

KEGAWATDARURATAN KULIT

(VARIAN DARI NEKRO LISIS EPIDERM AL)

DR. dr. Ago Harlim, MARS., Sp.KK, FINSDV, FAADV
Bagian Ilmu Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran UKI



Nekrolisis Epidermal

Definisi : *Reaksi mukokutan akut yang mengancam kehidupan ditandai adanya detachment dan nekrosis epidermis yg luas.*

Fakta

Merupakan spektrum penyakit SJS-TEN / kondisi overlapping (keterlibatan kulit dan membran mukosa, kemiripan gambaran klinis, causative drugs, etiologi, mekanisme → persentase keterlibatan tubuh).



One of the most severe cutaneous reactions to drug therapy is toxic epidermal necrolysis (TEN) → Epidermal Necrolysis.



TEN is a rare disease that results in skin eruptions resembling **burns** and is characterized by extensive epidermal loss.



Nekrolisis Epidermal

- Kebanyakan disebabkan oleh obat.
- Insidensinya rendah 1-6 kasus / 1 juta orang tahun.
- Dapat mengenai segala usia, tertinggi dekade ke-4.
- Penyakit tertentu (AIDs, kronik) meningkatkan insidensi,
- Sedikit lebih tinggi pada kelompok wanita (60%).
- Mortalitasnya tinggi 12-25% (TEN lebih tinggi).
- SJS dan TEN → suatu varian (adanya kemiripan, causa, klinis, patogenesis dan PA).
- Ada kepekaan genetik (HLA-B1502 identik dengan Carbamazepine; HLA-B5801 dengan alopurinol → di Cina tapi di Eropa tidak).

Drugs and Recommendations in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis*

Drugs with a high risk to induce SJS/TEN

Their use should be carefully evaluated, and they should be suspected promptly.

Alopurinol

Lamotrigine

Cotrimoxazole (and other anti-infective sulfonamides and sulfasalazine)

Carbamazepine

Nevirapine

NSAIDs (salicylic acid type, eg. meloxicam)

Phenobarbital

Phenytoin

An interval of 4-28 days between beginning of drug use and onset of the adverse reaction is most suggestive of an association between the medication and SJS/TEN.

When patients are exposed to several medications with high expected benefits, the timing of administration is important to determine which one(s) must be stopped and if some may be continued or reintroduced.

The risks of various antibiotics to induce SJS/TEN are within the same order of magnitude but substantially lower than the risk of anti-infective sulfonamides.

Valproic acid does not seem to have an increased risk for SJS/TEN in contrast to other antiepileptics.

Diuretics and oral antidiabetics with sulfonamide structure do not appear to be risk factors for SJS/TEN.

Drugs with a moderate (significant but substantially lower) risk for SJS/TEN

Cephalosporins

Macrolides

Quinolones

Tetracyclines

NSAIDs (acetic acid type, eg. diclofenac)

Drugs with no increased risk for SJS/TEN

Beta-blockers

ACE inhibitors

Calcium channel blockers

Thiazide diuretics (with sulfonamide structure)

Sulfonylurea antidiabetics (with sulfonamide structure)

Insulin

NSAIDs (propionic acid type, eg. ibuprofen)



Nonmedication factor increasing risk

- a. HIV.
- b. Herpesvirus.
- c. *Mycoplasma pneumoniae*.
- d. Radiotherapy.
- e. Lupus erythematosus
- f. Collagen vascular disease.



Patogenesis

Reaksi sitotoksik terhadap keratinosit → apoptosis yang masif.

Obat

- ❑ Bahan kimia sederhana.
- ❑ Tak mampu menginduksi reaksi imunologi.
- ❑ Perli ikatan kovalen dengan meolekul BM tinggi → induksi

Metabolisme obat

- a. Fase I : Oksidasi – Reduksi – Hidrolisis.
- b. Fase II : Konjugasi dengan Glucoronyl, Sulfat, Asetil.

Metabolisme Obat



Tak Terdetokdifikasi
(molekul aktif)

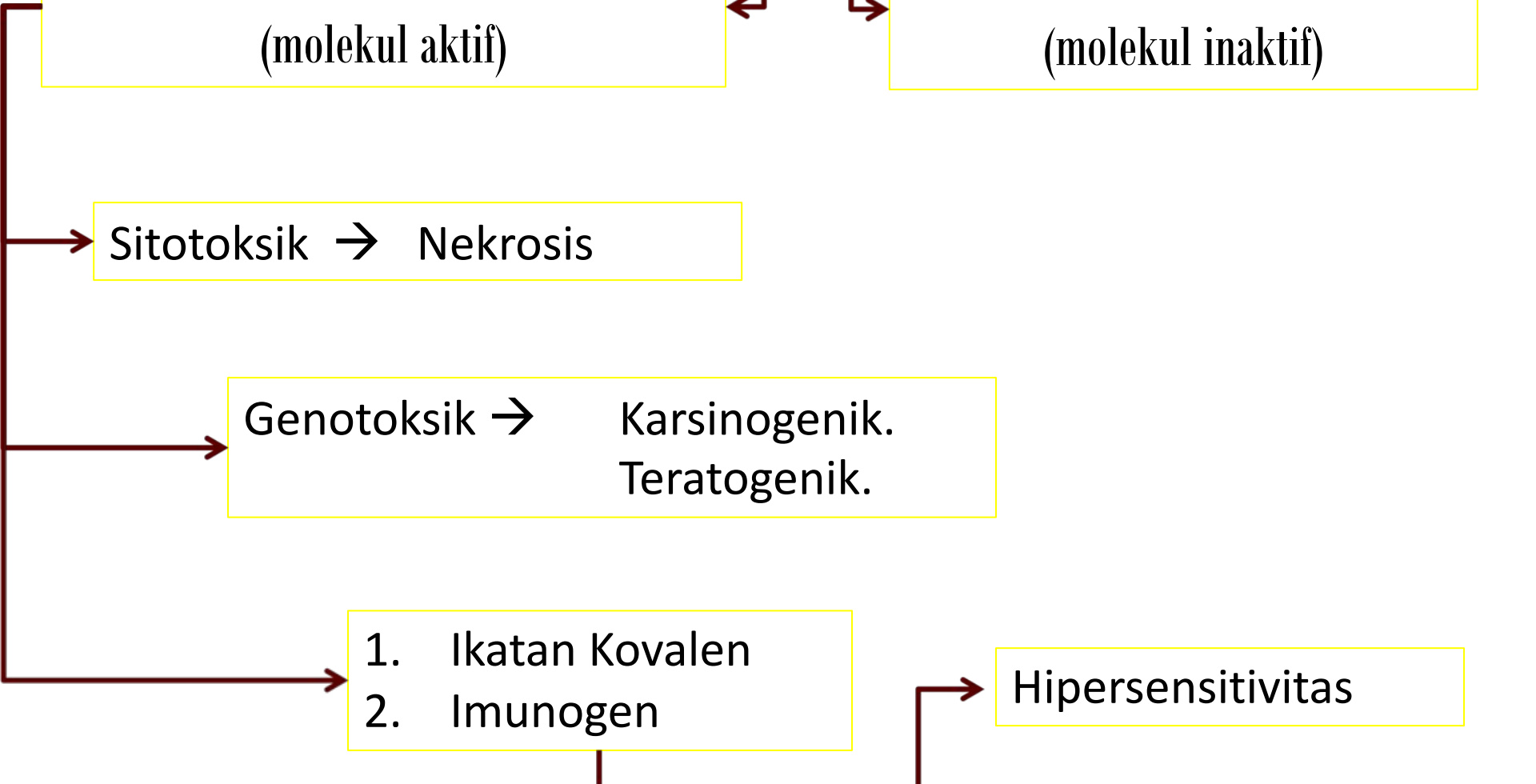
Terdetokdifikasi
(molekul inaktif)

Sitotoksik → Nekrosis

Genotoksik → Karsinogenik.
Teratogenik.

1. Ikatan Kovalen
2. Imunogen

Hipersensitivitas



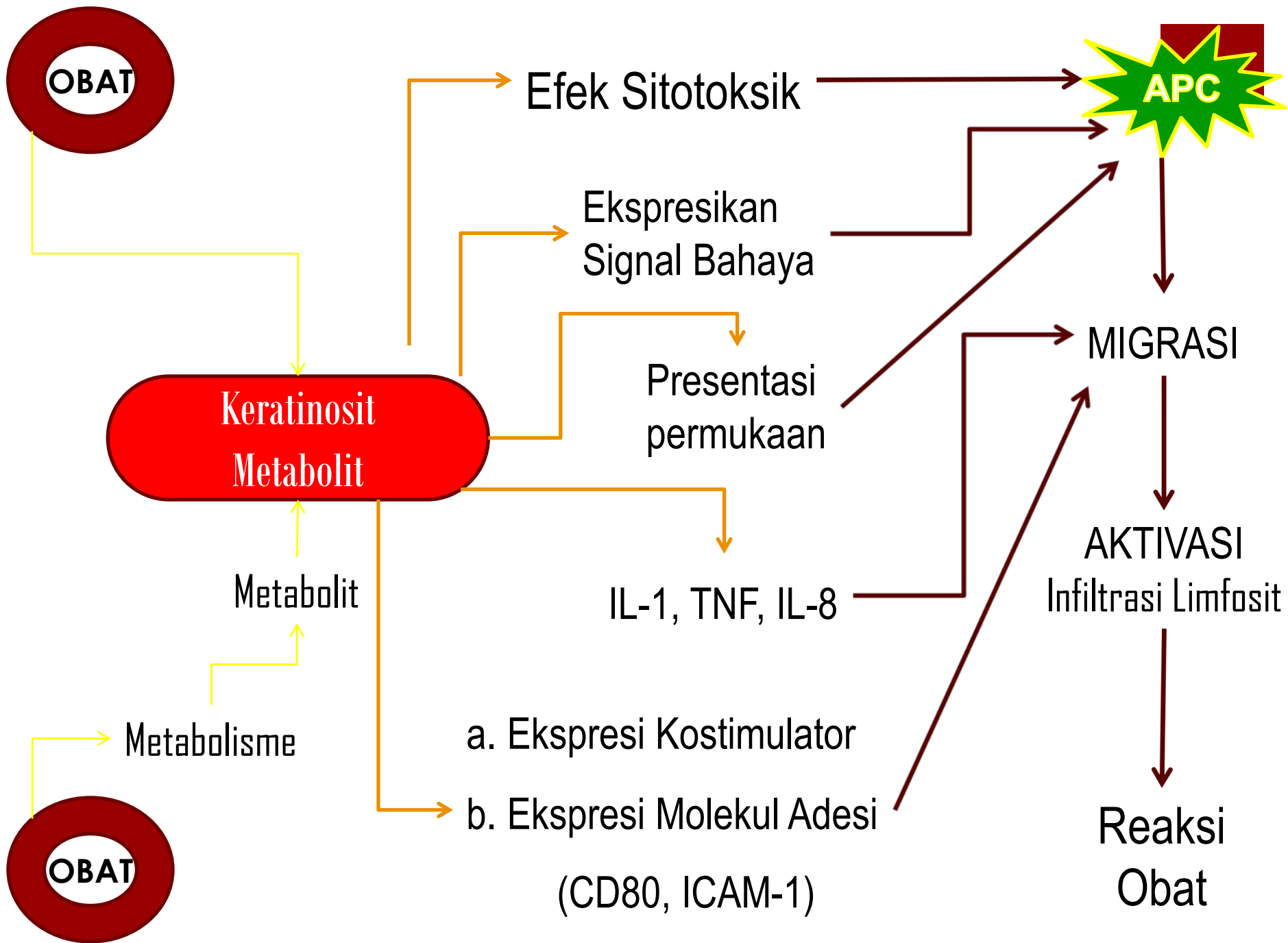




TABLE 45-8
Immunologic Drug Reactions

TYPE OF REACTION	PATHOGENESIS	EXAMPLES OF CAUSATIVE DRUG	CLINICAL PATTERNS
Type I	Immunoglobulin (Ig) E-mediated; immediate-type immunologic reactions	Penicillin, other antibiotics	Urticaria/angioedema of skin/mucosa, edema of other organs, and anaphylactic shock
Type II	Drug + cytotoxic antibodies cause lysis of cells such as platelets or leukocytes	Penicillin, sulfonamides, quinidine, isoniazid	Petechiae resulting from thrombocytopenic purpura, drug-induced pemphigus
Type III	IgG or IgM antibodies formed to drug; immune complexes deposited in small vessels activate complement and recruitment of granulocytes	Immunoglobulins, antibiotics, rituximab, infliximab	Vasculitis, urticaria, serum sickness
Type IV	Cell-mediated immune reaction; sensitized lymphocytes react with drug, liberating cytokines, which trigger cutaneous inflammatory response	Sulfamethoxazole, anti-convulsants, allopurinol	Morbilliform exanthematous reactions, fixed drug eruption, lichenoid eruptions, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Gambaran Klinis



- ❑ Simptom 4-30 hari setelah paparan.
- ❑ paparan ulang lebih cepat.
- ❑ 1-3 hari sebelumnya diawali *flu like syndrome*.
- ❑ Adanya nyeri, udem dan sensasi terbakar pada mata.
- ❑ Keterlibatan mukosa membran.
- ❑ Simptom makin memberat atau ada tanda baru yang merupakan kelanjutan lesi target (blister/kulit mengelupas)
- ❑ Diikuti dengan rekasi progresif yang cepat

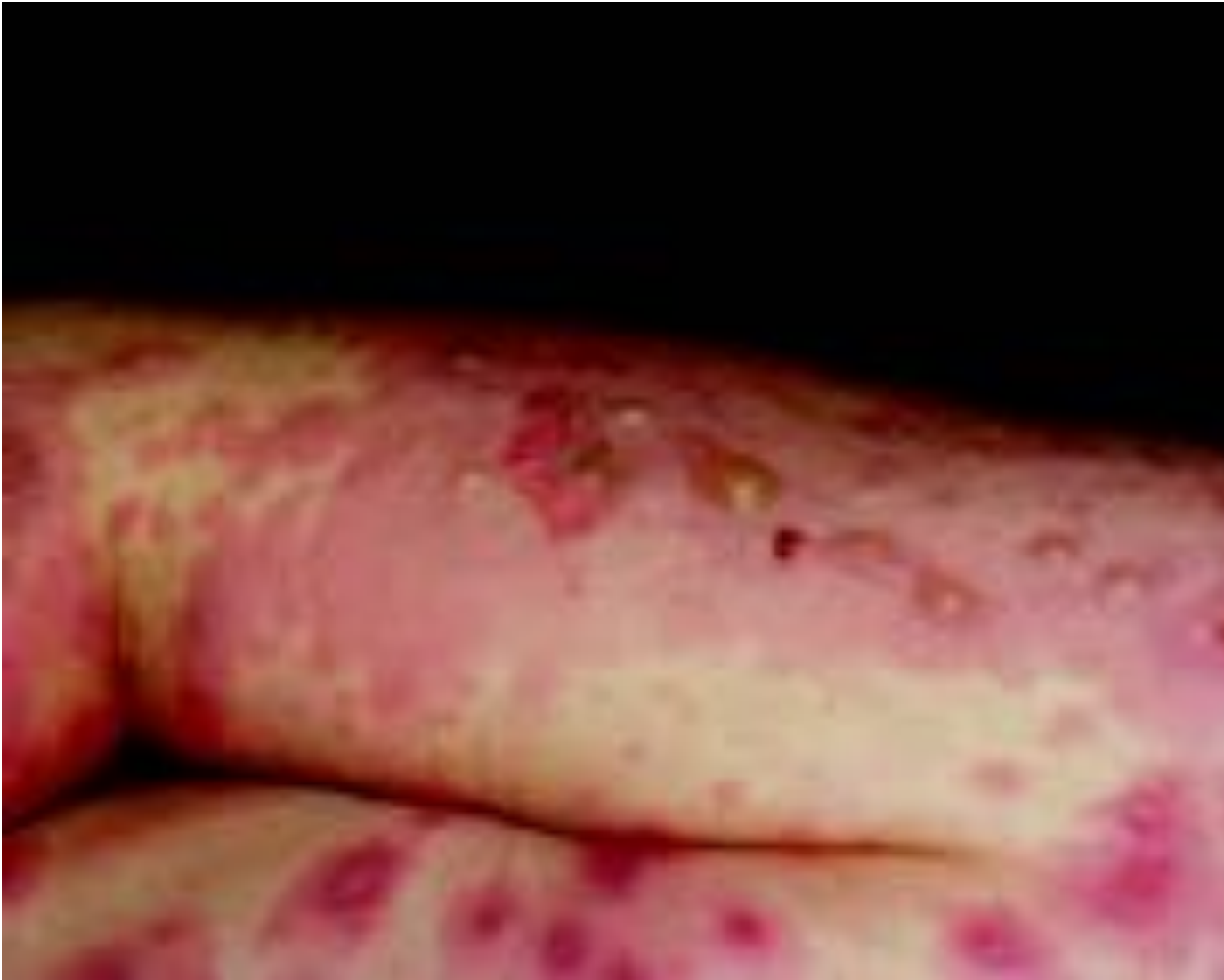
Lesi Kulit:



- ✿ Dimulai wajah, badan, dan ektremitas proksimal simetris.
- ✿ Cepat berkembang ke arah distal (dalam hitungan jam → 3 hari).
- ✿ Lesi awalnya makula eritem warna merah gelap atau purpurik multipel dengan batas tidak tegas.
- ✿ Lesi cepat konfluensi.
- ✿ Lesi target atipikal (sentral tampak kehitaman).
- ✿ Tanda Nikolsky positif.







Lesi Khas SJS: Perkembangan bula dari lesi target atipikal



Lesi Khas TEN: Pengelupasan kulit dari lesi target atipikal



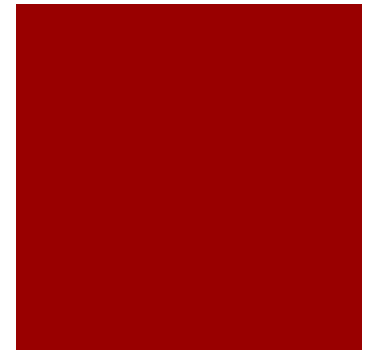
⊕ Klasifikasi Nekrolisis Epidermal:

- a. Keterlibatan BS < 10% : **Stevens-Johnson Syndrome.**
- b. Keterlibatan 10-30% : Overlapping SJS dan TEN.
- c. Keterlibatan > 30% : **TEN.**

⊕ Keterlibatan mukosa terutama 85% adalah lesi konjungtiva (hiperemis, erosi, chemosis, fotofobi, dan lakrimasi).

⊕ Keterlibatan ektrakutan hanya 25% (dispneau, hipersekresi bronkus, dan hipoksia).

TRIAS SJS



KULIT

MUKOSA

MATA





Laboratorium:

- ❑ Alkalosis dengan bikarbonat $< 20\text{nM}$ **indikator prognosis buruk.**
- ❑ Gangguan keseimbangan elektrolit (transdermal loss masif).
- ❑ Insufisiensi renal : peningkatan BUN \rightarrow **indikator buruk.**
- ❑ Hiperkatabolisme \rightarrow hambat sekresi insulin \rightarrow hiperglikemi, kadar glukosa melebihi 14 nM \rightarrow **petanda buruk.**
- ❑ Lainnya tergantung organ mana yang terlibat.



Faktor prognostik	Nilai
a. Usia > 40tahun	: 1
b. Nadi >120/mnt	: 1
c. Keganasan darah atau kanker	: 1
d. Keterlibatan BS > 10%	: 1
e. Serum Urea > 10nM	: 1
f. Serum bikarbinat < 20nM	: 1
g. Serum Glukosa > 14nM	: 1



Nilai Skor TEN Risiko Kematian

a.	0 - 1	:	3.2%
b.	2	:	12.1%
c.	3	:	35.8%
d.	4	:	58.3%
e.	> 5	:	90%

Penilaian Skor Paling Baik Pada Hari Ke-03 Hospitalisasi

Diagnosis



1. Perjalanan penyakit Akut
2. Terjadi setelah penggunaan obat berisiko +/-
3. Keadaan umum lemah, suhu tinggi, kesadaran menurun
4. Mukosa erosi, krusta
5. Kulit: merah-kehitaman, mudah mengelupas
→ nekrolisis
6. Tanda Nikolsky + (nekrolisis)
7. Keterlibatan organ ekstrakutan.



HOW TO DIFFERENTIATE WITH S4

SJS should have 1 of the 3 following criteria

1. Mucosal erosion.
2. Target lesion.
3. Skin biopsy feature.

Patologi



- ✚ Idealnya dilakukan PA rutin imunofluorosensi.
- ✚ Apoptosis keratinosit suprabasal → keseluruhan epidemis terlepas dan subepidermis *detachment*.
- ✚ Adanya sel sitotoksik CD8⁺ → respon imun sitotoksik.

Komplikasi

- ❖ Sepsis
- ❖ Okular (fibrosis, entropion, trikiasis, simbleferon).
- ❖ Hipo/hiperpigmentasi kadang adanya skar hipertrofi.

Perjalanan penyakit:



Detachment epidermal berlangsung 5-7 hari masuk dengan kondisi tetap bersamaan dengan adanya reepitelisasi beberapa hari - minggu. Pada saat inilah komplikasi sepsis perlu diantisipasi.

Terapi:

Hentikan obat yang dicurigai → Rawat di RS yang tepat.
Simtomatik: Kontrol cairan dan elektrolit, perawatan luka.
Spesifik : antiinflamasi dan immunosupresi. Kortikosteroid tidak direkomendasikan sebagai protap terapi.

Pemfigus Vulgaris

■ Varian:

1. Pemfigus Eritematosus
2. Pemfigus Foleaseus
3. Pemfigus Vegetans

Etiologi: Autoimun, terdapat Ig pada stratum spinosum -> AKANTOLISIS

Predileksi: muncul di selaput lendir dan mulut, meluas ke wajah, kulit kepala, sampai ke seluruh tubuh.



Bulla

Intra epidermal
(AKANTOLISIS)
Pemfigus

P. Vulgaris

P. Folieus

P. eritematosus

P. Vegetans

Nikolsky (+)

Sub epidermal
(non akantolisis)

Pemfigoid Bulosa

Dermatitis Herpetiformis

Nikolsky (-)

- Predileksi: muncul di selaput lendir dan mulut, meluas ke wajah, kulit kepala, sampai ke seluruh tubuh



Pemfigus Vulgaris

Gejala klinis

Kulit & Mukosa

- Bulla kendor
- Nikolsky sign +
- Erosi
- Krusta



Pemfigus Vulgaris



Pemfigus Vulgaris



Pemfigus Vulgaris



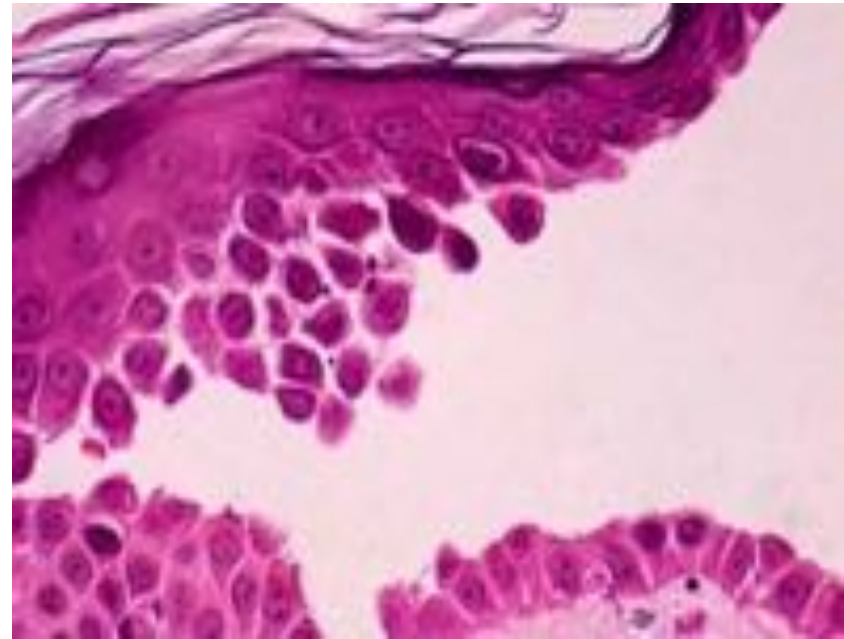
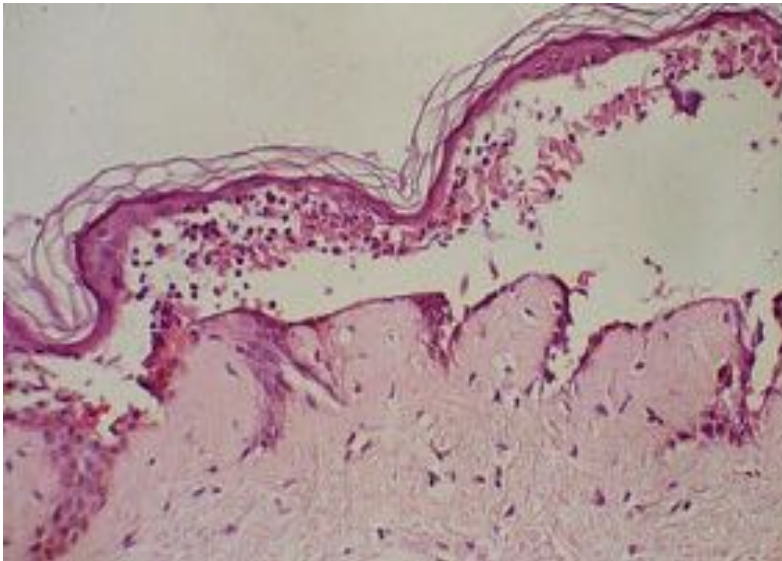
Histopatologi

- Sel Akantolisis : lepasnya ikatan interseluler pada stratum spinosum
- Bula : Supra basal & Intra epidermal
- Tzanck (++)

Pemfigus Vulgaris



Histopatologi



Acantholytic blister
e.g. pemphigus vulgaris

Acantholysis: loss of spinous intercellular connections with cell separation; loss of desmosomes and hemidesmosomes; retention of basal cells by the anchoring fibrils



Pemfigus Vulgaris



Penatalaksanaan

- Kortikosteroid dosis tinggi

Prednison : 60 – 160 mg

- Antibiotika
- Kompres
- MRS bila lesi luas
- Alternatif : sitostatika

Pemfigoid Bulosa

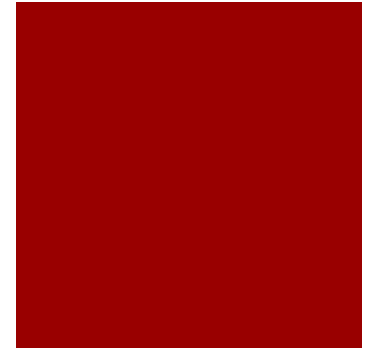
- Penyakit autoimun
- Terdapat antigen & autoantibodi pada membrana basalis
- Terutama pada orangtua >60 th

Klinis : Bula tegang diatas kulit normal

Nikolsky sign negatif

Lesi kulit < Pemfigus vulgaris

Lesi mukosa : jarang, Tzanck tes (-)



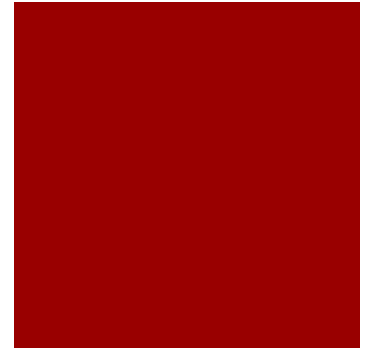
Pemfigoid Bulosa





Pemfigoid Bulosa

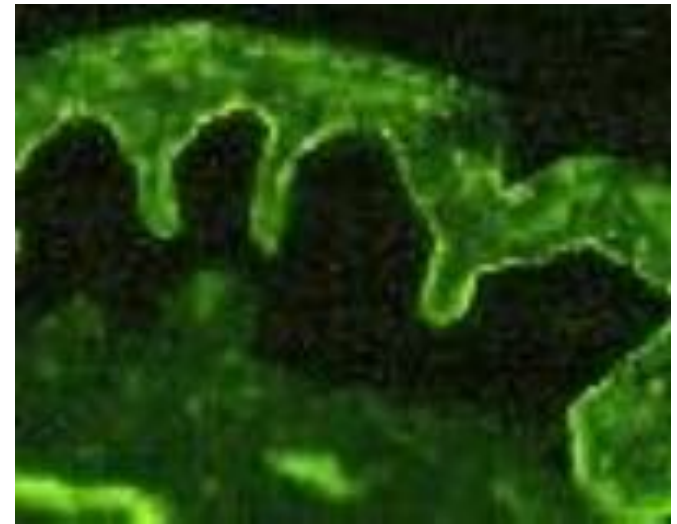
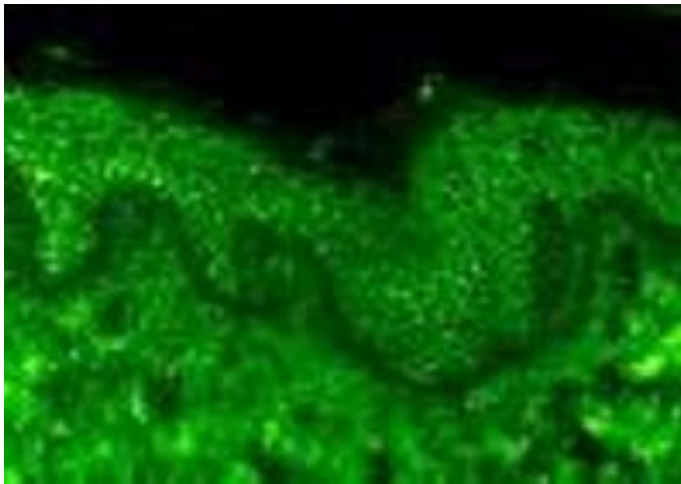
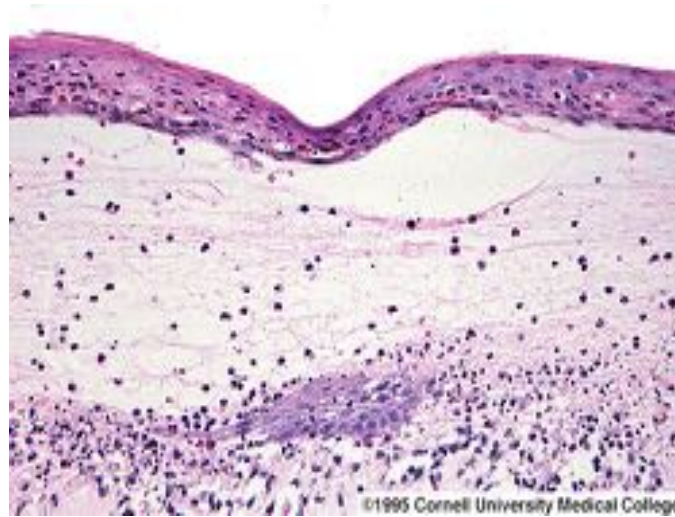
Pemfigoid Bulosa



Histopatologi

- Sel akantolisis negatif
- Bula sub epidermal (membrana basalis)

Pemfigoid Bulosa





Pemfigoid Bulosa

Penatalaksanaan

- Kortikosteroid dosis sedang
Prednison : 40 – 60 mg
- Antibiotika
- Kompres



Selesai