



Cok Istri Yuliandari KK, Gede Kambayana

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran

Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

email: [medicina\\_fkudayana@yahoo.co.id](mailto:medicina_fkudayana@yahoo.co.id)

### Abstrak

Sklerosis sistemik (SS) dan artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit jaringan ikat yang bersifat kronik progresif. Sklerosis sistemik ditandai dengan fibrosis abnormal, sedangkan AR ditandai dengan gangguan pada persendian yang simetris. Sklerosis sistemik merupakan penyakit yang jarang. Kedua penyakit ini dapat terpisah atau terjadi bersamaan yang disebut dengan *overlap syndrome*. Kami melaporkan sebuah kasus SS dan AR yang secara konkomitan terjadi pada seorang pasien. Wanita, usia 30 tahun, suku bali, yang ditemukan dengan penebalan, penegangan, dan pengerasan pada kulit seluruh tubuh yang dialami sejak 4 tahun yang lalu. Pada pasien juga ditemukan deformitas (*swan neck deformity*) simetris pada sendi jari tangan dan kaki. Anti-topoisomerase 1 (anti-scl 70) positif, biopsi kulit menunjukkan suatu skleroderma, foto manus dan pedis menunjukkan gambaran erosi marginal. Pasien memenuhi kriteria diagnosis SS dan AR, dan diberi terapi metotreksat 7,5 mg setiap minggu, dengan *prognosis dubius ad malam*.

[MEDICINA.2016;50(3):42-46]

**Kata kunci:** sklerosis sistemik, artritis reumatoid, overlaps syndrome

### Abstract

Systemic sclerosis (SS) and rheumatoid arthritis (RA) are a chronic and progressive of connective tissue diseases. Systemic sclerosis presented by abnormal fibrosis, while RA is presented by symmetrical joint lesion. Systemic sclerosis is a rare case. Systemic sclerosis and RA can affect the patient separately or both can occurred in one individual, called overlaps syndrome. We reported a case of SS and RA overlaps syndrome. A thirty year old Balinese female patient found with a thickening, tightness, and hardening of her skin, occurred since 4 years. We also found the swan neck deformities on her fingers and toes symmetrically. Anti-topoisomerase (anti-scl 70) positive, skin biopsy showed scleroderma, manus and pedis x-ray showed the marginal erosion. The patient fulfilled criteria diagnosis for SS and RA. The patient was given metrotexat 7.5 mg each week, and the prognosis was *dubius ad malam*.

[MEDICINA.2016;50(3):42-46]

**Keywords:** systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, overlaps syndrome

### Pendahuluan

Sklerosis sistemik (SS) dan artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit jaringan ikat kronik progresif dengan etiologi yang belum diketahui secara pasti. Kedua penyakit ini dapat berdiri sendiri ataupun terjadi bersamaan pada satu individu yang sering disebut dengan *overlaps syndrome*. Pasien dengan suatu penyakit autoimun mempunyai risiko untuk terkena penyakit autoimun yang lainnya. *Overlaps syndrome* yang banyak didapatkan adalah kombinasi antara SS dan sindrom Sjogen, AR, dan *Systemic lupus erythematosus* (SLE).<sup>1-3</sup>

Sklerosis sistemik ditandai dengan adanya fibrosis kulit, organ viseral, serta kelainan mikrovaskular dengan spektrum penyakit yang luas.<sup>1</sup> Artritis reumatoid adalah penyakit autoimun sistemik dengan manifestasi utama pada persendian, yaitu ditandai dengan sinovitis erosif simetris serta manifestasi ekstra artikular.<sup>2</sup>

Prevalens penyakit SS relatif rendah. Di Amerika insidens SS adalah 9-19 kasus/1.000.000

penduduk/tahun dengan prevalens 286 kasus per 1.000.000 penduduk/tahun, dan lebih sering pada wanita. Berikut ini adalah laporan kasus seorang pasien dengan SS dan AR, yang diangkat karena kejadiannya yang relatif jarang.<sup>1,3</sup>

### Ilustrasi kasus

Perempuan 30 tahun, Hindu, suku Bali, tidak bekerja, datang ke rumah sakit Sanglah dengan keluhan panas badan. Panas badan sejak 2 hari yang lalu disertai batuk berdahak warna putih tanpa disertai sesak napas. Nafsu makan menurun disertai lemas.

Jari-jari bengkok, kaku, dan sulit untuk digerakkan terjadi sejak 4 tahun yang lalu, sehingga membatasi aktivitas. Awalnya ada kemerahan dan bengkak pada sendi yang berulang terutama pagi hari, kemudian secara perlahan sendi menjadi kaku dan berubah bentuk sampai sekarang. Kulit juga dikatakan mengeras, ketat, mengkilap, kering, terasa tegang, disertai perubahan warna kulit menjadi putih tidak rata, dan tampak bercak yang berwarna coklat

kehitaman. Awalnya terjadi pada kulit tangan, kaki, muka, dan kemudian menyebar ke seluruh tubuh. Perubahan warna pada ujung jari-jari pasien menjadi putih dan nyeri saat cuaca dingin pernah dialami. Keluhan membaik tanpa diobati. Kemerahan pada kulit yang terkena sinar matahari disangkal.

Riwayat penyakit sebelumnya, tahun 2007 pasien dirawat berulang karena keluhan panas badan yang hilang timbul. Pernah dilakukan pemeriksaan untuk penyakit lupus dan hasilnya negatif. Setelah itu pasien hanya menjalani pengobatan alternatif. Sampai pada bulan Februari 2013 pasien datang ke rumah sakit karena keluhan sesak napas, saat itu dirawat dengan infeksi paru. Tidak ada anggota keluarga yang mempunyai penyakit yang sama dengan pasien. Dari riwayat sosial, pasien tidak bekerja dan belum menikah.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan keadaan umum sedang, kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, laju nadi 100 kali/menit teratur, laju

napas 20 kali/menit, suhu aksila 38°C. Pemeriksaan fisis paru didapatkan adanya ronki pada paru kanan. Pemeriksaan fisis sendi manus dekstra dan sinistra (metakarpopalangeal/MKP, proksimal interpalang/PIP, distal interpalang/DIP) tampak deformitas (*swan neck deformity*), tidak ada nodul, tidak teraba hangat, gerakan aktif maupun pasif terbatas, tidak ada udem. Pemeriksaan sendi pedis dekstra dan sinistra (metatarsopalangeal/MTP, PIP, DIP) tampak deformitas, tidak tampak eritema dan nodul, tidak teraba hangat, gerakan aktif maupun pasif terbatas. Kulit tangan dan kaki tampak menebal, meregang, mengkilat, ada yang tidak ditumbuhi rambut, serta ditemukan hipopigmentasi dan hiperpigmentasi tidak merata pada kulit. Kulit wajah tampak tertarik seperti topeng dan ditemukan telengaksi. Foto pasien sesuai dengan deskripsi di atas dapat dilihat pada **Gambar 1**. Pemeriksaan fisis lain dalam batas normal.



**Gambar 1.** Foto pasien.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 9,3 g/dl, Plt 143 K/UL, Hct 29,8%, MCV 78,5, MCH 24,6, LED I 23, LED II 90. *Rheumatoid factor* (RF) negatif, *C reactive protein* (CRP) 54,50 mg/L. Pemeriksaan urinalisis protein 25 mg/dl (+1), eritrosit 10 ery/ $\mu$ L (+1), sedimen urin ditemukan sel epitel gepeng banyak/lp, silinder granula (+), bakteri (+). Pemeriksaan laboratorium lain dalam batas normal. Pada foto toraks didapatkan gambaran infiltrat paru kanan. Hasil rontgen manus dan pedis menunjukkan penyempitan celah sendi MKP, PIP, DIP, serta MTP dan marginal erosi pada falang media sampai distal digiti 1-5 manus dan pedis dekstra serta pada digiti 2-5 manus dan pedis sinistra, kesimpulan mendukung suatu artritis reumatoid bilateral. Nilai *disease activity score* 28 (DAS 28) untuk AR adalah 3,1 atau *low disease activity*. Hasil ekokardiografi menunjukkan

hipertensi pulmonal (HP) sedang, dan efusi perikardial (PE) ringan di posterior, lateral, dan anterior. Pemeriksaan biopsi kulit menunjukkan lapisan epidermis dan dermis tanpa jaringan lemak subkutan, papila dermis tampak sebagian rata dengan bagian basal mengandung pigmen melanin, lapisan dermis tampak menebal dengan desposisi bahan kolagen, tampak pula infiltrasi radang limfosit pada perivaskular dengan kesimpulan mendukung suatu skleroderma.

Pasien didiagnosis *health care associated pneumonia* (HCAP), sepsis, *functional class* (FC) IV AR dengan deformitas, anemia ringan hipokromik mikrositer *suspect anemia on chronic disease* (ACD), sistemik sklerosis, hipertensi pulmonal derajat sedang sekunder *et causa suspect* penyakit autoimun. Terapi yang diberikan adalah NaCl 0,9% 20 tetes per menit, meropenem 3x1

gram, levofloksasin 1x750 mg, parasetamol 3x500 mg, metotreksat 1x7,5 mg per minggu, ambroksol sirup 3x1, metilprednisolon 2x8 mg, oleum olevarum, dan vitamin E 1x1 tablet.

Pada perawatan hari ke 4 keluhan panas dan batuk berdahak membaik. Pemeriksaan tambahan lain: Fe serum 21 µg/dl, TIBC 147 µg/dl, feritin serum 443,8 ng/ml mendukung anemia penyakit kronik. Hasil titer ANA 1:1000, anti-topoimerase 1 (anti-scl 70) positif kuat, anti-sentromer negatif. Hari perawatan ke-9 pasien dipulangkan dengan diagnosis HCAP yang membaik, SS dengan HP dan efusi perikardial, FC IV AR, dan disarankan untuk kontrol ke poliklinik dengan terapi cefiksिम 2x100 mg, metotreksat 1x7,5 mg per minggu, metilprednisolon 2x8 mg, oleum olevarum, dan vitamin E 1x1 tablet.

## Diskusi

Sklerosis sistemik adalah penyakit sporadik yang kejadiannya dipengaruhi oleh umur, *gender*, dan etnis dengan prevalens rendah. Sebanayak 1,6% pasien SS mempunyai keturunan pertama yang mengidap penyakit ini, dan risiko terjadinya penyakit autoimun lain seperti lupus dan AR juga meningkat. Patogenesis terjadinya SS tidak diketahui secara pasti, diduga suatu faktor pencetus menyebabkan vaskulopati, aktivasi dari respon imun selular dan humoral, dan fibrosis dari multi-organ yang progresif.<sup>4</sup>

Pada awal penyakit terjadi infiltrasi dan akumulasi sel T serta monosit/makrofag pada lesi di kulit, paru, atau organ lain yang akan mengaktifkan sitokin proinflamasi dan juga mengaktifkan fibroblas. Pada kondisi fisiologis, fibroblas berperan dalam proses perbaikan jaringan, namun pada SS aktivasi fibroblas terus berlangsung dan beramplifikasi sehingga menyebabkan *remodeling* dari matriks dan pembentukan jaringan parut yang merupakan perubahan patologis jaringan pada SS.<sup>1,4</sup>

Autoantibodi yang spesifik dan sering didapatkan pada SS adalah anti-topoimerase 1 (scl-70) dan anti-sentromer (ACA), sedangkan autoantibodi lain yang tidak spesifik, misalnya *anti-nuclear antibody* (ANA), *anti-nucleolar antibody* (ANoA), anti Ro, *anti ribonuclease polymerase antibody* (RNAP). Anti-topoimerase didapatkan pada 15-20% pasien SS, dengan sensitifitas/spesifitas 34%/99,4%, tidak pernah ditemukan pada populasi normal, terkait dengan prognosis yang buruk dan kelainan kulit yang difus serta melibatkan paru.<sup>5-7</sup> Pada kasus ini ditemukan ANA positif, ACA negatif, SS A/anti Ro positif

kuat, anti-topoimerase positif kuat dengan kelainan kulit yang difus dan keterlibatan paru.

*American Rheumatism Association* (ARA) 1980 membuat kriteria diagnosis untuk menegaskan SS. Kriteria tersebut dapat dipenuhi berdasarkan klinis terjadinya fibrosis atau temuan penebalan, penegangan, pengerasan pada kulit serta banyaknya bagian tubuh yang terlibat.<sup>1</sup> Pada kasus ini didapatkan adanya gambaran penebalan, penegangan dan penerasan kulit yang terjadi di seluruh tubuh, sesuai dengan kriteria mayor ARA. Dari hasil biopsi kulit menunjukkan adanya penebalan lapisan dermis dengan desposisi bahan kolagen dan infiltrasi sel radang limfosit pada perivaskular.

Kelainan pada paru dapat berupa fibrosis paru yang dapat terlihat pada gambaran radiologi dada dan hipertensi pulmonal. *Pulmonary arterial hypertension* (PAH) didapatkan pada 4-35% pasien SS.<sup>8</sup> Pada kasus ini, hasil ekokardiografi menunjukkan hipertensi pulmonal sedang.

Kelainan pada jantung jarang terjadi, namun aritmia, kematian jantung mendadak, perikarditis dapat terjadi. Efusi perikard terjadi pada 40% pasien SS dan biasanya ringan, asimtomatik, dan tidak memerlukan intervensi.<sup>9</sup> Pada kasus ini terdapat efusi perikardial ringan dan tidak memerlukan intervensi.

Artritis reumatoid merupakan penyakit inflamasi autoimun sistemik kronik, dan wanita 2,5 kali lebih sering terkena dibanding lelaki. Awitan penyakit dapat terjadi pada semua usia namun puncaknya terjadi pada dekade keempat dan kelima kehidupan. Etiologi terjadinya AR masih belum jelas, namun diduga melibatkan berbagai faktor yang saling memengaruhi yaitu genotip, lingkungan, dan hormonal.<sup>2,4,10</sup> Dari anamnesis pada pasien tidak ditemukan riwayat keluarga dengan penyakit yang sama.

Pergelangan tangan, MKP, PIP, dan MTP merupakan sendi yang sering terkena. Keterlibatan sendi simetris, dan kekakuan sendi pagi hari lebih dari 1 jam merupakan gejala klasik AR. Peradangan sinovial selanjutnya akan merusak tulang rawan dan struktur sendi. Gambaran *swan neck deformity* serta *boutonnier* adalah patognomonik pada AR.<sup>2,4</sup> Pada kasus ini, secara klinis pada pasien didapatkan adanya *swan neck deformity*.

Diagnosis AR dibuat berdasarkan klasifikasi *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) 2010.<sup>11</sup> Pada pasien ini kriteria diagnosis yang terpenuhi adalah keterlibatan lebih dari 10 sendi, LED dan CRP yang meningkat, dan lama penyakit

lebih dari 6 minggu. Gambaran radiologi menunjukkan penyempitan celah sendi MKP, PIP, DIP, serta MTP dan marginal erosi pada palang media sampai distal digiti 1-5 manus dan pedis dekstra serta pada digiti 2-5 manus dan pedis sinistra, sesuai radiologi AR.

*Rheumatoid factor* (RF) ditemukan pada hampir 90% pasien, dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 80%. Faktor ini juga didapatkan pada infeksi kronik, keganasan, sindrom autoimun, inflamasi, dan 1%-4% pada individu sehat. Pasien seropositif memiliki perjalanan yang lebih agresif sementara pasien yang seronegatif cenderung mengalami artritis yang lebih ringan dengan erosi tulang yang sedikit.<sup>4</sup> Pada kasus didapatkan RF negatif, namun tidak menyingkirkan diagnosis AR.

Pengukuran reguler aktivitas penyakit menentukan terapi yang diberikan. Pengukuran meliputi penilaian bengkak/nyeri pada 28 sendi, sesuai DAS 28.<sup>11-13</sup> Pada kasus ini, pasien dengan skor 3,1, yaitu penyakit dengan aktifitas rendah walaupun sudah terdapat kontraktur pada pasien ini.

Kebanyakan penyakit jaringan ikat memiliki kesamaan epidemiologi, imunologi, dasar kelainan genetik yang serupa seperti misalnya produksi autoantibodi, petanda imunogenetik, imun kompleks, atau kelainan pada *cell mediated immunity*. Sebuah laporan kasus lain menyebutkan terjadinya beberapa penyakit jaringan ikat yang terjadi pada seorang pasien. Pada kasus tersebut didapatkan titer ANA 1280, anti-Ro positif, RF positif, anti-scl 70 positif, dan secara klinis mendukung kriteria diagnosis dari penyakit SS, lupus, AR. Beberapa studi menunjukkan pasien dengan penyakit autoimun memiliki latar belakang genetik yang sama, dengan beberapa kelainan genetik. Studi pada lokus major histokompatibilitas kompleks dan kelainan pada genetik dapat mempredisposisikan individu untuk terkena lebih dari satu penyakit autoimun. Pada kasus ini pasien memenuhi kriteria diagnosis SS dan AR. Pada studi kasus yang dilakukan terhadap 118 pasien SS didapatkan adanya koeksistensi penyakit autoimun (*overlaps syndrome*) pada lebih dari sepertiga dari pasien tersebut. Monitoring dan evaluasi berkepanjangan harus dilakukan pada pasien SS untuk kemungkinan terjadinya koeksistensi penyakit autoimun lainnya.<sup>5</sup>

Pada kasus ini diberikan terapi metotreksat 1x7,5 mg per minggu. Pemberian metotreksat dipilih sesuai dengan rekomendasi EULAR 2012 pada penatalaksanaan AR dengan aktivitas penyakit rendah, petanda prognosis yang buruk (erosi pada gambaran radiologi) dengan lamanya penyakit >6

bulan adalah monoterapi metotreksat atau dengan kombinasi *disease modifying antirheumatics drugs* (DMARD). Metotreksat menurunkan aktivasi dari sel T, menurunkan kemotaksis sel PMN, *down regulation* sitokin proinflamasi dan molekul adesi permukaan. Metotreksat juga dapat digunakan untuk mengatasi kelainan fibrosis pada kulit SS sesuai dengan rekomendasi dari EULAR.<sup>11,13,14</sup> Pada kasus ini tidak diberikan terapi untuk PAH karena obat bosentan belum tersedia di Indonesia, sedangkan sildenafil harganya relatif mahal dan pemberiannya 3 kali sehari dengan efek vasodilatasi yang memerlukan pemantauan terhadap efek sampingnya.

### Ringkasan

Telah dilaporkan kasus seorang perempuan 30 tahun dengan diagnosis SS dan AR secara konkomitan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, dan pemeriksaan penunjang. Pasien diterapi dengan metotreksat sesuai dengan rekomendasi EULAR untuk mengatasi AR dan fibrosis kulit pada SS. Prognosis pada pasien ini adalah *dubius* yang mengarah pada *malam* karena sudah jatuh pada tahap komplikasi.

### Daftar pustaka

1. Setiyohadi B. Sklerosis Sistemik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadhibrata M, Setiati S, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. h.1249-54.
2. Daud R. Artritis Reumatoid. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadhibrata M, Setiati S, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. h. 1184-92.
3. Gurman A, Muscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *ISR Med Assoc J*. 2011;13:1-7.
4. Varga J. Systemic Sclerosis. Dalam: Klippel J, Stone J, Crofford L, White P, penyunting. Primer on the Rheumatic Diseases. Edisi ke-13. New York: Springer Science Business Media, LLC; 2008. h. 351-8.
5. Radulescu D, Vicesco F, Pripon S, Constantea N. A rare case of autoimmune disease with intricate features of systemic sclerosis, polymyositis, and rheumatoid arthritis. overlap syndrome or mixed connective tissue disease?. *Acta Reum Port*. 2007;32:1-6.

6. Ho K, Raveille J. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;15(2):1-14.
7. Frits S, Pizzol V, Paizza E, Muller C. Autoantibodies coexistence in systemic sclerosis: how interpret it?. *Rev bras Reumatol.* 2012;52(6):945-55.
8. Barst R, Seibold J. Pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a primer for the rheumatologis. *Journal of the Clinical trials Consortium.* 2003;1:12-20.
9. Menon Y, Wilson W, Deboisblane B. Life threatening complications of systemic sclerosis. *Crit Care Clin.* 2002;18:819-39.
10. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19.
11. Smolen J, Landewe R, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Gaujoux C, dkk. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
12. Firth J. Rheumatoid arthritis: treating to target with disease-modifying drugs. *Br J Nurs.* 2011;20:19-25.
13. The Emerging EULAR Network. Rheumatoid Arthritis – Disease Scores and Online Calculators. Visual DAS28 Calculator [diakses 30 Maret 2013]. Diunduh dari URL: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html/>.
14. Vitiello M, Abuchar D, Santana N, Bahesa L, Kerdel F. An update on treatment of the cutaneous manifestation of systemic sclerosis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(7):34-44.