud,

yang menghasilkan stress oksidatif dan kerusakan seluler.^{1,4-6}

Peningkatan leukosit dan monosit pada pasien ini menandakan proses peradangan kronis. Penurunan limfosit menandakan gangguan pada produksi, atau metabolisme limfosit akibat proses imun tubuh. Peningkatan LED merupakan respons yang tidak spesifik terhadap kerusakan jaringan dan merupakan petunjuk suatu penyakit yang sedang aktif. Tes ANA positif pada kasus ini dapat disebabkan oleh disfungsi mikrovaskular yg diduga menjadi penyebab pada tahap kerusakan awal yang akhirnya menginduksi sel imun memproduksi autoantibodi, yaitu antibodi anti-nuklear (ANA), antibodi anti-topoisomerase-1 (anti-topo I), antibodi, antisentromer (ACA), anti *RNA-polymerase III* (RNAP-III), sitokin dan kemokin pro inflamasi dan *pro-fibrotic*. Test ANA merupakan tes yang sensitif namun tidak spesifik untuk SLE. Tes Anti ds-DNA positif menunjang diagnosis SLE, namun jika negatif tidak menyingkirkan diagnosis SLE.^{3,4} Dari hasil biopsi, menggunakan pewarnaan HE didapatkan gambaran tersebut sesuai dengan skleroderma.

Kriteria penting untuk diagnosis awal skleroderma oleh *the European League against Rheumatism* (EULAR) (tabel 2) dibagi menjadi tiga domain terdiri atas 7 jenis, yaitu: domain kulit (*puffy fingers/puffy swollen* digiti yang berubah menjadi *sclerodactyli*); domain vaskular (fenomena Raynaud's, abnormalitas kapilaroskopi dengan gambaran skleroderma) dan domain laboratorium (antibodi antinuklear, antisentromer dan antitopoisomerase-I).^{1,5-9} *The American College of Rheumatology* memiliki kriteria 97% sensitif dan 98% spesifik untuk SSc yaitu satu kriteria mayor berupa sklerosis difus (trunkal) proksimal (penebalan kulit, indurasi *non-pitting*) dan tiga kriteria minor antara lain adanya *sclerodactyli* (hanya jari dan/atau ibu jari), adanya luka *digital pitting* atau

hilangnya substansi digital *finger pads* (*pulp loss*) dan fibrosis pulmonar bibasilar. Pasien harus memenuhi kriteria mayor atau 2 dari 3 kriteria minor.^{1,7,8} Pada kasus ini memenuhi kriteria mayor, dan 4 kriteria minor yaitu adanya *puffy fingers*, *scleledactyli*, ulkus ujung jari, dan fenomena Raynaud, dengan total skor 20 sehingga dapat tergolong *definite* SSc.

Pasien pada kasus ini didiagnosis SLE berdasarkan kriteria ACR/SLICC 2015, pasien memenuhi beberapa kriteria, antara lain: *malar rash*, dan ANA positif titer rendah anti-ds DNA positif. Pasien mendapat 5 poin sehingga dapat tergolong sebagai *definite* SLE.^{2,4} Kondisi SSc dan SLE pada kasus ini tergolong dalam sindrom *overlap* skleroderma (SOS). Kemudian berdasarkan kriteria dermatologi pada CTD dengan sindrom *overlap*, maka kasus ini termasuk pada Tipe 1 (*overlap* penyakit sistemik dengan penyakit sistemik lainnya).^{2,3,11} Penatalaksanaan pasien antara lain dengan terapi farmakologik maupun non farmakologik. Untuk terapi farmakologi pasien mendapatkan beberapa obat, antara lain: *Methotrexate* 10 mg/minggu, ASA, Amlodipin, Asam folat, terapi topikal, dan emolien. Untuk terapi non-farmakologik pasien mendapatkan perawatan terapi fisik yang rutin di bagian Rehabilitasi Medis. Terapi non farmakologik juga berperan penting menjaga sirkulasi, mobilitas sendi, dan kekuatan otot untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.^{1,2,10} Sifat heterogenitas SOS menyebabkan tidak terdapat bukti pengobatan untuk mencegah atau memperbaiki fibrosis secara efektif. Kombinasi SOS dapat berakibat fatal. Pada pasien SOS sering terjadi hipertensi arteri pulmonaris dan membutuhkan imunosupresan dengan kortikosteroid serta obat sitotoksik ditambah dengan vasodilator.^{2,10,11}

Satoh, dkk. (2011) melaporkan anti-RNA polimerase (RNAP) III dan antibodi U1RNP yang diduga merupakan petanda spesifik untuk SSc ternyata juga ditemukan pada pasien dengan SLE.¹² Diperlukan penelitian lebih lanjut apakah petanda tersebut dapat digunakan sebagai deteksi dini pada pasien SOS. Kondisi SSc dan SLE diduga saling berkaitan, ditandai dengan kesamaan beberapa komponen penting yang berperan dalam mekanisme selulernya. Koeksistensi dua kondisi ini dapat mencetuskan keadaan satu sama lainnya terutama apabila tidak segera ditata laksana dengan tepat.

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus *scleroderma overlap syndrome* pada wanita berusia 28 tahun. Pasien didiagnosis SSc dan SLE, dan mendapatkan terapi imunosupresif, vasodilator, terapi topikal kortikosteroid, emolien, dan terapi fisik. Kondisi kulit pasien kami observasi menggunakan mRSS dan menunjukkan perbaikan. Koeksistensi daripada SSc dan SLE dapat saling mencetuskan dan

memperburuk kondisi dengan cepat disertai keterlibatan banyak organ. Penatalaksanaan SOS dilakukan secara multidisiplin, secara farmakologik maupun non-farmakologik. Progresivitas SOS yang cepat dan bahaya komplikasinya perlu dipertimbangkan dengan hati-hati. Upaya deteksi dini sangat penting pada pasien dengan kondisi *overlap* seperti pada kasus ini agar dapat menghindari kerusakan organ yang lebih kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moinzadeh P, Denton CP, Krieg T, Black CM. Scleroderma. Dalam: Wolff Klaus, Goldsmith Lowell A, Katz Stephen I, Gilcrest Barbara, Paller Amy S, Leffel David J, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill;2012.h.1942-56
2. Balbir A, Braun Y. Scleroderma overlap syndrome. Isr Med Assoc J. 2011; 13:14–20
3. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, dkk. Overlap connective tissue disease syndromes. Autoimmunity Rev. 2013;12(3):363-73.
4. Hahn Beva H. Systemic lupus erythematosus. Dalam: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, dkk, penyunting. Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-18. New York: McGraw-Hill; 2012.h.2724-36
5. Varga John. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. Dalam: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, dkk, penyunting. Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-18. New York: McGraw-Hill; 2012.h.2757-69
6. Bielecka, OK, Bielecki, M, Kowal, K. Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. Pol Arch Med Wewn. 2013;123: 51-8
7. Khana, D.Diagnosis and treatment of systemic and localized scleroderma. Expert Rev Dermatol. 2011; 6: 287–302
8. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirkak L, dkk. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). BMJ Journals. 2009;68:620-8.
9. Wigley M, Shah AA. My approach to the treatment of scleroderma. Mayo Clin Proc. 2013;88:377-93
10. Yanaba K. Strategy for treatment of fibrosis in systemic sclerosis: Present and future. J Dermatol. 2016; 43: 46-55
11. Chong J, Yoo W. Necrotizing fasciitis in a patient with overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2009;31:937-9.
12. McPhee S, Papadakis M. Musculoskeletal & Immunologic Disorders. Dalam: Current medical diagnosis & treatment. McPhee S, Papadakis M. Edisi ke-49. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.h.2022-169
13. Satoh M, Vazquez-Del Mercado M, Krzyszcak M, Li Y, Ceribelli A, Burlingame R, dkk. Coexistence of anti-RNA polymerase III and anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: two cases without features of scleroderma. Lupus. 2011;21(1):68-74.