

STUDI KASUS

Herpes associated erythema multiforme, drug-induced erythema multiforme atau oral erythema multiforme?

Agam Ferry^{*✉}, Tenny Setiani Dewi*

*Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*JI H. Enur No. 20B Cibabat, Cimahi Utara, Jawa Barat, Indonesia; ✉ koresponden: agam14001@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Diagnosis *erythema multiforme* (EM) diklasifikasikan menjadi tipe mayor dan minor. *Erythema multiforme* dapat dipicu oleh obat (*drug-induced erythema multiforme*/DIEM) atau infeksi virus *herpes simplex* (*herpes associated erythema multiforme*/HAEM), dengan dua gambaran utama: lesi target tipikal atau atipikal pada kulit dan nekrosis sel satelit atau epitelium yang luas. *Oral erythema multiforme* (OEM) dimasukkan dalam klasifikasi diagnosis EM kategori ketiga selain tipe mayor dan minor dengan gambaran klinis berupa ulserasi pada bibir dan mukosa intraoral khas EM, tanpa disertai lesi target di kulit. Studi kasus ini bertujuan membahas kemungkinan HAEM, DIEM dan OEM sebagai diagnosa terhadap lesi bibir khas EM. Seorang wanita, 14 tahun, datang ke Poli Ilmu Penyakit Mulut Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Hasan Sadikin Bandung setelah sebelumnya dirujuk dari bagian Bedah Mulut dengan diagnosa suspek EM. Pada pemeriksaan ekstraoral terlihat lesi krusta berwarna coklat kehitaman pada bibir atas dan bawah, yang diakui pasien muncul setelah mengonsumsi obat untuk penyakit kulit yang dideritanya dan mengganggu aktivitas bicara serta makan. Pasien diterapi menggunakan salep steroid racikan selama 1 minggu disertai instruksi untuk menghentikan pemakaian obat untuk penyakit kulitnya. Pasien memperlihatkan perbaikan yang signifikan pada kunjungan kontrol 1 minggu. Diagnosis suspek DIEM dan suspek lesi oral terkait hipersensitivitas ditegakkan pada pasien ini berdasarkan pertimbangan adanya pengaruh medikasi untuk pengobatan kelainan kulit yang dideritanya. Hasil pemeriksaan IgE negatif dan IgG anti HSV-1 yang reaktif serta hasil observasi pada kunjungan kontrol lebih lanjut, juga mengarahkan penegakkan diagnosa HAEM dan OEM. Penting mendiagnosa EM dengan baik, agar mampu melakukan tatalaksana dini yang tepat, untuk mendapatkan prognosis yang baik.

Kata kunci: diagnosa; *erythema multiforme*; hipersensitivitas; oral

ABSTRACT: *Herpes associated erythema multiforme, drug-induced erythema multiforme or oral erythema multiforme?* The diagnosis of *erythema multiforme* (EM) is classified into major and minor types. EM can be triggered by drugs (*drug-induced erythema multiforme* / DIEM) or *herpes simplex virus* infection (*herpes associated erythema multiforme* / HAEM), with two main features: typical or atypical target lesions on the skin and extensive necrosis of satellite cells or extensive epithelium. *Oral erythema multiforme* (OEM) is included in the classification of the third category of EM diagnosis in addition to the major and minor types with clinical features of ulceration of the lips and the typical intraoral mucosa of EM, without any targeted lesions on the skin. This case study aims to discuss the possibility of HAEM, DIEM, and OEM as diagnoses of EM's typical lip lesions. A woman, 14 years old, came to Dr. Hasan Sadikin Central General Hospital in Mouth Disease Oral Polyclinic after being referred from the Oral Surgery Polyclinic with a diagnosis of suspected EM. On extraoral examination, blackish-brown crust lesions were seen on the upper and lower lip, which the patient admitted appeared after taking medication for his skin disease and interfered with speech and eating activities. The patient was treated using a steroid ointment for one week with instructions to stop using the drug for his skin disease. Patients showed significant improvement at a 1-week control visit. Diagnosis of suspected DIEM and suspected oral lesions related to hypersensitivity was established in these patients, based on the consideration of medication influence for the treatment of skin disorders suffered. The results of negative IgE and IgG anti-HSV-1 tests were reactive as well as observations at further control visits, also directing the diagnosis of HAEM and OEM. It is important to diagnose EM well in order to be able to carry out appropriate early management, to get a good prognosis.

Keywords: diagnosis; *erythema multiforme*; hypersensitivity; oral

PENDAHULUAN

Reaksi merugikan (*adverse reaction*) yang muncul terhadap pemberian obat secara sistemik memiliki manifestasi klinis yang beragam, seperti *erythema multiforme*, sindrom Steven Johnson, stomatitis anafilaktik, *intraoral fixed drug eruptions*, *lichenoid drug reactions*, dan *pemphigoid-like drug reactions*.¹ *Erythema multiforme* (EM) memiliki gambaran klinis yang khas: lesi target tipikal atau atipikal pada kulit dan nekrosis sel satelit atau epitelium yang luas. Berdasarkan derajat keparahan lesi dan jumlah mukosa yang terlibat, EM diklasifikasikan lagi menjadi EM tipe minor dan EM tipe mayor. *Erythema multiforme* tipe minor memperlihatkan lesi target kulit tipikal dan adanya ulserasi pada satu lokasi atau tanpa keterlibatan mukosa oral. *Erythema multiforme* tipe mayor memperlihatkan lesi target kulit tipikal dan adanya ulserasi pada beberapa lokasi di mukosa oral. *Erythema multiforme* dapat dipicu oleh obat atau infeksi virus *herpes simplex* (*herpes associated erythema multiforme/HAEM*) atau reaksi merugikan (*adverse reaction*) dari obat (*drug-induced erythema multiforme/DIEM*).^{2,3}

Beberapa peneliti melaporkan kasus berupa ulserasi pada mukosa oral dan lesi bibir tipikal EM tanpa manifestasi lesi kulit, yang selanjutnya diklasifikasikan dalam kategori baru yang dikenal dengan *Erythema multiforme oral (oral erythema multiforme/OEM)*.⁴ *Oral erythema multiforme* dimasukkan dalam klasifikasi diagnosis EM kategori ketiga selain tipe mayor dan minor dengan gambaran klinis berupa ulserasi pada bibir dan mukosa intraoral khas EM, tanpa disertai lesi target di kulit.⁵

Meskipun serangan primer OEM terbatas hanya pada mukosa oral, serangan lanjutannya dapat menyebabkan kondisi EM yang lebih parah dengan keterlibatan kulit, karena itu penting untuk dapat mengidentifikasi dan membedakan secara dini dari kelainan ulseratif rongga mulut lainnya serta melakukan tatalaksana dan *follow-up* yang tepat.^{6,7} Studi kasus ini bertujuan membahas kemungkinan HAEM, DIEM dan OEM sebagai diagnosa terhadap lesi bibir khas EM, untuk meningkatkan kemampuan diagnosa dini dan penentuan rencana perawatan yang tepat.



Gambar 1. Kondisi klinis ekstraoral pasien. Terdapat lesi pada bibir atas dan bawah.

METODE

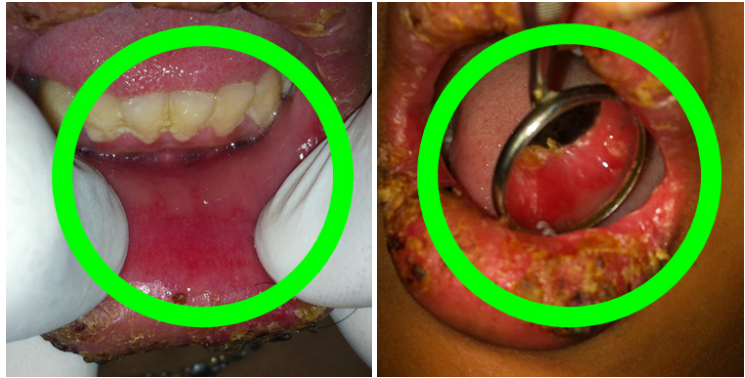
Seorang wanita, pelajar berusia 14 tahun datang ke Poli Ilmu Penyakit Mulut Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Hasan Sadikin Bandung, diantar oleh ibunya, dengan keluhan keropeng di bibir atas dan bawah sejak lebih kurang 2 minggu yang lalu, disertai rasa sakit bila dipakai makan dan bicara. Sekitar 1 minggu yang lalu terdapat riwayat berobat ke dokter umum di salah satu RS swasta di Bandung, karena keluhan penyakit di kulitnya. Kemudian diberi salep kulit dan pil yang diminum tetapi tidak ada perbaikan. Riwayat demam dan alergi disangkal pasien.

Pemeriksaan umum menunjukkan tanda-tanda vital, kesadaran dan kondisi umum pasien cukup baik, namun cenderung diam karena kesulitan membuka mulut secara baik. Pemeriksaan ekstraoral, tidak ada kelainan pada kelenjar limfe submandibula, sublingual dan servikal. Bibir atas dan bawah terdapat pembengkakan disertai krusta serosanguis multipel, berwarna kuning kehitaman, bentuk ireguler, terasa sakit dan cenderung berdarah spontan (*tend to bleed*) (Gambar 1). Pemeriksaan intraoral tidak dapat dilakukan dengan baik karena kesulitan membuka mulut yang dialami pasien.

Diagnosa kerja yang ditegakkan pada kasus ini adalah *drug induced erythema multiforme* (DIEM), dengan diagnosis banding susp/ *drug-induced lesion*. Penatalaksanaan dari bagian Ilmu Penyakit Mulut meliputi tatalaksana farmakologis dan nonfarmakologis. Penatalaksanaan farmakologis meliputi instruksi untuk kompres



Gambar 2. Lesi pada bibir atas dan bawah mengalami perbaikan.



Gambar 3. (A) Ulser multiipel pada mukosa labial bibir bawah, (B) Erosif pada mukosa bukal kiri.



Gambar 4. Lesi pada bibir atas dan bawah mengalami perbaikan.

lesi bibir menggunakan kasa yang dibasahi NaCl 0,9% selama 1-2 menit, pemberian salep racikan deksametason dan vitamin B₁₂. Tatalaksana nonfarmakologis meliputi pemberian *oral hygiene instruction* (OHI) untuk menjaga kondisi kebersihan mulutnya juga informasi mengenai kemungkinan penyakit yang diderita serta penggunaan obat yang diberikan. Pasien dirujuk untuk pemeriksaan hematologi hitung darah lengkap 8 parameter, dan imunoserologi IgE total.

Pada kontrol pertama, 7 hari setelah kunjungan pertama keluhan pasien berkurang, lesi bibir mengalami perbaikan kondisi, seperti terlihat pada Gambar 2. Pasien juga telah dapat membuka mulutnya dengan lebih baik. Pemeriksaan intraoral memperlihatkan lesi ulser *multiple* pada mukosa labial bawah regio 32-42, daerah erosif pada mukosa bukal kiri dan kanan, seperti terlihat pada Gambar 2 dan 3.

Pemeriksaan IgE total menunjukkan nilai normal 146,9. Hasil pemeriksaan hematoserologi ini

dan pemeriksaan klinis memunculkan penegakan diagnosis kerja susp/ HAEM. Namun pasien menolak untuk dilakukan pengambilan darah lagi untuk pemeriksaan IgG anti HSV 1. Perawatan yang diberikan berupa OHI, komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) mengenai cara merawat kebersihan rongga mulut dan penjelasan tentang penggunaan obat dan informasi mengenai penyakit HAEM, menghentikan salep bibir racikan deksametason, melanjutkan kompres NaCl 0,9% dan terapi vitamin B12, pemberian antibiotik sefadroksil dan merencanakan kontrol 1 minggu kemudian.

Pada kontrol ke-3, 14 hari setelah kunjungan pertama, lesi ekstraoral dan intraoral mengalami penyembuhan. Lesi di bibir semakin berkurang, keluhan sakit akibat lesi di mukosa labial dan bukal berkurang karena lesi-lesi mengalami perbaikan seperti terlihat pada Gambar 4. Terapi yang diberikan meliputi menghentikan pemberian antibiotik sefadroksil, melanjutkan kembali terapi salep bibir racikan deksametason, melanjutkan kompres NaCl 0,9% dan terapi vitamin B12, dan merencanakan kontrol 1 minggu kemudian.

Pasien tidak datang untuk kunjungan kontrol ke-4 karena dirawat akibat kelainan paru, namun konfirmasi ke keluarga pasien memastikan lesi di bibir tidak mengalami kekambuhan lagi hingga saat ini.

PEMBAHASAN

Pada laporan ini membahas kasus pada seorang anak perempuan berusia 14 tahun dengan keluhan

keropeng di bibir atas dan bawah sejak kurang lebih 2 minggu yang terasa sakit saat bicara. Kondisi ini baru pertama kali dialami oleh pasien. Pasien memiliki riwayat terapi untuk penyakit kulit kurang lebih 2 minggu yang lalu. Riwayat konsumsi obat untuk pengobatan kelainan kulit dan munculnya krusta pada bibir beberapa hari setelahnya mengarahkan kepada diagnosis DIEM.

Hasil pemeriksaan imunoserologi pada kunjungan kontrol 7 hari memperlihatkan nilai IgE dalam batas normal. Selain itu, muncul lesi *multiple* ulser pada mukosa labial bawah dan lesi erosif pada mukosa bukal kiri dan kanan. Gambaran klinis dan hasil pemeriksaan penunjang mengarahkan penegakan diagnosa HAEM. Pasien menolak dirujuk untuk pemeriksaan imunoserologi IgG anti HSV-1. Pada kunjungan kontrol 14 hari setelah kunjungan awal, terlihat lesi ekstraoral dan intraoral mengalami perbaikan dan pasien tidak mengeluhkan sakit saat menelan dan bicara.

Erythema multiforme merupakan kelainan inflamatoris yang memperlihatkan manifestasi klinis pada kulit, mukosa ataupun keduanya.⁸ *Erythema multiforme* umumnya disebabkan oleh virus *herpes simplex* (*herpes associated erythema multiforme/HAEM*) dan jarang, namun dapat disebabkan karena reaksi terhadap obat-obatan (*drug-induced erythema multiforme/DIEM*). Pada kasus ini diagnosis kerja DIEM ditegakkan pertama kali, sebab diduga terdapat hubungan antara krusta pada bibir dengan riwayat pengobatan, karena setelah penghentian obat dari dokter kulit dan kelamin terlihat perbaikan lesi pada bibir. Hal tersebut juga mengeksklusi kemungkinan diagnosa penyakit autoimun vesikobulosa. Obat-obatan yang dapat memicu EM diantaranya adalah *long acting sulfa drugs* terutama *sulphonamides*, *co-trimoxazole*, *phenytoin*, *carbamazepine* dan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* seperti diklofenak, ibuprofen, dan salisilat.

Pemeriksaan pada kontrol 7 hari memperlihatkan lesi bibir mengalami perbaikan. Namun, pasien mengeluhkan ulser *multiple* pada mukosa labial bawah, serta mukosa bukal kiri dan kanan yang erosif. Kondisi klinis yang nampak

disertai hasil pemeriksaan IgE dengan nilai normal, menghilangkan kemungkinan DIEM sebagai diagnosa kerja dan memunculkan diagnosa kerja baru yaitu HAEM. Untuk mendukung penegakkan diagnosa tersebut, pasien dirujuk untuk melakukan pemeriksaan imunoserologi IgG anti HSV-1. Terapi yang diberikan adalah menghentikan penggunaan salep racikan deksametason, melanjutkan kompres NaCl 0,9% dengan tujuan melembabkan bibir dan juga melanjutkan terapi vitamin B₁₂ serta memberikan terapi antibiotik sefadroksil selama 7 hari.

Nilai IgG anti HSV-1 tidak didapatkan sebagai penunjang diagnosa HAEM, saat pasien datang untuk kontrol 14 hari dari kunjungan pertama, karena pasien menolak melakukan pemeriksaan imunoserologi tersebut. Namun karena lesi rongga mulut telah mengalami perbaikan tanpa pemberian antivirus, diagnosa kerja HAEM dipertimbangkan sebagai diagnosis banding, sedangkan diagnosis kerja diduga sebagai OEM. *Oral erythema multiforme* dipertimbangkan sebagai diagnosis karena manifestasi klinis khas EM pada pasien hanya muncul di mukosa oral tanpa adanya lesi tipikal di kulit. Hal ini sesuai dengan definisi OEM sebagai penyakit EM dengan manifestasi mukosa tanpa disertai lesi kulit (kutan).

Terapi untuk EM berdasarkan atas berat ringannya gambaran klinis. Kondisi ringan biasanya akan sembuh dalam 2-6 minggu. Perlindungan terhadap lesi, topikal analgesik dan anastesi untuk kontrol rasa sakit dan makanan cair sangat dianjurkan dalam kondisi ini. Bagi kasus berat, pengelolaan intensif dengan cairan intravena bisa diberikan oral antihistamin dan topikal steroid. Sistemik kortikosteroid dapat diberikan dan sukses pada beberapa kasus pasien, tetapi dasar pemberian obat ini untuk EM masih terbatas.⁹

Pada pasien ini diberikan kortikosteroid dan antihistamin topikal dalam bentuk salep racikan deksametason. Pasien juga diberikan multivitamin B₁₂ dan asam folat. Asam folat atau vitamin B₉ mempunyai fungsi membantu tubuh dalam proses metabolisme protein dan pembentukan sel darah merah, yang berfungsi membawa oksigen

untuk diedarkan keseluruh tubuh. Vitamin B₁₂ bersama-sama asam folat membentuk senyawa *S-adenosylmethionine* (SAME) yang terlibat dalam fungsi kekebalan tubuh, vitamin B₁₂ juga berfungsi menjaga dan meningkatkan energi serta membantu mengatur pembentukan sel darah merah. Sehingga dengan pemberian vitamin B₁₂ dan asam folat diharapkan dapat mempercepat penyembuhan lesi.

KESIMPULAN

Oral EM adalah varian EM yang jarang ditemukan dan dibahas. Meskipun awalnya serangan primer OEM hanya melibatkan mukosa oral, namun serangan lanjutannya dapat mengakibatkan keterlibatan lesi kulit yang parah dan kemungkinan berkembang menjadi EM tipe minor, tipe mayor hingga SJS atau TEN. Penting untuk dapat membedakan OEM dari diagnosis banding lain seperti HAEM dan DIEM sehingga mampu melakukan tatalaksana segera dan *follow-up* yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Oral and maxillofacial pathology, 3rd ed. Saunders; 2009.
2. Joseph TI, Vargheese G, George D, Sathyan P. Drug induced oral erythema multiforme: a rare and less recognized variant of erythema multiforme. J Oral Maxillofac Pathol. 2012; 16(1): 145-148.
3. A Simbli M. Erythema Multiforme: challenging diagnosis for internist. J Clin Case Reports. 2013; 3(7).
4. Ayangco L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme. Dermatol Clin. 2003; 21(1): 195-205.
5. Burnett JW, Laing JM, Aurelian L. Acute skin eruptions that are positive for herpes simplex virus DNA polymerase in patients with stem cell transplantation: a new manifestation within the erythema multiforme reactive dermatoses. Arch Dermatol. 2008; 144(7): 902-907.
6. Kennett S. Erythema multiforme affecting the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1968; 25(3): 366-373.
7. Bean SF, Quezada RK. Recurrent oral erythema multiforme: clinical experience with 11 patients. JAMA. 1983; 249(20): 2810-2812.
8. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008; 46(2): 90-95.
9. Bajaj P, Sabharwal R, Mohammed RP, Garg D, Kapoor C, Bajaj Professor P. Erythema multiforme classification and immunopathogenesis. J Adv Med Dent Scie. 2013; 1(2): 40-47.