

RETICULATE FIXED DRUG ERUPTION YANG DISEBABKAN OBAT KEMOTERAPI: SEBUAH VARIAN BARU

Prima Meidiyanti, Sunardi Radiono, Arief Budiyanto

*Departemen Dermatologi dan Venerologi,
FK Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada,
RSUP Dr.Sardjito, Yogyakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Berbagai efek samping akibat obat kemoterapi telah banyak dilaporkan termasuk salah satunya fixed drug eruption (FDE). Manifestasi klinis FDE sangat khas berupa bercak eritem, soliter, berbentuk bulat atau oval, berbatas tegas yang muncul berulang pada tempat yang sama setelah pajanan obat yang sama dan diikuti perbaikan hiperpigmentasi. Terdapat berbagai varian FDE, namun varian yang berbentuk retikular belum pernah dilaporkan di Indonesia. Makalah ini melaporkan seorang laki-laki usia 62 tahun, penderita non small cell lung carcinoma yang dikonsulkan ke bagian Dermatovenereologi RSUP dr.Sardjito Yogyakarta dengan keluhan bercak kehitaman berbentuk jaring di dada setelah mendapat kemoterapi paclitaxel-cisplatin dan cisplatin-gemcitabine. Bercak semakin menghitam setelah kemoterapi berikutnya. Pemeriksaan fisik tampak bercak hiperpigmentasi berbentuk retikular pada dada. Pemeriksaan histopatologis kulit, pada epidermis tampak ortokeratosis tipe basket-weave disertai degenerasi vakuola sel basal, pada dermis tampak dropping pigmen melanin merata yang sesuai untuk FDE. Obat kemoterapi penyebab FDE berbentuk retikular ini belum dapat ditentukan karena tes provokasi topikal ataupun provokasi oral belum dapat dilakukan.

Kata kunci: reticulate fixed drug eruption, kemoterapi

RETICULATE FIXED DRUG ERUPTION CAUSED BY CHEMOTHERAPY AGENT: A NEW VARIANT

ABSTRACT

Various side effects due to chemotherapy agent have been widely reported including Fixed Drug Eruption (FDE). The clinical manifestations of FDE are typically defined as erythematous, solitary, round or oval patches that appear repeatedly in the same place after the same drug exposure and followed by hyperpigmentation resolution. There are various variants of FDE, but reticulatevariant have never been reported. This paper reports a 62-year-old male suffering from a non-small cell lung carcinoma who was consulted to the Dermatovenereology Department of Sardjito with complaints blackspot in the nets form on chest after receiving chemotherapy agent paclitaxel-cisplatin and cisplatin-gemcitabine. The spots become increasingly black after the next chemotherapy. Dermatology examination showson the chestappears reticular shaped hyperpigmentation patch. Histopathological examination in the epidermis shows basket-weave orthokeratosis with degeneration of basal cell vacuole and in the dermis appears dropping melanin pigment distributed evenly that suitable for FDE. The cause of reticulate-FDE chemotherapy agents cannot be determined because topical or oral provocation cannot be done.

Korespondensi:

Jl. Farmako Sekip, Gedung
Radiopoetra Lt.3,
Yogyakarta 55281
Telp/fax: 0274-560700
Email: primameidiyanti@gmail.com

Keywords: reticulate fixed drug eruption, chemotherapy

PENDAHULUAN

Fixed drug eruption (FDE) merupakan salah satu bentuk manifestasi erupsi obat, berasal dari kata “*fixed*” yang berarti lesi kulit tetap di tempat yang sama. Beberapa obat kemoterapi dilaporkan dapat menyebabkan FDE. Manifestasi klinis FDE khas berupa bercak eritematosa, soliter, berbentuk bulat atau oval, berbatas tegas, yang muncul berulang di tempat yang sama setelah pajanan obat yang sama dan diikuti resolusi hiperpigmentasi. Terdapat berbagai varian *fixed drug eruption*, yang paling umum ditemui yaitu *pigmenting FDE*.¹⁻⁴ Varian FDE yang berbentuk retikular belum pernah dilaporkan di Indonesia.^{1,2}

Prevalensi FDE di Amerika Serikat dilaporkan sebanyak 2-5% pada pasien rawat jalan dan lebih dari 1% pada pasien rawat inap. Beberapa studi melaporkan FDE berada di urutan kedua atau ketiga dibandingkan dengan erupsi obat lainnya.² Berdasarkan data rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Sardjito, terdapat 27 pasien baru dengan diagnosis erupsi kulit lokal yang disebabkan oleh obat selama tahun 2017.

Makalah ini melaporkan satu kasus FDE berbentuk retikular pada seorang pasien *non-small cell lung carcinoma* yang menggunakan kombinasi obat kemoterapi.

KASUS

Seorang laki-laki berusia 62 tahun, menderita *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC). Pasien telah menjalani kemoterapi sebanyak 8 kali dengan menggunakan terapi lini pertama, yaitu *paclitaxel* dosis 175 mg/m², *cisplatin* dosis 60 mg/m² sebanyak 4 kali dengan interval 3 minggu. Saat ini menggunakan terapi lini kedua, yaitu *cisplatin* dosis 60 mg/m², *gemcitabine* 1250 mg/m² seri IIA dan IIB dengan interval 3 minggu. Pasien dikonsulkan dari Bagian Penyakit Dalam dengan keluhan bercak kehitaman yang berbentuk jaring di dada. Tiga jam setelah penggunaan kemoterapi lini pertama siklus ketiga, pasien mengeluh

muncul bercak merah di dada kanan. Dalam beberapa hari kemudian menjadi bercak kehitaman berbentuk jaring. Bercak kehitaman menjadi semakin menghitam, kemudian meluas ke hampir seluruh dada setelah pemberian kemoterapi berikutnya. Pasien merasakan gatal ringan, sedikit terbakar, namun tidak merasa nyeri pada kulit. Pada saat berobat ke rumah sakit, bercak kehitaman di dada menetap. Keluhan serupa sebelumnya, alergi obat, dan pemberian obat oles disangkal. Pasien sering menggunakan *hair dryer* sejak dua bulan yang diarahkan ke dadanya karena sering merasa kedinginan.

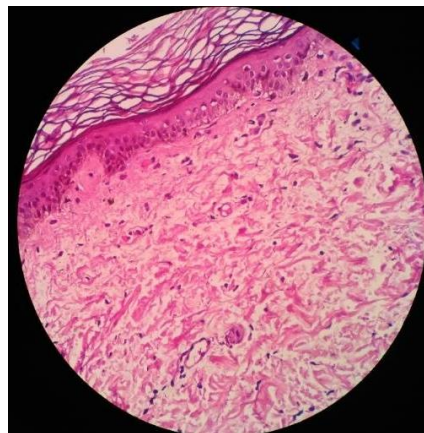
Pemeriksaan fisik menunjukkan keadaan umum sedang, kesadaran *compos mentis* dan tanda vital dalam batas normal. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan fisis dermatologi di dada tampak makula hiperpigmentasi berbentuk retikular berukuran 30x30 cm. Diagnosis banding yang diajukan adalah *Fixed drug eruption* oleh karena obat kemoterapi *cisplatin* atau *paclitaxel*, metastasis kutan dari NSCLC, dan *erythema ab igne*.

Pemeriksaan histopatologis dari biopsi kulit dada kanan menunjukkan epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave*, atrofi epidermis, *rete ridge* mendatar dengan vakuolisasi sel basal. Pada kesan awal didapatkan celah di sub-epidermis. Pada dermis tampak *dropping* melanin, pembuluh darah kapiler di dermis ditemukan sedikit limfosit perivaskular. Tidak didapati obstruksi pembuluh darah. Tidak ditemukan tanda keganasan. Berdasarkan gambaran histopatologis disimpulkan sesuai dengan *Fixed drug eruption*.

Diagnosis kerja pada kasus ini berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan histopatologis adalah FDE. Pasien mendapat terapi emolien vaselin *aloevera*® yang dioleskan dua kali sehari dan disarankan pemberian metilprednisolon 16 hingga 32 mg sesaat sebelum kemoterapi berikutnya.



Gambar 1. FDE yang berbentuk retikular pada dada



Gambar 2. *Dropping* melanin merata pada dermis (HE 100X)

PEMBAHASAN

Kanker paru secara luas diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu: *small cell lung carcinoma* (SCLC) dan *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC). Klasifikasi ini didasarkan pada gambaran sel tumor secara mikroskopik. Jenis NSCLC merupakan jenis kanker paru yang paling sering terjadi, yaitu sekitar 80% dari seluruh kasus kanker paru. Berbagai obat yang dianggap aktif untuk NSCLC, dengan respons objektif >15% antara lain adriamisin, *cisplatin*, karboplatin, mitomisin-C, ifosfamid, *paclitaxel*, dosetaksel, *gemcitabine* dan lain-lain.⁵ Namun, beberapa obat kemoterapi tersebut telah dilaporkan dapat menyebabkan FDE.⁶

Fixed drug eruption (FDE) merupakan reaksi obat pada kulit yang secara khas muncul berulang di lokasi yang sama setelah paparan ulang obat penyebabnya meninggalkan bekas berupa bercak hiperpigmentasi. Manifestasi klinis FDE secara klasik berupa bercak eritematosus, soliter, berbentuk bulat atau oval, batas tegas, dan plak edematosa berwarna merah-keunguan, terkadang berbentuk bula setempat atau bula generalisata yang relatif jarang ditemukan. Lesi dapat tunggal maupun multipel dan luas area yang terkena dapat bertambah pada paparan berikutnya. Lokasi yang paling sering terkena adalah genitalia pada lelaki, ekstremitas pada perempuan, serta bibir. Lesi juga dapat ditemui di perianus, periorbital dan batang tubuh.

Gejala lokal meliputi rasa terbakar dan pruritus. Tidak dijumpai pembesaran kelenjar getah bening regional. Terdapat berbagai varian *fixed drug eruption* dengan varian yang paling umum berupa *pigmenting FDE*. Setelah fase akut, tanda khas FDE meninggalkan bekas hiperpigmentasi. Varian lainnya yang pernah dilaporkan, antara lain FDE generalisata atau multipel, eritema multiforme-like FDE, *toxic epidermal necrolysis-like FDE*, *linear FDE*, *wandering FDE*, dan *non-pigmenting FDE*.^{1,7}

Patogenesis FDE sampai saat ini belum diketahui dengan pasti, diduga karena reaksi imunologi. Dahl dkk.⁸ melakukan penelitian untuk mengetahui sel imunokompeten pada FDE dengan teknik imunoperoksidase. Ternyata 60-80% sel infiltrat pada FDE adalah sel limfosit T (T4 dan T8). Terlihat pula peningkatan sel mast sebesar 5-10% serta ditemukan HLA-DR pada limfosit T (limfosit aktif) yang berada di dermis. Keadaan ini sama dengan hipersensitivitas tipe lambat. Limfosit T yang menetap di lesi kulit berperan dalam memori imunologis dan dapat menjelaskan rekurensi lesi di tempat yang sama. Keratinosit pada lesi kulit FDE menunjukkan peningkatan ekspresi pada ICAM-1 dan HLA-DR dan peningkatan ekspresi ICAM-1 ini menjelaskan migrasi limfosit T ke sel epidermis dan mengakibatkan kerusakan.⁷

Pada kasus ini, awalnya pasien menggunakan obat kemoterapi *paclitaxel* dan *cisplatin* sebagai terapi lini pertama sebanyak empat seri dengan durasi 21 hari. Lesi

pertama kali muncul setelah kemoterapi ketiga berupa bercak merah di dada kanan yang berbentuk jaring, kemudian menjadi bercak kehitaman yang semakin meluas dan menghitam. Pasien merasakan sedikit gatal, sedikit terbakar, namun tidak nyeri pada kulit. Setelah kemoterapi keempat, lesi kehitaman semakin bertambah jumlahnya di seluruh dada. Pada pemeriksaan CT-Scan dengan kontras ulang, didapatkan pembesaran massa dibandingkan dengan CT-Scan sebelumnya. Kemudian regimen kemoterapi diganti menjadi lini kedua dengan menggunakan obat kemoterapi *gemcitabine-cisplatin* dan saat ini pasien telah menjalani kemoterapi seri kedua, keluhan untuk lesi di dada menetap.

Telah dilaporkan efek samping *paclitaxel* pada kulit dengan dosis yang lebih besar dari 135 mg/m², berupa alopesia, *mucositis*, reaksi hipersensitivitas, onkolisis, eritema multiforme, dan *radiation recall dermatitis* (dermatitis pada daerah radiasi sebelumnya, yang dipicu pemberian obat sistemik tertentu, salah satunya obat kemoterapi). Kasus tunggal yang dilaporkan berupa eritema akral, *acute generalized exanthematous pustulosis*, FDE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*, hiperpigmentasi serpentin *supravenous*, dan hiperpigmentasi retikuler.⁹⁻¹¹ Efek samping *cisplatin* pada kulit berupa *Beau's line*, *flushing*, *livedo reticularis*, *Raynaud's phenomenon*, nekrosis distal, dan ulkus pada tungkai kaki. Sedangkan efek samping *gemcitabine* pada kulit berupa eritema ringan-sedang, alopesia, pruritus, *radiation recall dermatitis*, reaksi hipersensitivitas, hiperpigmentasi, dan reaksi *erysipeloid*. Dilaporkan juga beberapa kasus berupa livedo retikularis, perubahan mirip sklerodema, sindrom *Sweet*, nekrosis epidermal toksik dan yang jarang sekali berupa pseudoselulitis.^{9,12} Sulit membedakan dengan livedo retikularis yang merupakan efek samping yang sering ditemukan.

Biopsi kulit penting untuk konfirmasi diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding yang lain. Gambaran histopatologis lesi FDE tipe hiperpigmentasi menunjukkan disposisi pigmen di dermis dengan infiltrasi ringan perivaskular hingga tidak ada di sekitarnya. Bila lesi berkembang, sel diskeratotik dapat terlihat di epidermis. Edema interseluler juga dapat terlihat. Sel diskeratotik meningkat dan taut dermo-epidermis akan menghilang sesuai dengan perkembangan lesi. Edema dermis dan bula sub-epidermis juga dapat terlihat. Sel diskeratotik telah teridentifikasi secara ultrastruktur sebagai keratinosit dalam berbagai derajat degenerasi dan sel mononuklear sebagai sel limfositik. Sel limfositik ini sering ditemukan bersebelahan dengan sel-sel diskeratotik, sedangkan sel Langerhans sering ditemukan bersebelahan dengan sel diskeratotik dan limfositik. Hal tersebut menunjukkan bahwa sel Langerhans mungkin terlibat dalam patogenesis FDE.¹

Pada kasus ini, didapatkan bentuk klinis berupa bercak hiperpigmentasi berbentuk retikular setelah pemberian obat

kemoterapi. Pemeriksaan histopatologi, menunjukkan pada epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket weave*, atrofi epidermis, *rete ridge* mendatar dengan vakuolisasi sel basal, dengan kesan awal terdapat celah pada sub epidermis. Pada dermis ditemukan *dropping* melanin dan pembuluh darah kapiler di dermis dengan sedikit limfosit perivaskuler. Berdasarkan pertemuan klinikopatologi disimpulkan ini adalah kasus FDE dengan kemungkinan obat penyebabnya ialah *paclitaxel* sesuai dengan manifestasi klinis dan histopatologi. Hal tersebut sesuai dengan satu laporan kasus efek samping *paclitaxel* berupa FDE dan juga lesi muncul pertama kali saat penggunaan *paclitaxel-cisplatin*. Namun obat kemoterapi lain masih mungkin menyebabkan FDE pada pasien ini. Konfirmasi diagnosis dapat dilakukan dengan provokasi topikal berupa uji tempel atau dengan menggunakan tes provokasi oral. Tes provokasi oral di anggap lebih unggul namun tidak aman.^{1,11}

Salah satu diagnosis banding pada kasus ini adalah manifestasi kulit pada NSCLC. Manifestasi umumnya berupa nodul, namun juga dapat berbentuk papul, ulkus, ataupun lesi lain dengan hasil biopsi kulit ditemukan sel ganas. Hasil histopatologi tidak ditemukan tanda-tanda keganasan, sehingga diagnosis banding manifestasi kutan pada NSCLC dapat disingkirkan sebab dari.^{13,14}

Diagnosis banding lain dari kasus ini yaitu eritema ab igne. Manifestasi eritema ab igne (EAI) berupa eritema atau hiperpigmentasi berbentuk retikuler akibat pajanan kronis dan berulang terhadap radiasi infra merah atau panas rendah.^{15,16} Berdasarkan anamnesis, pasien sering mengarahkan *hair dryer* kearah dada sejak 1 bulan terakhir, karena pasien sering merasa kedinginan. Pada pemeriksaan histopatologi tampak bahan elastotik di bagian tengah dermis sehingga diagnosis ini bisa disingkirkan.

Terapi utama FDE adalah penghentian obat yang dicurigai, dan hal tersebut tidak dapat dilakukan pada kasus ini. Terapi lain yang dapat dilakukan adalah pemberian kortikosteroid sistemik untuk mengurangi respons inflamasi pada saat pemberian obat kemoterapi. Pada kasus ini masih belum dapat ditentukan kemoterapi penyebab FDE, karena belum dapat dilakukan uji tempel.

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus varian FDE dengan pola retikular pada pasien NCLSC. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan histopatologi. Tes provokasi oral maupun topikal tidak dilakukan untuk menentukan obat kemoterapi penyebab FDE pada pasien ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee A. Fixed drug eruption incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(5):277–85.
2. Pretzlaff, KM, Pandya, AG, Dominguez AR. Fixed drug eruption. Dalam: Hall, JC, Brian JH, penyunting. *Cutaneous drug eruptions: diagnosis, histopathology and therapy*. London: Springer-Verlag;2015. h.181-91.
3. Jung JW dkk. Clinical Features of Fixed Drug Eruption at a Tertiary Hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014; 6(5):415–20.
4. Mahboob A. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*, 2008;37: 833-38.
5. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, dkk. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): An open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):201–12.
6. Johnson BE, Crawford J, Downey RJ, Ettinger DS, Fossella F, Grecula JC, dkk. Small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* . 2006;4:602–22.
7. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):545–70.
8. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, dkk. Revisee nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allergy Clin Immunol*. October 2003; 2004(113): 832-36.
9. Shiohara T. Fixed drug eruption : pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin. Allergy Clin Immunol*.2009;9(4):316-21.
10. Priyadarshini C, Mohapatra J, Sahoo TK. Chemotherapy induced skin toxicities and review of literature. *JCTI*. 2016;3(3):1-16.
11. Regnault MM, Gadaud N, Boulinguez S, Tournier E, Lamant L, Gladieff L, dkk. Chemotherapy-related reticulate hyperpigmentation: A case series and review of the literature. *Dermatology*. 2015;231(4):312–8.
12. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2778–91.
13. Asemota E, Reid E, Kovarik C. Gemcitabine-induced pseudocellulitis in a patient with non e small cell lung carcinoma. *JAAD Case Reports*. 2015;1(4):178–81.
14. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis : a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004;31: 419–30.
15. Owen CE. Cutaneous manifestations of lung cancer. *Semin Oncol*.2016;43:366-9.
16. Bassi A, Berti S, Galeone M, Difonzo EM. Erythema ab igne. *Q J Med*. 2014;107(10):849