

Aspek Klinikopatologik Vaskulitis

Stephanie Marisca
Budiana Tanurahardja

Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

ABSTRAK

Vaskulitis adalah proses klinikopatologik yang mencakup inflamasi dan nekrosis pada dinding pembuluh darah. Vaskulitis dapat terjadi pada berbagai jenis dan ukuran pembuluh darah serta di berbagai lokasi pada tubuh sehingga membuat manifestasi kliniknya sangat bervariasi dan tidak spesifik. Hal tersebut juga menyebabkan diagnosis vaskulitis menjadi sulit. Vaskulitis dapat muncul sebagai proses primer atau berhubungan dengan penyakit lain. Patogenesis vaskulitis primer masih belum diketahui dengan pasti, kemungkinan berhubungan dengan imunopatogenik. Saat ini telah ditemukan adanya *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) untuk menjelaskan patogenesis vaskulitis. Terdapat berbagai klasifikasi untuk vaskulitis, misalnya kriteria dari American College of Rheumatology (ACR) yang membagi vaskulitis berdasarkan klinis atau Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) yang membagi vaskulitis berdasarkan gambaran histologik. Diagnosis vaskulitis membutuhkan data klinik, laboratorium dan histologik. Penatalaksanaan vaskulitis sesuai dengan gejala kliniknya. Pemberian agen imunosupresif seperti steroid atau obat sitotoksik juga dapat diberikan untuk mengontrol reaksi inflamasi yang terjadi. Vaskulitis yang berat dapat menimbulkan disfungsi organ atau kematian jika tidak mendapat terapi yang tepat.

Kata kunci : vaskulitis, imunopatologik, ANCA.

PENDAHULUAN

Vaskulitis adalah istilah umum untuk inflamasi dan kerusakan pada pembuluh darah. Berbagai ukuran dan lokasi pembuluh darah dapat terkena. Insidens vaskulitis bervariasi pada tiap Negara. Insidens vaskulitis di Eropa rata-rata sekitar 115-435 per 1 juta orang. Sedangkan di Inggris, insidens rata-rata dari vaskulitis sistemik sekitar 19,8 per 1 juta orang. Vaskulitis dapat mengenai segala usia, baik pria dan wanita memiliki perbandingan yang sama. Vaskulitis juga dapat dipengaruhi oleh ras, daerah geografis, dan lingkungan.^{1,2}

Vaskulitis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, misalnya: imunologik, infeksi, keganasan, dll. Banyak penyakit yang berhubungan dengan vaskulitis, tetapi terdapat kelompok penyakit dengan vaskulitis sebagai gambaran primer. Penyakit ini dinamakan sebagai vaskulitis sistemik primer. Terdapat lebih dari 20 jenis vaskulitis dan terdapat berbagai klasifikasi untuk membedakannya. Umumnya klasifikasi tersebut membagi berdasarkan klinik dan histologik.^{2,3}

Vaskulitis pertama kali dilaporkan oleh Kussmaul dan Maier pada tahun 1866, yaitu adanya istilah periarteritis nodosa dengan adanya nodul di sepanjang arteri. Vaskulitis ditandai oleh kerusakan pada pembuluh darah, yaitu dapat berupa: nekrosis fibrinoid, trombosis, ekstravasasi sel darah merah, dan kadang disertai dengan reaksi granulomatosa. Perubahan histologik pada jaringan disekitarnya dapat membantu dalam mencari penyebab vaskulitis.^{4,5}

Interpretasi sampel sangat bergantung dari hasil biopsi dan kemampuan patolog. Lokasi, kedalaman, dan waktu pengambilan sampel harus menjadi pertimbangan klinisi. Pembuluh darah kecil terletak pada permukaan dermis, sedangkan pembuluh darah sedang terletak pada dermis dalam atau subkutis. Sampel harus adekuat dan mencakup daerah yang sakit dan sekitarnya. Hasil biopsi yang positif dapat mendukung diagnosis, namun hasil yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis tersebut.^{1,5}

Gejala klinis vaskulitis sangat bervariasi, dapat terbatas pada kulit atau sampai ke sistemik. Evaluasi dari berbagai gejala klinik dikombinasikan dengan pemeriksaan laboratorium dan gambaran histologis dapat menentukan suatu diagnosis vaskulitis yang spesifik. Diagnosis tersebut dapat mempengaruhi prognosis dan penatalaksanaan vaskulitis.

Dalam makalah ini akan dibahas mengenai vaskulitis dari segi patogenesis, klasifikasi, gambaran klinik, variasi gambaran mikroskopik, diagnosis banding, penatalaksanaan, serta prognosisnya.

PATOGENESIS

Saat ini, diagnosis vaskulitis sudah meningkat dengan ditemukannya *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA). Vaskulitis non-infeksi yang berkaitan dengan reaksi imunologi berkaitan dengan kompleks imun, ANCA, dan antibodi anti sel endotel. Pada vaskulitis akibat kompleks imun, terdapat kelainan morfologi sel endotel luminal. Lesi nekrotik fokal pada pembuluh darah umum ditemukan pada vaskulitis yang berhubungan dengan ANCA. Terdapat 2 jenis ANCA, yaitu: sitoplasmik (cANCA) dan perinuklear (pANCA). ANCA adalah autoantibodi terhadap granul neutrofil dan lisosom peroksidase positif pada monosit. Target antigen ANCA adalah proteinase-3 (PR3) dan mieloperoksidase (MPO). Deteksi ANCA sangat penting untuk diagnostik dan prognosis vaskulitis.^{1,6}

Antibodi anti sel endotel juga ditemukan pada beberapa jenis vaskulitis, seperti: granulomatosis Wegener, poliangitis mikroskopik, penyakit Kawasaki, tromboangiitis obliterans, arteritis Takayasu, dll. Banyak jenis antigen yang dapat dikenali oleh antibodi anti

sel endotel. Beberapa penelitian *in vitro* menemukan bahwa antibodi anti sel endotel dapat memicu antivitas komplemen atau sel sitotoksik. Mekanisme inilah yang menyebabkan terjadinya vaskulitis. Selain itu, sel endotel juga berperan dalam respons inflamasi, yaitu : adhesi molekul, produksi sitokin, dan angiogenesis.⁶

KLASIFIKASI

Sampai sekarang belum ada klasifikasi yang ideal untuk vaskulitis. Klasifikasi vaskulitis dibuat pertama kali oleh Zeek dan kawan-kawan pada tahun 1952. Klasifikasi tersebut dibuat berdasarkan penemuan klinis, patologis dan ukuran pembuluh darah yang terkena. Zeek membagi menjadi vaskulitis menjadi 5 kelompok, yaitu: angiitis hipersensitivitas, angiitis alergi granulomatosa, artritis reumatoid, poliarteritis nodosa dan arteritis temporal.⁴ Pada tahun 1990, *the American College of Rheumatology* (ACR) membuat 7 kelompok kriteria klasifikasi vaskulitis primer berdasarkan data klinik, yaitu: arteritis sel raksasa, arteritis Takayasu, granulomatosis Wegener, sindrom Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, purpura Henoch-Schonlein, dan vaskulitis hipersensitivitas. Selama beberapa tahun, ditemukan keterbatasan pada klasifikasi ACR untuk digunakan sebagai diagnosis klinik. Kriteria ACR dibuat sebelum adanya tes ANCA.⁷

Pada tahun 1994, *the Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) membuat 10 klasifikasi vaskulitis primer berdasarkan ukuran pembuluh darah (besar, sedang, dan kecil). Klasifikasi CHCC melibatkan tes ANCA untuk mendiagnosis vaskulitis. Saat ini, klasifikasi ACR dan CHCC paling banyak digunakan dalam klinik untuk membedakan bentuk-bentuk vaskulitis. Klasifikasi histopatologi lainnya adalah berdasarkan sel inflamasi dominan yang terdapat pada vaskulitis. Klasifikasi ini membagi vaskulitis menjadi 4 kelompok, yaitu: vaskulitis neutrofilik (leukositoklastik), vaskulitis eosinofilik, vaskulitis limfositik, dan vaskulitis histiositik (granulomatosa).^{8,9}

GAMBARAN KLINIS DAN MIKROSKOPIS

Vaskulitis merupakan penyakit sistemik sehingga dapat timbul gejala non-spesifik, seperti: demam, bercak kemerahan, myalgia, atralgia, lemas, dan penurunan berat badan.

Beberapa gejala vaskulitis sistemik juga dapat bersifat emergensi, seperti: hemoptisis masif, atau gagal ginjal. Manifestasi klinis vaskulitis tergantung ukuran, lokasi, dan banyaknya pembuluh darah yang terlibat (Tabel 1).^{9,10}

Tabel 1. Manifestasi klinik vaskulitis berdasarkan ukuran pembuluh darah.¹⁰

| Besar | Sedang | Kecil |
|------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Klaudikasio ekstremitas | Nodul kulit Ulkus | Purpura Urtikaria |
| Tekanan darah yang asimetris | Livedo retikularis | Lesi vesikobulosa Perdarahan kecil |
| Hilangnya nadi | Gangren jari tangan | Skleritis, episkleritis, uveitis |
| Dilatasi Aorta | Mononeuritis | Dermatitis |
| Bruits | Aneurisma Infark | Glomerulonefritis Kolik abdomen |
| | Hipertensi | Perdarahan paru-paru |

Gambaran mikroskopis utama pada vaskulitis adalah adanya infiltrat sel inflamasi pada dinding dan daerah sekitar pembuluh darah serta adanya deposit fibrin. Terdapat beberapa kriteria yang diperlukan untuk mendiagnosis vaskulitis (tabel 2). Beberapa penyakit sistemik yang berhubungan dengan vaskulitis akan menunjukkan adanya gambaran histologik spesifik.¹⁰

Tabel 2. Kriteria diagnostik histologik untuk vaskulitis kulit¹⁰

| Gambaran histologik vaskulitis akut (2 dari 3 kriteria*) |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| Pembuluh darah kecil dermis (venul dan arteriol) : |
| • Infiltrat inflamasi yang angiosentrik/angioinvasif* |
| • Kerusakan dinding pembuluh darah oleh infiltrat inflamasi* |
| • Deposit fibrin intramural/intraluminal (nekrosis fibrinoid)* |
| Pembuluh darah kecil dermis-subkutan (arteri kecil dan vena) : |
| • Infiltrasi sel inflamasi pada dinding pembuluh darah* |
| • Deposit fibrin intramural atau intraluminal (nekrosis fibrinoid)* |
| Perubahan sekunder: |
| • Ekstravasasi sel darah merah (peteke, purpura, hematoma) |
| • Debris nuklear, perivaskular (leukositoklastik) |
| • Pembengkakan atau nekrosis sel endotel |
| • Nekrosis kelenjar ekrin |
| • Ulserasi |
| • Nekrosis/infark |
| • Tanda-tanda vaskulitis kronik/lesi penyembuhan vaskulitis |
| Adanya laminasi (<i>onion-skinning</i>) dinding pembuluh darah. |
| • Proliferasi konsentrik dari perisit dan sel otot polos |
| Obliterasi lumen pembuluh darah (endarteritis obliterans). |
| • Proliferasi intima atau media sehingga menutup lumen pembuluh darah |
| • Lamina elastika tetap utuh |
| Kerusakan atau hilangnya lamina elastika pada pembuluh darah sedang-besar.* |
| Angioendoteliomatosis reaktif. |
| Neovaskularisasi. |

Gambaran mikroskopis vaskulitis juga dapat bervariasi, tergantung proses inflamasi yang terjadi. Perbedaan stadium inflamasi vaskulitis dapat mempengaruhi diagnosis dan pengobatan. Vaskulitis pada stadium lanjut akan diterapi dengan antikoagulan dan vasodilator, sedangkan vaskulitis pada stadium akut akan diterapi dengan steroid. Proses inflamasi pada vaskulitis dapat dibagi menjadi 4 stadium, yaitu: stadium akut, subakut, reparatif, dan penyembuhan (Gambar 1). Pada stadium akut terdapat banyak infiltrat neutrofil atau eosinofil di sekitar dinding dan lumen pembuluh darah. Pada stadium subakut terdapat infiltrat campuran dari neutrofil, limfosit, histiosit, serta adanya deposit fibrin. Pada stadium reparatif terdapat infiltrat limfosit, histiosit, dan proliferasi jaringan ikat pada dinding pembuluh darah. Pada stadium penyembuhan terdapat proliferasi jaringan ikat, neovaskularisasi, dan kerusakan lamina elastika. Proliferasi intima tidak terjadi pada vaskulitis pembuluh darah kecil.⁸

Vaskulitis Pembuluh darah kecil

1. Vaskulitis Leukositoklastik (LCV)
Menurut kriteria CHCC, vaskulitis leukositoklastik merupakan vaskulitis pembuluh darah kecil tanpa adanya keterlibatan sistemik/glomerulonefritis. Vaskulitis ini biasanya mengenai kulit dan dapat terjadi pada semua usia. Beberapa manifestasi kliniknya berupa : purpura infark kulit, papul nekrotik, atau urtikaria (Gambar 2).⁹

Vaskulitis leukositoklastik merupakan reaksi yang sering terjadi pada pembuluh darah kecil di dermis dan dikarakterisasi oleh kombinasi dari kerusakan vaskular dan infiltrat sel radang. Istilah vaskulitis leukositoklastik digunakan karena sering terdapat fragmentasi inti (kariorekksis/leukositoklasis). Berdasarkan tingkat keparahannya, proses ini dapat terbatas pada dermis superfisial atau meluas ke seluruh dermis sehingga dapat terjadi nekrosis dan ulserasi. Pada beberapa tipe vaskulitis leukositoklastik, pembuluh darah dermis dapat menunjukkan pembengkakan sel endotel dan adanya deposit fibrin di sekitar dinding pembuluh darah. Deposit fibrin dan edema akan memberikan gambaran “smudgy” yang dikenal sebagai degenerasi fibrinoid (Gambar 2).^{5,11}

Nekrosis pada kolagen perivas-kular dapat terlihat pada lesi vaskulitis dengan ulserasi. Lumen pembuluh darah dapat tersumbat oleh dinding pembuluh darah yang membesar akibat inflamasi, edema atau adanya mikrotrombus. Infiltrat seluler dapat dijumpai pada dinding pembuluh darah atau daerah sekitarnya sehingga membuat batas pembuluh darah menjadi tidak jelas. Gambaran yang dapat ditemukan pada vaskulitis tergantung dari tingkat proses inflamasi yang terjadi pada saat biopsi. Pada lesi awal, dapat ditemukan infiltrat sel neutrofil, eosinofil, dan sel mono-nuklear. Adanya debris kariorekstis inti sel atau "*nuclear dust*" membuat gambaran infiltrat yang kotor. Jika jumlah netrofil banyak, maka dapat terjadi mikropustul. Vaskulitis dengan adanya pustul besar disebut vaskulitis pustuler. Dapat pula dijumpai adanya ekstravasasi eritrosit. Pada lesi yang lebih lama, sel neutrofil dapat berkurang dan sel mononuklear bertambah jumlahnya. Selain itu, pada vaskulitis yang telah berlangsung lama dapat dijumpai gambaran vaskulitis limfositik atau granulomatosa.^{5,11}

2. Purpura Henoch-Schonlein (HSP)

Menurut kriteria CHCC, HSP adalah vaskulitis pada pembuluh darah kecil, dengan adanya deposit IgA. Vaskulitis ini dapat terjadi pada kulit, usus, ginjal dan sendi. Pasien yang terkena biasanya berusia 3-8 tahun. Gejala kliniknya dapat berupa : purpura, artritis, nyeri abdomen, perdarahan gastrointestinal, dan glomerulonefritis.⁹

Manifestasi kulit pada HSP berupa eritema makular yang simetris terutama pada bokong dan ekstremitas bawah (gambar 3). Lesi ini dapat menjadi purpura yang pulih selama 10 – 14 hari. Secara histologik sukar dibedakan dengan LCV, meskipun kerusakan pembuluh darah lebih parah pada HSP. Dengan pemeriksaan imunofluoresens dapat dijumpai deposit IgA pada kapiler. Pada HSP kemungkinan terjadi vaskulitis sistemik dan ginjal lebih besar dibanding LCV kutaneus.^{5,11,13}

3. Granulomatosis Wegener (WG)

Menurut kriteria CHCC, WG merupakan inflamasi granulomatosa pada saluran nafas dan vaskulitis nekrotik pada pembuluh darah kecil-sedang (kapiler, venul, arteriol, arteri).

Vaskulitis ini sering terjadi pada usia 40-50 tahun, biasanya mengenai saluran nafas dan ginjal. Gejala kliniknya berupa : pneumonitis, ulserasi mukosa nasofaring, sinusitis kronik, dan glomerulonefritis.⁹

Sebagian besar biopsi kulit pada pasien dengan WG tampak non-spesifik, yaitu : berupa infiltrat limfositik perivaskular. Reaksi yang sering terjadi adalah : vaskulitis nekrotik / leukositoklastik pembuluh darah kecil dan inflamasi granulomatosa. Pada reaksi vaskulitis pembuluh darah kecil, WG sulit dibedakan dengan LCV. Reaksi granulomatosa mengandung sel histiosit, limfosit, sel raksasa, dan beberapa nekrosis supuratif. Fokus jaringan yang nekrosis dikelilingi oleh histiosit dan dapat ditemukan pada paru-paru penderita WG. Granuloma yang tersusun palisade mirip dengan sindrom Churg-Strauss (CSS), tetapi bagian sentral granuloma pada WG mengandung kolagen nekrobiotik dan debris nekrotik fibriler basofilik yang bercampur neutrofil (Gambar 4). Eosinofilia jarang ditemukan pada WG. Kedua reaksi inflamasi granulomatosa (CSS dan WG) dapat menimbulkan ulserasi kulit dan adanya kerusakan pembuluh darah sekunder.¹¹

4. Sindrom Churg-Strauss (CSS)

Menurut kriteria CHCC, CSS merupakan vaskulitis nekrotik pada pembuluh darah kecil-sedang, serta inflamasi granulomatosa pada saluran nafas. Pada vaskulitis ini banyak ditemukan eosinofil. Vaskulitis ini sering terjadi pada usia 50-60 tahun. Gejala klinisnya berupa rhinitis alergika dan asma.⁹

Biopsi kulit memiliki 3 gambaran histologik utama, yaitu : vaskulitis eosinofilik dan neutrofilik pada pembuluh darah kecil-sedang di daerah superfisial sampai pertengahan dermis, infiltrat eosinofil di daerah interstisial dermis, serta adanya granuloma. Lesi yang sudah lanjut dapat menunjukkan adanya fibrosis, nodul kalsifikasi, dan jarang ditemukan adanya sel inflamasi.⁵

Pada beberapa kasus, dermis dapat menunjukkan gambaran granuloma yang tersusun dari histiosit dan sel raksasa berinti banyak yang terletak disekitar serat kolagen yang degenerasi. Granuloma ini tidak khas dan tidak selalu Granuloma ekstravaskular dapat meliputi jaringan lemak subkutan dan

tampak sebagai nodul pada kulit. Granuloma yang tersusun palisade tersebut dikelilingi oleh eksudat sel inflamasi secara difus, terutama tersusun dari eosinofil (Gambar 5).¹¹

5. Vaskulitis krioglobulinemik

Vaskulitis pembuluh darah kecil dapat berhubungan dengan paraprotein, yaitu serum protein abnormal, termasuk krioglobulin. Terdapat 3 tipe krioglobulin. Krioglobulin tipe 1 adalah yang paling sering menyebabkan vaskulopati dan berhubungan dengan vaskulitis leukositoklastik. Krioglobulin tipe 2, 3 atau campuran berhubungan dengan kelainan sistemik atau infeksi (hepatitis C). Gejala klinisnya berupa purpura, eritema, neuropati, glomerulonefritis, hemoptisis. Pada mikroskopis terdapat deposit krioglobulin intramural dan intravascular yang berwarna merah terang dengan pewarnaan PAS (gambar 6).^{10,11}

6. Poliarteritis mikroskopik (MPA)

Menurut kriteria CHCC, MPA merupakan vaskulitis nekrotik dengan sedikit atau tanpa deposit kompleks imun pada pembuluh darah kecil-sedang. Vaskulitis ini dapat mengenai kulit, paru-paru, jantung, ginjal, hati, dan saluran gastrointestinal. Usia yang terjadi adalah 50-60 tahun. Gejala klinisnya berupa : purpura, perdarahan paru-paru, dan glomerulonefritis.⁹

Pemeriksaan imunofluoresens yang negatif pada MPA dapat membedakan dengan vaskulitis leukositoklastik. Umumnya pada MPA, tidak terdapat gambaran inflamasi granulomatosa (Gambar 7). MPA dan PAN umumnya sukar dibedakan. Hal itu juga disebabkan karena ukuran pembuluh darah yang terdeteksi bergantung pada hasil biopsi. Dibandingkan dengan PAN, pada MPA biasanya terdapat glomerulonefritis, ANCA positif, serta tidak ditemukan adanya kelainan pembuluh darah sedang melalui arteriografi. Pasien dengan MPA juga sering berkaitan dengan infeksi virus hepatitis. Pada beberapa kasus, dapat dijumpai kedua jenis vaskulitis baik pada pembuluh darah kecil maupun sedang sehingga terdapat istilah baru yaitu "overlapping syndrome of vasculitis".^{5,11}

Vaskulitis pembuluh darah sedang

1. Poliarteritis Nodososa (PAN)

Menurut kriteria CHCC, PAN merupakan inflamasi dan nekrosis pada pembuluh darah kecil-sedang dengan adanya glomerulonefritis. Vaskulitis ini dapat mengenai kulit, ginjal, dan paru-paru. Usia yang sering terkena adalah 30-40 tahun. Gejala klinisnya berupa: demam, penurunan berat badan, hipertensi, nyeri abdomen, iskemik ginjal.⁹

Karakteristik lesi PAN klasik adalah panarteritis sepanjang arteri sedang dan kecil. Lesi panarteritis yang lebih dalam pada dermis atau ke bagian panikulus akan menunjukkan gambaran nodul pada kulit (Gambar 8). Lesi awal menunjukkan gambaran degenerasi dinding arteri dengan adanya deposit fibrin. Terdapat destruksi komplit atau minimal pada lamina elastika internal dan eksternal. Infiltrat akut sebagian besar terdiri atas neutrofil, kadang dijumpai eosinofil. Pada lesi yang lebih lanjut, dapat ditemukan proliferasi intima dan trombosis sehingga dapat terjadi oklusi lumen arteri dan menimbulkan iskemia dan ulserasi. Infiltrat subakut mengandung limfosit, histiosit, dan beberapa sel plasma. Radang granulomatosa tidak ditemukan. Pada fase penyembuhan, dapat terjadi proliferasi fibroblas pada area perivaskular. Pembuluh darah kecil di bagian superfisial dermis dapat menunjukkan adanya infiltrat limfositik perivaskular yang non-spesifik.^{11,13}

2. Penyakit Kawasaki

Menurut kriteria CHCC, penyakit Kawasaki merupakan arteritis yang melibatkan pembuluh darah kecil, sedang, dan besar serta berkaitan dengan sindrom mukokutaneus kelenjar getah bening. Vaskulitis ini dapat mengenai arteri koroner, aorta, dan cabang-cabang aorta. Usia yang sering terjadi adalah 2-4 tahun. Gejala klinisnya berupa demam, konjungtivitis, deskuamasi kulit, pembesaran kelenjar getah bening servikal.⁹

Vaskulitis kulit jarang ditemukan. Manifestasi pada kulit berupa edema dan kemerahan di sekitar telapak tangan dan kaki yang berubah menjadi erupsi makular dan papular (gambar 9). Biopsi kulit menunjukkan dermatitis perivaskular superfisial yang dikarakterisasi edema dermis dan infiltrat perivaskular yang terdiri dari limfosit

dan histiosit. Karakteristik arteritis dapat ditemukan pada organ dalam, misalnya arteri koroner.^{5,11}

3. Penyakit Buerger (tromboangiitis obliterans)

Tromboangiitis obliterans merupakan inflamasi akut dan kronik pada pembuluh darah kecil-sedang, bersifat segmental dan terdapat trombosis. Penyakit ini dapat menimbulkan insufisiensi vaskular. Umumnya mengenai arteri, vena dan saraf pada ekstremitas. Biasanya berkaitan dengan perokok berat, terutama pada laki-laki usia < 35 tahun. Efek tembakau pada rokok bersifat toksik dan memicu respon imun untuk merusak sel endotel pembuluh darah.^{2,11}

Secara mikroskopik dapat terlihat beberapa segmen inflamasi akut dan kronik pada pembuluh darah kecil – sedang di ekstremitas. Lumen berisi trombus yang mengandung mikroabses, terdiri dari neutrofil yang dikelilingi inflamasi granulomatosa (Gambar 10). Trombus dapat mengalami organisasi dan rekanalisasi.^{2,11}

Vaskulitis pembuluh darah besar

1. Arteritis sel raksasa / temporal (GCA)

Menurut kriteria CHCC, GCA merupakan arteritis granulomatosa pada aorta dan cabang-cabangnya, terutama pada cabang ekstrakranial arteri karotis, sering mengenai arteri temporal dan umumnya terjadi pada usia > 50 tahun. Gejala kliniknya berupa demam, gangguan penglihatan, nyeri wajah, sakit kepala (sepanjang arteri temporal superficialis).⁹

Arteri yang terlibat dapat menunjukkan adanya infiltrat inflamasi yang sebagian besar terdiri atas limfosit T dan makrofag. Pada beberapa kasus, neutrofil dapat ditemukan. Infiltrat inflamasi dapat menyebar hingga seluruh dinding arteri dengan distribusi yang tidak merata. Infiltrat dapat berupa granulomatosa dengan adanya akumulasi histiosit dan sel raksasa berinti banyak. Sel raksasa tidak selalu dapat terlihat. Bila terdapat sel raksasa, maka lokasinya terletak dekat lamina elastika interna yang sudah terfragmentasi. Formasi granuloma dapat dijumpai pada media. Infiltrat sel T atau makrofag juga dapat terlihat di bagian adventisia, terutama

sepanjang lamina elastika eksterna (gambar 11).^{11,13}

Proses inflamasi akan menyebabkan perubahan struktur dinding arteri. Perubahan patologik pertama yang dapat terlihat adalah infiltrat limfoplasmatis pada adventisia. Selanjutnya bagian media dari dinding arteri akan menipis. Pada stadium yang lebih lanjut, intima menjadi hiperplastik sehingga lumen arteri dapat menyempit atau tertutup. Nekrosis fibrinoid jarang terjadi.^{11,13}

2. Arteritis Takayasu

Menurut kriteria CHCC, arteritis Takayasu adalah inflamasi granulomatosa yang mengenai arteri besar, terutama aorta dan cabangnya, arteri koroner, atau arteri pulmonal. Umumnya terjadi pada pasien usia <50 tahun. Lebih sering pada wanita Asia usia muda. Gejala kliniknya berupa: tekanan darah dan nadi lebih rendah pada ekstremitas bawah dibanding ekstremitas atas, jari terasa dingin, gangguan penglihatan, hipertensi, defisit neurologis.

Inflamasi pada dinding pembuluh darah menyebabkan hilangnya lapisan elastika dan otot polos sehingga dapat terjadi stenosis vaskular dan aneurisma (25%). Oklusi total arteri ekstremitas atas menyebabkan nadi menghilang. Terdapat infiltrat perivaskular. Formasi granuloma dan sel raksasa dapat ditemukan pada bagian media. Selain itu juga dapat ditemukan trombosis dan granuloma ekstravaskular.^{11,13}

DIAGNOSIS BANDING

Vaskulitis sistemik sulit didiagnosis karena gejala kliniknya mirip dengan beberapa kondisi lain, seperti : infeksi, neoplastik, dan autoimun (tabel 3). Diagnosis definitif dari vaskulitis sistemik dapat ditentukan dengan adanya tanda dan gejala vaskulitis, serta salah satu dari kondisi berikut : (1) gambaran histologis vaskulitis, (2) hasil tes serologi positif untuk ANCA, atau (3) adanya vaskulitis spesifik secara tidak langsung.⁹

Tabel 3. Diagnosis banding vaskulitis⁹

| Beberapa kondisi yang menyerupai vaskulitis sistemik primer |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sindrom antifosfolipid |
| Penyakit ateroembolik |
| Penyakit ateroma vaskular |
| Penyalahgunaan kokain dan amfetamin |
| Reaksi hipersensitifitas |
| Endokarditis infektif |
| Multipel mieloma |
| Sindrom paraneoplastik |
| Vaskulitis sekunder (arthritis reumatoid, SLE, scleroderma, infeksi hepatitis B dan C, limfoma, keganasan) |
| Penyakit sel sabit |

TERAPI DAN PROGNOSIS

Sekitar 50% pasien dengan vaskulitis memiliki kondisi yang dapat diobati, seperti : adanya infeksi, inflamasi, atau keganasan. Terapi antiviral dapat diberikan pada pasien dengan vaskulitis yang berkaitan dengan virus (contoh: PAN yang berhubungan dengan HBV). Pada vaskulitis yang idiopatik, terapi disesuaikan dengan keterlibatan organ sistemik. Pada pasien dengan vaskulitis stadium akut dapat diberikan imunosupresan dan kortikosteroid untuk mengontrol reaksi radang, sedangkan pada stadium lanjut dapat diberikan vasodilator atau antikoagulan untuk mencegah trombosis dan iskemik. Pada penderita vaskulitis yang berat, dapat dilakukan plasmaferesis atau pemberian immunoglobulin intravena.²¹

Pandangan klasik bahwa vaskulitis sistemik merupakan penyakit yang akut progresif dan fatal, telah mulai berubah oleh karena penatalaksanaan yang digunakan akhir-akhir ini. Pemakaian siklofosfamid telah memperbaiki harapan hidup jangka pendek tetapi belum mengubah harapan untuk kesembuhan. Lebih dari 50% penderita yang mengalami remisi akan terjadi kekambuhan setelah 5 tahun. Kematian pada fase akut jarang terjadi, biasanya terjadi pada proses yang telah lanjut. Namun demikian morbiditasnya tetap tinggi. Hal ini juga disebabkan oleh toksitas obat yang digunakan.²¹

RINGKASAN

Vaskulitis adalah inflamasi dan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Vaskulitis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, meskipun penyebab utamanya adalah idiopatik. Saat ini telah ditemukan adanya ANCA yang dapat membantu diagnosis vaskulitis. Vaskulitis dapat terbatas lokal pada kulit atau meluas sampai ke sistemik.

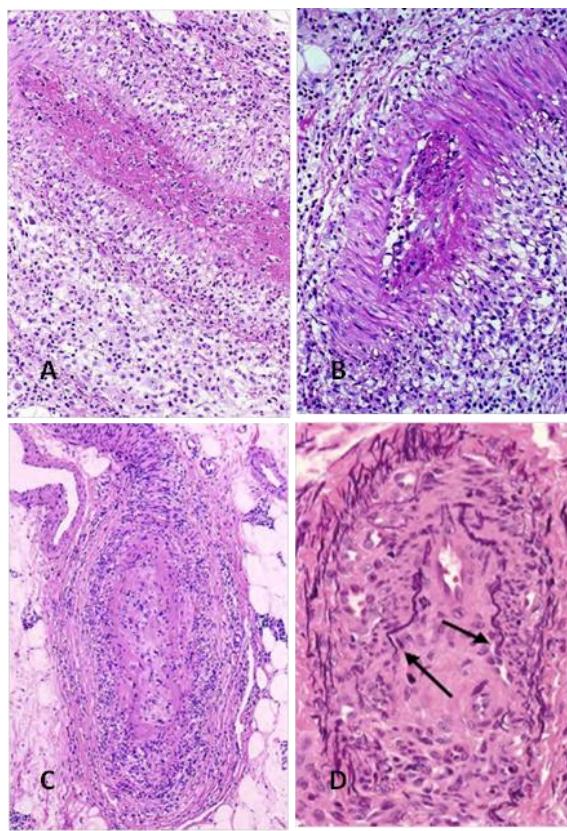
Terdapat beberapa klasifikasi vaskulitis, sebagian besar membagi vaskulitis berdasarkan klinik dan histologik. Klasifikasi yang sering dipakai dalam klinik adalah klasifikasi ACR dan CHCC yang membagi vaskulitis berdasarkan ukuran pembuluh darah. Sedangkan klasifikasi lainnya adalah berdasarkan gambaran histologisnya, yaitu membagi berdasarkan jenis sel inflamasi yang dominan.

Gambaran klinik vaskulitis pada kulit sebagian besar berupa purpura, makula eritema, papul nekrosis, urtikaria, atau ulserasi. Sedangkan gejala sistemik lainnya berbeda-beda, tergantung jenis vaskulitis yang spesifik. Secara mikroskopis, gambaran vaskulitis utama ditandai dengan adanya kerusakan dinding pembuluh darah, infiltrat sel radang akut atau kronis, dan nekrosis fibrinoid. Pemeriksaan imunofluoresens dapat membantu menegakkan diagnosis. Penting untuk membedakan jenis dan stadium inflamasi vaskulitis karena dapat mempengaruhi terapi dan prognosis. Vaskulitis stadium akut dapat diberikan steroid, sedangkan pada stadium lanjut dapat diberikan antikoagulan dan vasodilator. Terapi lainnya sesuai keterlibatan organ sistemik.

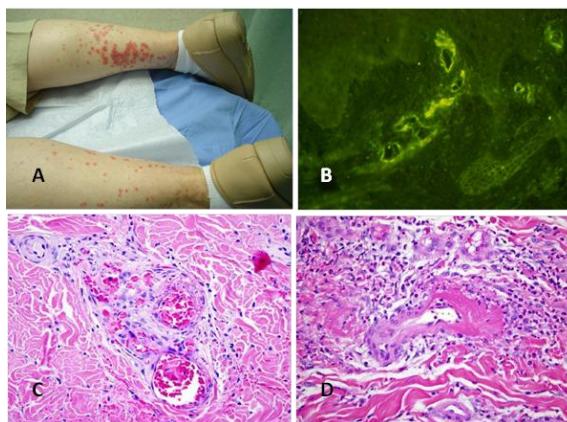
DAFTAR PUSTAKA

1. Gamarra AI, Matteson EL, Restrepo JF. Small vessel vasculitis: history, classification, etiology, histopathology, clinic, diagnosis and treatment. Rev. Colomb. Reumatol. 2007;14:187-205.
2. Mitchell RN, Schoen FJ. Vasculitis. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.p.510-8.
3. Langford CA, Fauci AS. The vasculitis syndromes. In: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. USA: McGraw-Hill; 2008.p.1-13.
4. Larbi T, Hamzaoui S, Abdallah M, Mourad E, Harmel A, Bouslama K, et al. Current classification. In: Hendaoui L, Stanson AW, Bouhaoula MH, Joffre F, editors. Systemic vasculitis. Berlin: Springer; 2011.p.7-13.

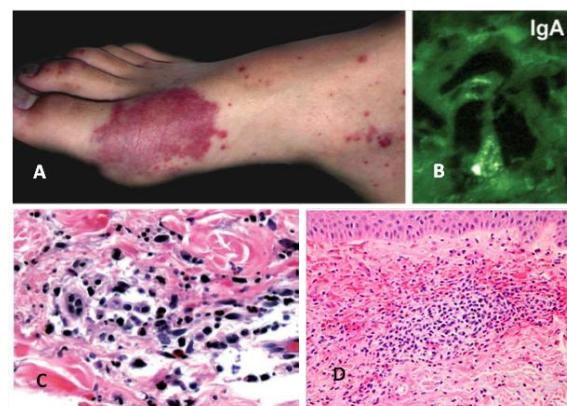
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 25



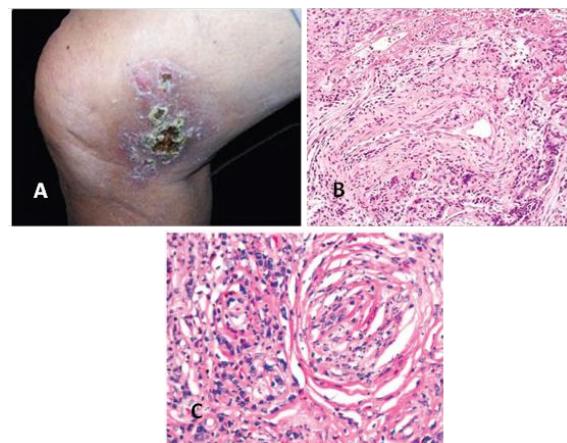
Gambar 1. Proses inflamasi vaskulitis. A. Stadium akut; B. Stadium subakut; C. Stadium reparatif; D. Stadium penyembuhan.⁸



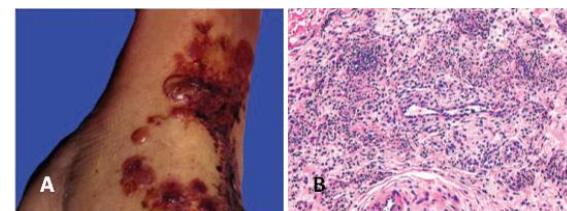
Gambar 2. Vaskulitis leukositoklastik. A. Lesi pada kulit; B. Deposit C3 pada pembuluh darah dengan pemeriksaan imunofluoresens; C. Trombus intravaskular; D. Nekrosis fibrinoid pada dinding pembuluh darah.¹²

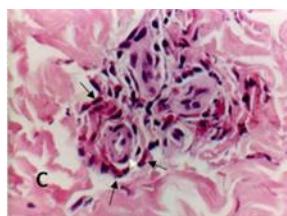


Gambar 3. HSP. A. Lesi pada kulit; B. Deposit IgA pada pembuluh darah dengan pemeriksaan imunofluoresens; C. Vaskulitis leukositoklastik yang terutama mengenai pembuluh darah superfisial;^{5,14} D. Banyak ekstravasasi sel darah merah.

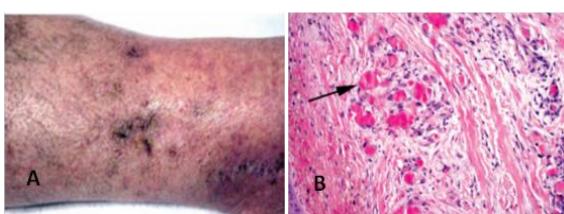


Gambar 4. WG. A. Lesi pada kulit menunjukkan gambaran ulkus yang kribiform; B. Radang granulomatosa dengan sel datia pada dinding pembuluh darah; C. Terdapat debri nuklear dan neutrofil pada daerah fibrotik fokal di dekat pembuluh darah.^{2,10,14}

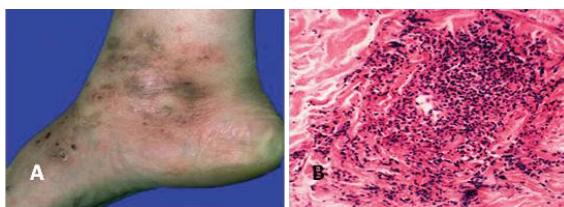




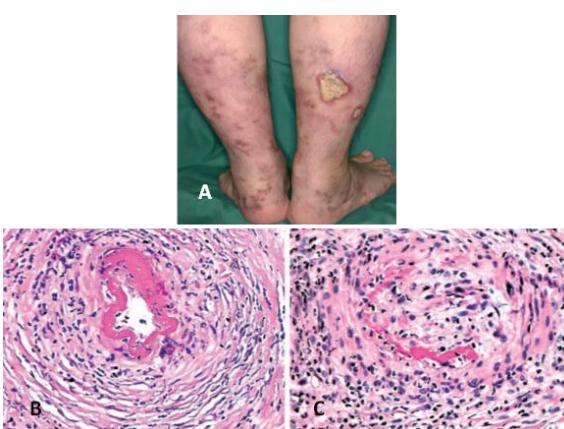
Gambar 5. CSS. A. Lesi pada kulit berupa bula hemoragik; B. Tampak proliferasi pembuluh darah kecil dengan vaskulitis leukositoklastik di sekitar pembuluh darah; C. Pada perbesaran yang lebih kuat tampak infiltrasi eosinofil di perivaskular.^{10,14,15}



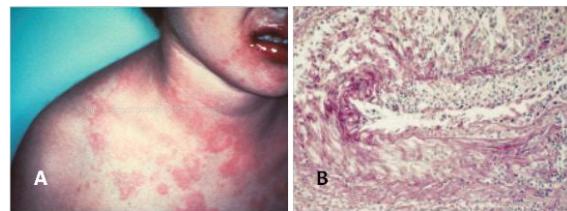
Gambar 6. Vaskulitis krioglobulinemik. A. Lesi pada kulit; B. Deposit krioglobulin yang berwarna merah terang pada pembuluh darah superfisial dermis.^{10,11}



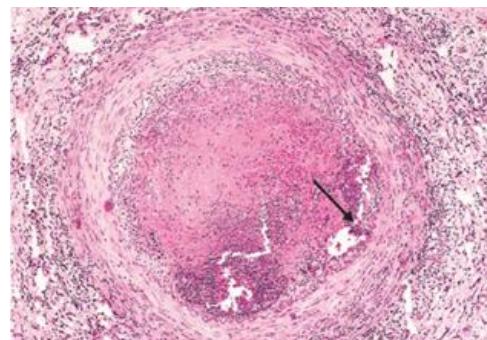
Gambar 7. MPA. A. Lesi pada kulit; B. Gambaran histopatologik menunjukkan adanya infiltrat perivaskular non-granulomatosa pada dermis yang terdiri dari neutrofil dan limfosit.^{10,16}



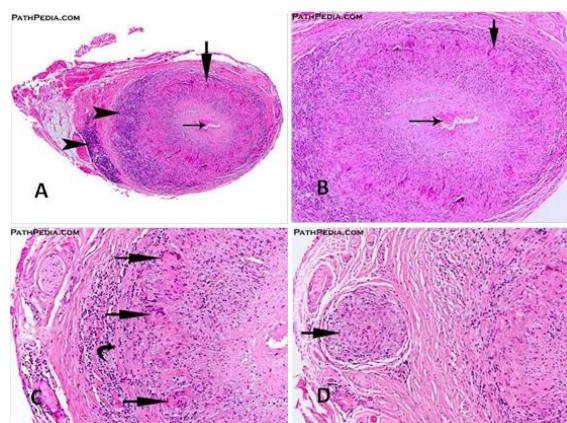
Gambar 8. PAN. A. Lesi pada kulit; B. Deposit fibrin pada intima; C. Oklusi lumen pembuluh darah oleh proliferasi intima.^{15,17}



Gambar 9. Penyakit Kawasaki. A. Lesi pada kulit dan mukosa; B. Pada intima dan muskularis arteri terdapat edema dan infiltrat sel mononuklear. Tidak ada netrofil dan nekrosis fibrinoid.^{18,19}



Gambar 10. Tromboangiitis obliterans. Lumen tertutup trombus yang mengandung abses. Pada dinding pembuluh darah terdapat infiltrat leukosit.²



Gambar 11. Arteritis temporal. A. Tampak infiltrat inflamasi sampai ke adventisia; B. Lumen yang menyempit dan trombosis; C. Beberapa sel raksasa berinti banyak di sepanjang lamina elastika interna yang terfragmentasi; D. Terdapat granuloma pada adventisia.²⁰

Lanjutan Daftar Pustaka

5. Jordan AC, Mercer SE, Phelps RG. Pathology of the cutaneous vasculitides : a comprehensive review. In: Guerra LMA, editors. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. USA: Intech; 2011.p.115-38.
6. Djordjević VB, Čosić V, Čelebić LZ, Djordjević VV, Vlahović P. Endothelial cells and vasculitis. In: Guerra LMA, editors. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. Serbia: Intech; 2011.p.153-78.
7. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). Clin Exp Immunol. 2011;164:11-3.
8. Chen KR. Histopathology of cutaneous vasculitis. In : Guerra LMA, editors. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. Japan: Intech; 2011.p.19-56.
9. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. Am Fam Physician. 2011;83:556-65.
10. Carlson JA, Foong HBB. Cutaneous vasculitis. In : Grant JM, Kels, editors. Color atlas of dermatopathology. New York: Informa Healthcare; 2007.p.86-111.
11. Barksdale SK, Barnhill RL. Vasculitis and related disorders. In : Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, editors. Dermatopathology. 3rd ed. USA: McGraw-Hill; 2010.p.179-212.
12. Capitol Dermatopathology Laboratory. Leukocytoclastic Vasculitis. [Cited 25 Juli 2012]. Available from: <http://www.dermatopatologist.com/id63.html>.
13. Weyand CM, Goronzy JJ, Rott KT, Stone JH, Seo P, Calamia KT, et al. Vasculitides. In : Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. Primer on the Rheumatic Diseases. 13th ed. USA: Springer; 2007.p.398-450.
14. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. Histopathology. 2010;56:3-23.
15. Ledford DK. Disease summaries vasculitis. [updated May 2007; cited 17 Juli 2012]. Available from: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/vasculitis.
16. Weber F, Kowald E, Schmuth M, Sepp N. Microscopic polyangiitis in a patient with relapsing polychondritis. Rheumatology. 2001;40:233-5.
17. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. J Dermatol. 2010;37:113-24.
18. Jennette JC. Implications for pathogenesis of patterns of injury in small-and medium sized vessel vasculitis. Clev clin J med. 2002;33:8.
19. American College of Rheumatology. Kawasaki disease: skin and mucous membrane. [updated 2011; cited 17 Juli 2012]. Available from: <http://images.rheumatology.org/viewphoto>.
20. Pathpedia. Giant cell (Temporal) arteritis. [updated 2012; cited 27 Juli 2012]. Available from: http://www.pathpedia.com/education/edatas/histopathology/blood_vessels/giant_cell_%28temporal%29_arteritis.aspx.
21. Chung L, Fiorentino D. Cutaneous vasculitis. Orphanet encyclopedia. 2005:1-18.