

PRIMARY CUTANEOUS HISTOPLASMOSIS PADA PASIEN DENGAN INFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Nyoman Upadana, Nyoman Suryawati, Herman Saputra
Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Histoplasmosis adalah penyakit granulomatosa disebabkan oleh jamur *dimorphic Histoplasma capsulatum*. Lesi kulit merupakan bentuk sekunder, tetapi dapat juga primer pada kasus *self inoculation*. Kasus adalah laki-laki 27 tahun dengan benjolan sejak 3 bulan yang lalu, diawali pada kedua kaki meluas ke tangan dan wajah. Pemeriksaan kulit didapatkan papul, nodul, dan ulkus dengan tepi landai, tertutup krusta tebal. Hasil pemeriksaan CD4 adalah 4/mm³. Pemeriksaan histopatologi pada stroma tampak sebaran sel histiosit mengandung mikroorganisme, bentuk bulat, ber dinding tebal, berwarna eosinofilik, dan dikelilingi oleh *clear halo*. Positif dengan pewarnaan *periodic acid schiff* dan *grocott methenamic silver*, dan sesuai untuk *Histoplasma capsulatum*. Diagnosis pasien adalah *primary cutaneous histoplasmosis* dan diterapi flukonazol 200 mg IV dengan respon terapi yang baik. [MEDICINA 2013;44:113-117].

Kata kunci : *primary cutaneous histoplasmosis, HIV, histopatologi*

PRIMARY CUTANEOUS HISTOPLASMOSIS IN A PATIENT WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Nyoman Upadana, Nyoman Suryawati, Herman Saputra
Department of Pathology Anatomic, Medical School, Udayana University/
Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

Histoplasmosis is a granulomatous disease is caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. Cutaneous lesion are usually secondary in disseminated form, though they can exceptionally appear as a primary form in cases of self inoculation. Case, a 27 year old man, with nodule started at legs spreading to hands and face, started from 3 month ago. Cutaneous examination showed papule, nodule, and ulceration reveal shallowing edge and covered by thick crust. Laboratory showed CD4 4/mm³ and histopathologic examination, the fibrous connective tissue with histiocytes containing numerous small roud microorganisms. Each of these microorganism was composed of thick wall an eosinophilic core surrounded by clear halo and showed positive staining with periodic acid schiff and grocott methenamic silver, consistent with *Histoplasma capsulatum*. Diagnosis was primary cutaneous histoplasmosis and treated with fluconazole 200 mg IV, therapy response was good. [MEDICINA 2013;44:113-117].

Keywords : *primary cutaneus histoplasmosis, HIV, histopathology*

PENDAHULUAN

Kegagalan imunitas berbasis seluler berhubungan erat dengan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), menyebabkan penderita berisiko mendapatkan berbagai infeksi oportunistik. Pengenalan dan penatalaksanaan secara dini dari infeksi penyerta merupakan hal yang sangat penting berkaitan dengan pemeliharaan kesehatan serta harapan hidup penderita AIDS. Presentasi klinis yang tidak biasa

serta beragam, menyebabkan sulitnya diagnosis ditegakkan sehingga terjadi keterlambatan penatalaksanaan penderita yang terinfeksi histoplasmosis.^{1,2}

Histoplasmosis merupakan suatu penyakit infeksi granulomatosa yang bersifat endemik di daerah tropik. Kelainan ini disebabkan oleh *dimorphic fungus Histoplasma capsulatum*, dapat mengenai paru, mediastinum, perikardium, lesi mukokutan, dan bahkan diseminata. Lesi kulit biasanya sekunder dari bentuk diseminata,

walaupun dapat pula sebagai bentuk primer pada kasus *self inoculation* dan merupakan kasus yang sangat jarang ditemukan.^{1,3-5}

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki umur 27 tahun, datang ke RSUP Sanglah dengan keluhan timbul benjolan di daerah wajah serta pada kedua tangan dan kaki. Keluhan tersebut dirasakan sejak 3 bulan dan disertai rasa gatal dan nyeri

bila ditekan. Awalnya benjolan muncul pada kedua kaki, dua minggu kemudian menjalar pada badan, alat kelamin, kedua tangan, dan wajah. Benjolan tersebut makin lama makin banyak dan bertambah besar. Awalnya benjolan tersebut tidak terasa gatal, setelah bernanah baru timbul rasa gatal. Pasien juga mengeluh demam hilang timbul, berat badan menurun, buang air besar kadang encer sejak 3 bulan. Pasien belum menikah, pekerjaan PNS, dengan riwayat pernah berhubungan seksual dengan pekerja seksual komersial tanpa menggunakan kondom dan riwayat pernah bepergian ke daerah Irian Jaya.

Status dermatologi

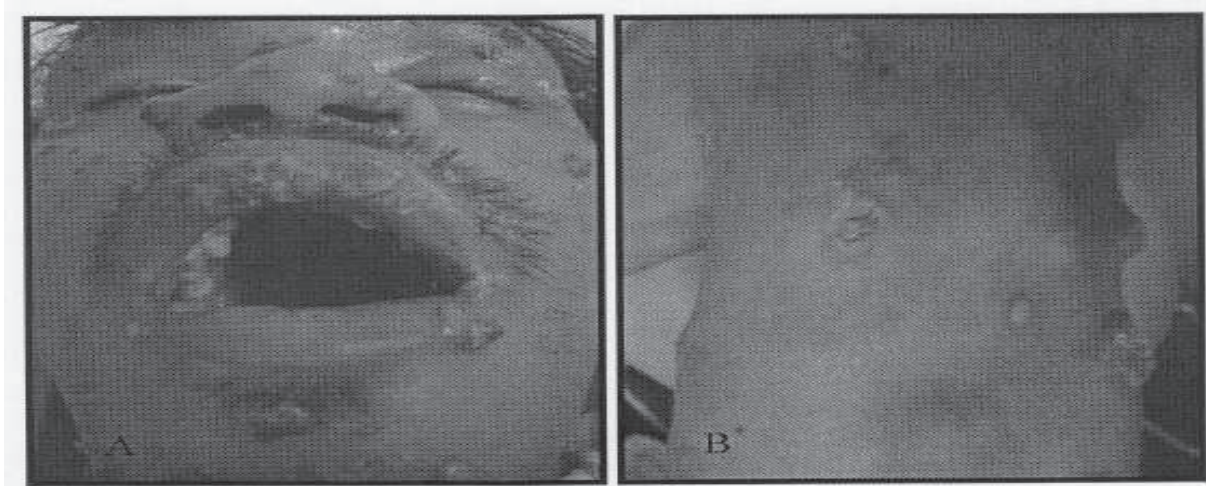
Lokasi : Wajah, tangan kanan dan kiri, kaki kanan dan kiri dan genitalia.

Tampak nodul multipel, bentuk bulat sampai oval, ukuran bervariasi diameter 0,5 x 0,5 cm-1 x 2 cm, beberapa tempat tampak papul multipel, bentuk bulat, ukuran bervariasi dengan diameter antara 0,2-0,5 cm. Ulkus multipel, bentuk oval, ukuran 1 x 1 x 0,5 cm-1 x 2 x 0,5 cm, tepi landai, dasar jaringan granulasi, tertutup oleh krusta tebal berwarna kecoklatan (**Gambar 1**).

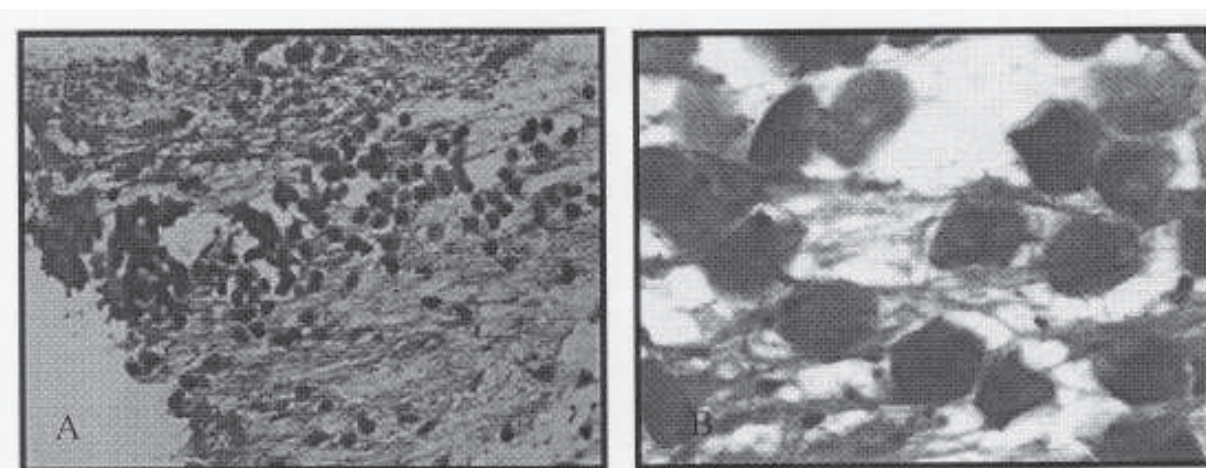
Selanjutnya dilakukan pemeriksaan sitologi dari bahan kerokan dasar ulkus dan dilakukan pewarnaan gimsa,

hasilnya tampak mengandung banyak sebaran blastospora (**Gambar 2**). Hasil pemeriksaan darah menunjukkan transaminase (SGOT : 33,8 U/L, SGPT : 39,0 U/L), dan CD 4 : 4/mm³ (410,00-1590,00), pewarnaan gram menunjukkan : leukosit : banyak / lpb, Stafilokokus : (-), Streptokokus : (-), Kandida : (+) blastospora, Kokus gram positif : (+). Hasil pemeriksaan USG abdomen, tidak tampak pembesaran hati dan lien. Hasil pemeriksaan foto dada : jantung dan paru dalam batas normal, tidak ada proses spesifik.

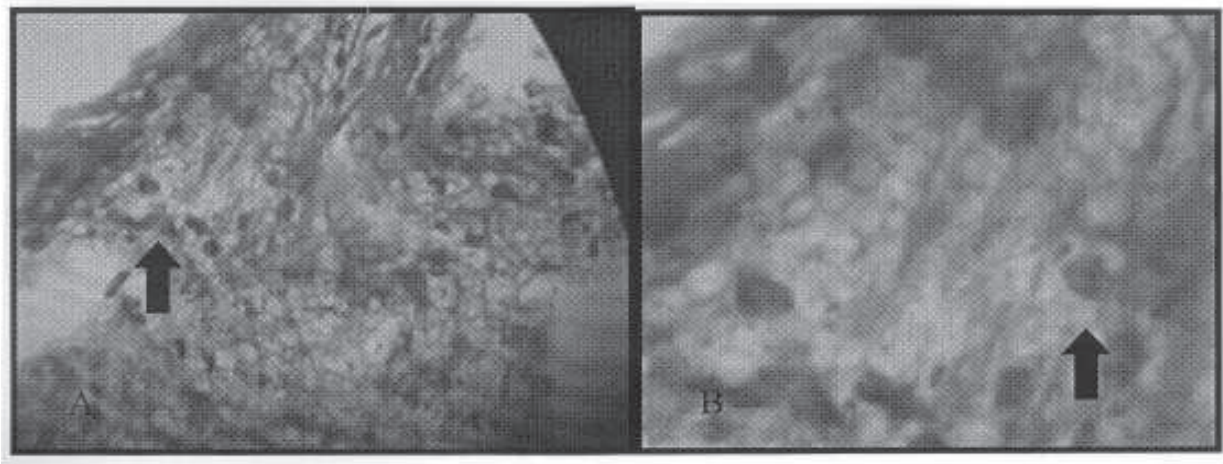
Berdasarkan anamnesis dan gambaran dermatologi pasien ini didiagnosis dengan suspek *deep*



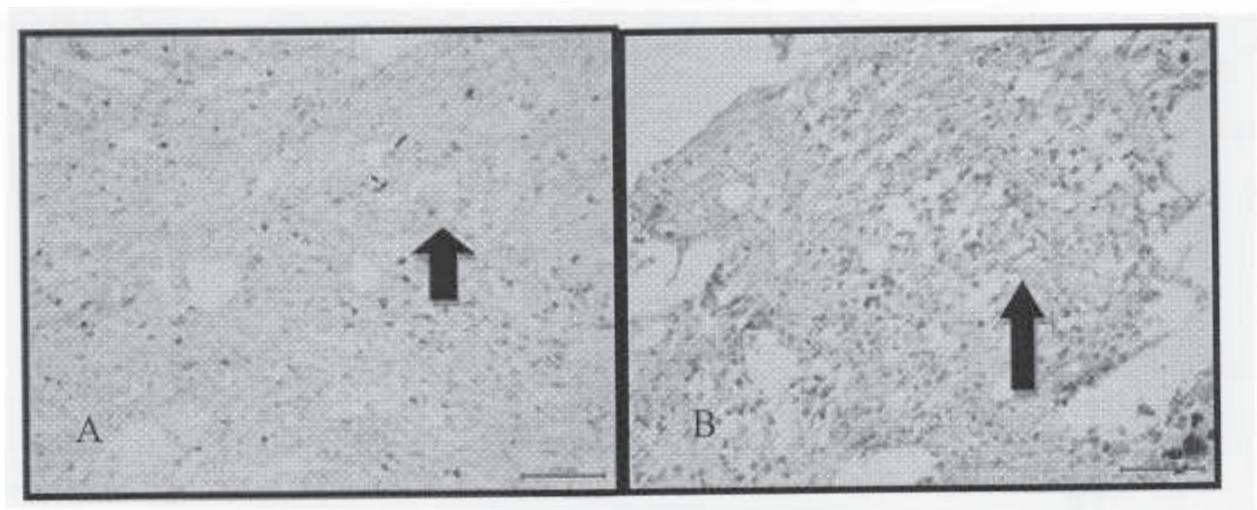
Gambar 1. Tampak papul dan nodul multipel, pada wajah (A) dan kaki (B) bentuk bulat sampai oval, ukuran bervariasi diameter 0,5-1 cm. Tampak pula ulkus multipel, bentuk oval, ukuran 1 x 1 x 0,5-1 x 2 x 0,5 cm, tepi landai, dasar jaringan granulasi, tertutup oleh krusta tebal berwarna kecoklatan.



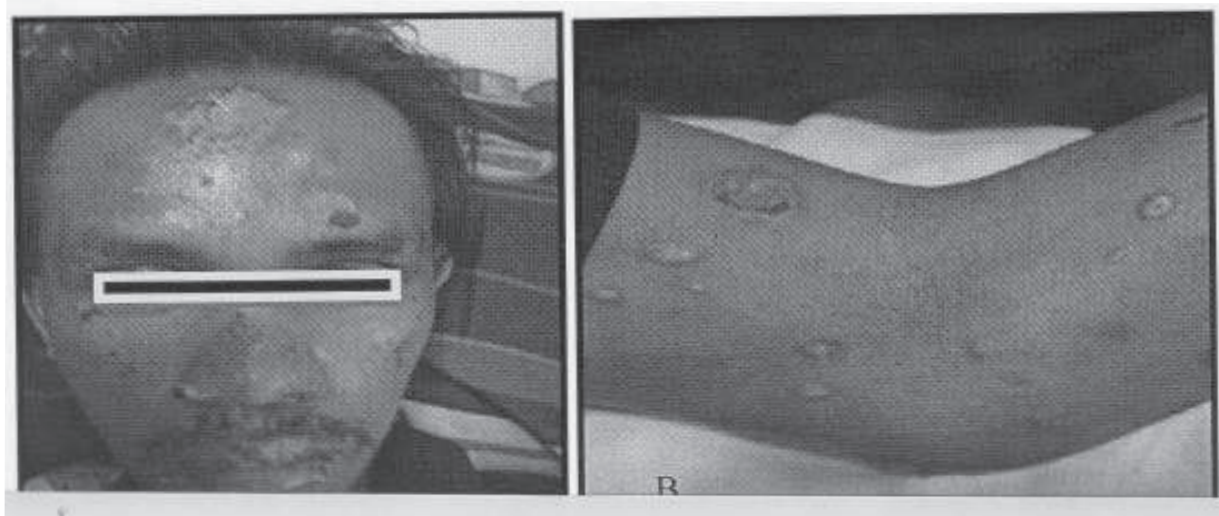
Gambar 2. Tampak sediaan mengandung blastospora dengan latar belakang eritrosit padat (pembesaran lemah (A) dan pembesaran kuat (B)).



Gambar 3. Tampak mikroorganisme berbentuk bulat oval, berdinding tebal sebagian tipis, sitoplasma jernih terletak di dalam dan di luar sel histiosit (tanda panah) (A) pembesaran sedang (B) pembesaran kuat.



Gambar 4. Hasil pemeriksaan histokimia dengan pewarnaan *grocott methenamic silver* (gambar A) dan *periodic acid schiff* (gambar B). Tampak *Histoplasma capsulatum* bentuk bulat oval berwarna basofilik (panah) (pembesaran sedang gambar A dan B).



Gambar 5. Tampak lesi pada daerah wajah (A) dan tangan (B) mengalami perbaikan, dasar ulkus kering dan tepi mendatar, papul dan nodul juga mengecil dan ditutupi oleh krusta tipis.

mikosis, dengan diagnosis banding sarkoma kaposi dan suspek *cutaneus leishmaniasis*. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan melakukan biopsi *puncture* pada bagian lesi.

Hasil pemeriksaan histopatologi dari jaringan biopsi *puncture* kulit menunjukkan lesi *granulomatous nonnecrotizing inflammation* dengan banyak organisme bentuk bulat oval, berdinding tebal sebagian tipis, terletak di dalam dan di luar sel histiosit, dengan sitoplasma jernih (**Gambar 3**). Kemudian untuk menegaskan diagnosis lebih spesifik dilakukan pemeriksaan histokimia berupa pulasan *periodic acid schiff* dan *grocott methenamic silver*, dengan hasil positif sesuai untuk gambaran *Histoplasma capsulatum*. Tampak gambaran *granulomatous nonnecrotizing inflammation* dengan banyak organisme bentuk bulat oval, berdinding tebal sebagian tipis, terletak di dalam dan di luar sel histiosit berwarna basofilik (**Gambar 4**). Setelah diagnosis tegak pasien diberi terapi flukonazol 200 mg IV dan lesi pada tubuh pasien mengalami perbaikan (**Gambar 5**).

DISKUSI

Burung dan kelelawar merupakan reservoir dari histoplasma. Jamur ini biasanya ditemukan pada bahan ekskresi mereka. Infeksi lebih sering terjadi melalui inhalasi spora dibandingkan dengan inokulasi langsung. Kebanyakan infeksi pada daerah endemik dikaitkan dengan paparan eksogen. Mekanisme infeksi pada daerah nonendemik diperkirakan melalui cara reaktivasi endogen.^{1,2} Bali merupakan daerah tropik nonendemik, namun Irian Jaya diperkirakan merupakan daerah tropik yang endemik, pada kasus ini pasien riwayat pernah bepergian ke Irian Jaya yang merupakan daerah endemik

histoplasmosis.

Walaupun *Histoplasma capsulatum* dipertimbangkan sebagai suatu patogen pada orang sehat, namun jamur ini memiliki perangai oportunistik pada penderita immunosupresi, terutama pasien AIDS. Histoplasmosis menempati urutan kedua dari mikosis sistemik yang bersifat letal pada penderita AIDS dan saat ini juga dipertimbangkan sebagai penanda spesifik untuk penderita AIDS. Histoplasmosis merupakan infeksi oportunistik pada 22–85% pada penderita HIV positif, merupakan manifestasi awal pada sekitar 38,9% pasien AIDS dan 85,8% pada pasien AIDS dengan hasil hitung CD4 < 100/mm³.³ Pada pasien ini hasil pemeriksaan CD4 adalah positif, dengan hasil pemeriksaan CD4 adalah 4/mm³.^{2,3}

Tidak terdapat data tentang infeksi histoplasma di Indonesia. Manifestasi pada kulit akibat infeksi jamur ini sangatlah bervariasi. Bentuk umumnya berupa gambaran papulo nekrotik, mollusculoid atau varicelliformis. Bentuk yang jarang mencakup *punched out ulcer* atau lesi purpura. Beberapa laporan juga menambahkan manifestasi *rosaceiform eruption*, papul keratotik dengan eliminasi transepidermal, nodul dan vegetasi sebagai gambaran klinis histoplasmosis. Lesi pada penderita immunosupresi terutama terletak pada wajah, leher, dan dada. Pada pasien ini tampak lesi yang pertama muncul pada kedua kaki dan meluas kebagian tubuh yang lain.^{1,2,4} Lesi tersebut berupa nodul multipel, bentuk bulat sampai oval, ukuran bervariasi diameter 0,5 x 0,5 cm–1 x 2 cm, beberapa tempat tampak papul multipel, bentuk bulat, ukuran bervariasi dengan diameter antara 0,2–0,5 cm. Ulkus multipel, bentuk oval, ukuran 1 x 1 x 0,5 cm–1 x 2 x 0,5 cm, tepi landai, dasar jaringan granulasi, tertutup oleh krusta tebal berwarna kecoklatan

Penyebab lain lesi pada kulit yang menyerupai lesi histoplasmosis pada penderita AIDS, diantaranya erupsi obat, *HIV associated prurigo*, scabies, psoriasis, bakteri, virus serta jamur lain. Identifikasi dan isolasi jamur adalah penting untuk mendapatkan penatalaksanaan yang baik.⁵

Keterlibatan mukosa bermanifestasi dalam bentuk nodul, lesi eksofitik pada kavum oris atau ulkus perianal. Manifestasi mukokutan mungkin bersifat primer disebabkan oleh inokulasi langsung atau sekunder melalui diseminasi hematogen. Bentuk sekunder ini terutama berasal dari bentuk subakut atau kronik dari histoplasmosis diseminata.^{1,3}

Histoplasmosis kutan primer sangat jarang, hanya beberapa kasus yang pernah dilaporkan sebelum tahun 1979, dua kasus dihubungkan dengan *laboratory accident*, satu kasus dikaitkan dengan kontak seksual dan satu kasus karena trauma. Tiga kasus pertama dilaporkan pada pasien dengan immunokompeten dan ketiganya bersifat *self limiting* tanpa memerlukan penanganan.¹

Kasus histoplasmosis kutan primer sangat jarang, sebagian besar dikaitkan dengan AIDS, artritis reumatoid, diabetes atau papuloeritroderma, dan kasus yang terjadi pada anak. Strain jamur yang bertanggung jawab terhadap terjadinya histoplasmosis kutan primer bersifat sensitif terhadap suhu, oleh karenanya kurang virulen, dan sebagai konsekuensinya hanya terbatas pada kulit. Bukti yang dicatat, bahwa hanya sedikit lesi yang terjadi pada pasien immunokompeten, mungkin disebabkan karena perjalanan penyakit yang ringan dan penyembuhan yang cepat. Penderita biasanya tidak datang ke fasilitas pelayanan kesehatan.¹

Diagnosis histoplasmosis kutan primer dapat ditegakkan jika lesi yang terjadi pada kulit

tidak didahului oleh kelainan pada paru atau di luar paru. Pada pasien ini lesi mulai pada kaki yang merupakan tempat inokulasi kuman dan menyebar ke bagian tubuh yang lain. Pada paru, lien dan, hepar tidak ditemukan proses spesifik untuk menyingkirkan infeksi histoplasmosis pada kulit pasien bukan merupakan akibat infeksi sekunder dari infeksi HIV.³ Pada pasien ini lesi mulai pada daerah kaki, yang merupakan tempat inokulasi primer dan kemudian menyebar pada bagian kulit pada badan, alat kelamin, alat gerak atas, dan wajah. Hasil pemeriksaan klinis maupun penunjang terhadap organ paru dan organ abdomen bagian dalam tidak ditemukan kelainan. Temuan ini untuk menyingkirkan bahwa lesi pada kulit adalah lesi primer dan bukan merupakan akibat infeksi sekunder dari lesi diseminata pada penderita AIDS.

Diagnosis kami tegakkan dari gambaran histologi dan pemeriksaan histokimia *periodic acid schiff* dan *grocott methenamic silver*. Modalitas lain yang juga disebut adalah pemeriksaan deteksi antibodi, namun agaknya sulit karena level antibodi yang biasanya rendah pada penderita AIDS dan sering terjadi reaksi silang dengan spesies jamur lainnya.^{1,5} Pemeriksaan lain seperti *rapid detection* dari antigen polisakarida pada darah dan urin dan penggunaan teknik hibridisasi insitu dari biopsi kulit sangatlah menjanjikan, namun cara ini belum ada pada rumah sakit kami.

Histoplasmosis kutan primer pada penderita AIDS memerlukan penanganan yang segera, karena memiliki perangai progresif dan bersifat diseminasi ke area mukokutan lain serta ke organ viseral.⁴ Pada pasien ini setelah diagnosis tegak *primary cutaneous histoplasmosis* pada pasien dengan infeksi HIV, kemudian diberikan terapi flukonazol 200 mg IV, dan lesi pada tubuh pasien mengalami perbaikan.

RINGKASAN

Kami laporkan satu kasus *primary cutaneous histoplasmosis* pada pasien dengan infeksi HIV. Kasus ini adalah laki-laki 27 tahun, pada pemeriksaan kulit didapatkan papul, nodul, dan ulkus dengan tepi landai, tertutup krusta tebal. Pemeriksaan foto dada dan USG abdomen tidak ditemukan kelainan, dan hasil pemeriksaan CD4 adalah 4/mm³. Setelah dilakukan pemeriksaan histopatologi biopsi *puncture* pada kulit didapatkan lesi *granulomatous nonnecrotizing inflammation* dengan banyak organisme bentuk bulat oval, ber dinding tebal sebagian tipis, terletak di dalam dan di luar sel histiosit, dikelilingi oleh *clear halo*, dan positif dengan pemeriksaan histokimia *periodic acid schiff* dan *grocott methenamic silver*. Setelah diagnosis tegak infeksi disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*, kemudian pasien diberi

pengobatan flukonazole 200 mg IV dengan respon terapi yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moyano EG, Erchiga VC, Casano AV. Probable primary cutaneous histoplasmosis in a patient infected with HIV. *J Mycologie*. 2011;21:210-3.
2. Cunha VS, Pereira PR, Sprinz E. Cutaneous histoplasmosis as initial presentation of AIDS. *J Infectious Diseases*. 2010;14:271-2.
3. Brilhante RS, Fechine MA, Mesquita JR. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceara, Brazil : clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;106:484-8.
4. Economopoulou P, Laskaris G, Kittas C. Oral histoplasmosis an indicator of HIV infection. *J Oral Surg*. 2008;86:203-6.
5. Weedon D. *Skin Pathology*. Edisi ke-3. Brisbane: Churchill Livingstone; 2010.
6. Lester SC. *Infectious Diseases*. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases*. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 382-5.