

HERPES ASSOCIATED ERYTHEMA MULTIFORME (HAEM) : CASE REPORTS

Fitria Mailiza*

* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah

Correspondence: fitriamailiza_drq@yahoo.com**Keywords:**HAEM; Anemia; Lesion;
Oral**ABSTRACT**

Background: Erythema Multiforme (EM) is a mucocutaneous inflammatory reaction with clinical manifestations ranging from mild to severe which are self-limiting but can also be life-threatening. EM is considered an immunological disease in the form of a hypersensitivity reaction caused by an immune response to certain antigens such as herpes simplex virus known as Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM) or certain types of drugs known as Drug Induced Erythema Multiforme (DIEM). Hematinic factors greatly affect the length of the healing process in cases and can also worsen anemia because there is a tendency for bleeding on the lips.

Case and Management: This case report discusses the case of EM in a 41-year-old woman who came to the practice with complaints of canker sores and scabs on her lips, disappearing and bleeding easily. The patient's condition is accompanied by chronic anemia with results of Hb, MCV, MCH, MCHC (below the reference value). Anti HSV IgG examination was 44.2 (reactive) so that HAEM was diagnosed with chronic anemia. Pharmacological management was given paracetamol, acyclovir, folic acid, Fe, and vitamin B₁₂. Lip lesions are given a blended ointment. Provided education and instructions to patients to maintain nutritional intake, adequate rest and regular use of drugs.

Conclusion: The healing condition can be faster by paying attention to the chronic anemia condition experienced by the patient.

PENDAHULUAN

Herpes associated erythema multiforme (HAEM) merupakan penyakit kambuhan (rekuren), dapat dipicu oleh paparan sinar matahari, dan tidak bisa meningkat menjadi *steven-johnson syndrome*¹. Secara klinis, lesi virus HSV muncul 2-17 hari mendahului lesi target pada HAEM. Gejala prodromal non-spesifik seperti *headache*, *malaise* dan demam mendahului lesi pada HAEM. Lesinya dapat persisten, *cyclical* (*acute* dan *self-limiting*), dan rekuren. Lesi yang rekuren dan *cyclical* terutama terjadi pada HAEM. Bibir merupakan tempat utama munculnya lesi dari infeksi HSV pada HAEM. Manifestasi klinis berdasarkan derajat

keterlibatan membran mukosa, eritema multiforme dibagi menjadi EM minor (EMm) jika hanya melibatkan kulit dan satu membran mukosa serta EM mayor (EMM) jika terdapat keterlibatan beberapa membran mukosa.^{2,3} Pada rongga mulut terdapat makula yang berwarna merah, ulserasi multipl dengan permukaan fibrinosis yang berwarna putih abu-abu. Keadaan ini umumnya terbatas pada mukosa bukal, mukosa labial, atau lidah. Krusta yang hemoragik (berdarah), berwarna merah kecoklatan secara khas timbul pada bibir. Tanda klasik eritema multiform adalah makula seperti cincin, berwarna putih merah yang disebut lesi target yang muncul pada anggota gerak (lengan, tungkai, lutut, dan

telapak tangan). Lesi kulit pada awalnya berupa makula kecil berwarna merah buram dengan diameter 0,5-2,0 cm. Makula ini akan membesar, berkembang dan membentuk daerah yang bening atau putih pucat di bagian tengah. Tidak lama setelah itu, lesi menjadi vesikel dan bula. Vesikel akan pecah dan membentuk kelompok ulser dengan tepi eritematus.^{4,5}

Diagnosis HAEM ditegakkan secara klinis dan lebih mudah dikenali apabila ada lesi target yang didahului oleh lesi dari infeksi HSV. Lesi yang khas pada kutan dan mukosa atau keduanya, mendukung diagnosis klinis HAEM. Pemeriksaan serologi untuk mengidentifikasi HSV-1 dan HSV-2 serta untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik IgM dan IgG dapat dijadikan pemeriksaan penunjang diagnosis HAEM.^{6,7,8}

HAEM sering didiagnosis banding dengan gingivostomatitis herpetik primer. Gambaran klinis yang membedakan dengan EM adalah ulserasi multipel yang menyatu membentuk ulser tidak teratur yang lebih besar serta terutama terjadi pada anak-anak. Serta biasanya tidak timbul ruam pada kulit. Selain itu HAEM juga bisa didiagnosis banding dengan pemfigus vulgaris (PV). Gambaran klinis yang membedakan dengan EM dengan PV adalah tidak terdapatnya lesi target.^{9,10}

LAPORAN KASUS

Seorang pasien perempuan wanita 41 tahun yang datang ke praktek dengan keluhan timbul sariawan dan keropeng pada bibir, hilang timbul dan mudah berdarah. Selain itu, terdapat juga keluhan sariawan yang berpindah-pindah di dalam mulut sudah sejak 1 tahun. Sebelum Sariawan muncul selalu didahului demam.

Pemeriksaan ekstra oral terdapat ulserasi dan krusta warna merah kecoklatan. Pemeriksaan intra oral pasien tidak terdapat lesi, namun mukosa tampak pucat. Pasien sering mengalami pusing, letih, lemah dan lesu. Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan ekstraoral dan intraoral dapat ditegakkan diagnosis pada pasien ini, yaitu HAEM. Pasien dirujuk untuk dilakukan pemeriksaan laboratorium, ternyata kondisi pasien disertai anemia kronis dengan hasil Hemoglobin (Hb), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Cell Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Cell Hemoglobin Concentration* (MCHC) di bawah nilai rujukan (Tabel 1). Pemeriksaan Anti HSV IgG yaitu : 44,2 (reaktif) sehingga didiagnosa HAEM disertai Anemia kronis. Pasien diberikan diberikan obat parasetamol 500 mg, *acyclovir* 400 mg, resep campuran pasta yang terdiri dari *dexamethasone*, avil, lanolin, vaselin, asam folat; dan vitamin B12. Pemberian asam folat dan vitamin B₁₂ bertujuan untuk membantu penyembuhan mukosa oral pasien, ekonimis dan efek samping yang sedikit. Asam folat (B₉) dan vitamin B₁₂ esensial bagi pertumbuhan sel dan berperan sebagai koenzim dalam sintesis sel baru, sehingga dapat mempercepat proses regenerasi sel. Pasien juga diberikan Komunikasi, Informasi, dan Edukasi (KIE) untuk memperbaiki pola makan yang lebih sehat seimbang, mencukupkan makan buah dan sayuran, serta istirahat yang cukup.



Gambar 1. Lesi pada bibir pada Kunjungan I (krusta serosanguis warna kuning hitam kecoklatan)



Gambar 2. Kondisi Bibir pada Kunjungan II (kondisi bibir atas dan bibir bawah)



Gambar 3. Kondisi Intra Oral Kunjungan II

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan	10 Juni 2021	Nilai Rujukan
Hb	9,3	(P : 10,7 – 14,7) gr/dl
Ht	26,3	(31-43) %
Eritrosit	3,03	(3,7 – 5,7) juta/UI
Leukosit	10.100	(5.500 – 15.500) /mm ³
Trombosit	148.000	(217.000 – 497.000)/mm ³
MCV	70	(72 – 88) fL
MCH	21	(23– 31) pg
MCHC	30,5	(32 – 36) %
LED	17	0-20mm/jam
Anti HSV I IgG	44,2	Reaktif >11

Tujuh hari kemudian pasien datang lagi untuk kontrol. Pada pemeriksaan klinis terlihat adanya perbaikan kondisi pada lesi di bibir. Pasien juga mengaku keluhan sakit dan perih pada bibir jauh berkurang dari sebelumnya. Pemeriksaan ekstraoral memperlihatkan bahwa krusta hemoragik pada bibir atas dan bawah sudah tidak ada dan meninggalkan lesi deskuamasi yang tampak kering, akan tetapi lesi makula dan erosif kemerahan masih tampak pada bibir atas dan bawah. Pasien diinstruksikan untuk meneruskan pemakaian salep racikan; asam folat, dan vitamin B₁₂.

DISKUSI

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan laboratorium, pasien didiagnosis sebagai EM, yang disertai dengan penurunan kualitas eritrosit. EM merupakan penyakit inflamasi yang bersifat akut dan memiliki manifestasi pada kulit maupun mukosa oral, kadang juga dapat ditemukan lesi pada mukosa lainnya, seperti genital. Lesi ekstra oral pasien ini berupa krusta hemoragik, disertai deskuamasi, dan cenderung mudah berdarah (*tend to bleed*) pada bibir. Kecenderungan perdarahan merupakan gambaran klinis yang khas pada EM karena secara patogenesis terdapat vaskulitis (peradangan pembuluh darah) yang menyebabkan mukosa oral mudah berdarah. Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar MCV, MCH, dan MCHC pada pasien. Hal ini menunjukkan bahwa pasien mengalami kondisi penurunan kualitas eritrosit atau defisiensi hematinik. Defisiensi mikronutrien pada pasien ini diperkirakan berupa defisiensi vitamin B₁₂ dan asam folat, karena kadar haemoglobin masih dalam batas normal. Defisiensi hematinik dapat menyebabkan penurunan kualitas eritrosit sehingga kondisi ini perlu dipertimbangkan dalam pemberian tatalaksana secara komprehensif pada kasus EM tersebut.^{11,12}

Penurunan kadar MCV dan MCH dari hasil pemeriksaan hematologi pasien mengarah pada anemia mikrositik. Anemia mikrositik sering ditemukan pada anak dan dewasa muda, karena kemungkinan produksi eritropoietin pada renal ditekan oleh adanya inflamasi sehingga terjadinya penurunan produksi sel darah merah, atau karena kurangnya jumlah zat hematinik untuk perkembangan optimal sel darah merah yang kemudian menyebabkan mikrositosis.¹³

Yang menarik dari kasus ini adalah mekanisme hipersensitif yang dilalui adalah tipe II (reaksi sitotoksik). Reaksi alergi tipe II merupakan reaksi yang menyebabkan kerusakan pada sel tubuh oleh karena antibodi melawan/menyerang secara langsung antigen yang berada pada permukaan sel. Antibodi yang berperan biasanya Ig G. Alergen pada kasus ini adalah virus herpes akan diikat antibodi yang berada di permukaan sel dan akan melekat pada permukaan sel darah merah. Kompleks ini akan mengaktifkan komplemen, yang berakibat hancurnya sel darah merah. Contoh penyakit karena mekanisme ini adalah *Myasthenia Gravis*, *Anemia Hemolitik*, *Grave's Disease*.^{14,15}

Pada kasus pasien mengalami anemia yang terjadi karena infeksi virus herpes. Paparan infeksi virus dapat menimbulkan anemia hemolitik. Pada anemia ini terjadi hemolisis secara perlahan yang menurunkan kadar hemoglobin. Kadar hemoglobin yang didapatkan dapat berkisar 3-9 gr/dl. Keadaan ini sama dengan yang dialami pada pasien, yaitu Hb pasien 9,3 gr/dl.^{16,17,18}

Tahap awal patogenesis EM berupa pembentukan kompleks antigen (berupa alergen yang masuk ke dalam tubuh) dan antibodi dalam sirkulasi pembuluh darah. Jika antigen gagal dihilangkan atau sel-sel fagosit atau makrofag tidak mampu melakukan fungsinya, maka antigen akan

berada dalam sistem sirkulasi lebih lama. Tahapan selanjutnya terjadi deposit kompleks imun pada sejumlah jaringan, dan pada akhirnya memunculkan reaksi inflamasi di berbagai lokasi pada tubuh, salah satunya pada rongga mulut. Reaksi kompleks antigen dan antibodi dapat menyebabkan terjadinya vaskulitis atau inflamasi pada pembuluh darah, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah serta menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah. Kondisi inilah yang memungkinkan terjadinya proses hemoragik. Tanda-tanda perdarahan pada pasien ini ditemukan pada lesi bibir.^{16,17}

Vitamin B₁₂ adalah salah satu *co-enzym* dan dibutuhkan dalam pembentukan sel darah merah. Asam folat juga memiliki peran penting sebagai komponen dari enzim yang dibutuhkan oleh DNA, RNA, produksi sel darah merah, sel darah putih, penting dalam jalur metabolik pertumbuhan sel, replikasi, serta mempertahankan kehidupan sel. Gaya hidup dan kebiasaan makan makanan yang kurang bergizi mengakibatkan terjadinya gangguan proses metabolik melalui reaksi reduksi oksigen pada respirasi seluler. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan homeostasis di dalam tubuh yang berdampak pada terhambatnya proses penyembuhan lesi oral. Vitamin B₁₂ merupakan vitamin yang mengandung *cobalt* yang disintesis oleh mikroorganisme dan muncul dalam bentuk kimia yang berbeda pada makanan yang berasal dari hewan, termasuk susu, keju, dan telur, atau makanan yang diperkaya vitamin B₁₂ artifisial. Vitamin B₁₂ di dalam tubuh manusia memiliki dua fungsi metabolik yang penting, yaitu pertama sebagai *methylcobalamin* yang berperan sebagai *co-enzym* pada metilasi dari homosistein terhadap metionin di dalam sitosol. Reaksi ini merupakan langkah awal yang penting dalam proses konversi asam folat menjadi bentuk aktif secara metabolik

yang diperlukan sebagai *co-enzym* pada sintesis timidin untuk DNA, fungsi kedua yaitu vitamin B₁₂ sebagai *5'-deoxyadenosyl cobalamin*, atau *co-enzym* pada konversi dari *co-enzym A L-methylmalonyl* menjadi *co-enzym A succinil* di dalam mitokondria.^{19,21}

Asam folat yang juga diberikan pada pasien ini, memiliki peran penting dalam sintesis asam nukleat, regenerasi *methionine*, reaksi balik, dan reaksi redoks yang diperlukan untuk metabolisme secara normal. Folat dibutuhkan dalam berbagai reaksi biokimia sintesis *S-adenosylmethionine* (SAM) untuk metilasi DNA, RNA, dan protein. Asam folat juga memiliki peranan dalam sintesis *de novo* purin dan timidilat untuk replikasi dan perbaikan DNA. Purin memiliki peran penting dalam pertumbuhan, perbaikan dan perkembangan sel karena sejalan dengan basis pirimidin heliks DNA, dan juga pada sintesis *de novo* timidilat. Timidilat sintase merupakan enzim yang berperan dalam replikasi sel dan jaringan. Jadi pemberian terapi mikronutrien yang mengandung vitamin B₁₂ dan asam folat pada pasien ini dapat membantu proses sintesis DNA dan protein sel epitel mukosa oral, yang berpengaruh pada proses pertumbuhan, perkembangan, dan perbaikan, sel serta membantu mempercepat proses penyembuhan lesi oral. Kunjungan kontrol berkala dan pemeriksaan lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi kondisi pasien. Lesi oral pada pasien ini memiliki prognosis.^{20,21,22}

Penurunan kualitas eritrosit ditandai dengan hasil pemeriksaan laboratorium yaitu: penurunan nilai MCV, MCH, MCHC. Hal tersebut jika dibiarkan tanpa tatalaksana medis maka dapat mengarah pada kondisi anemia. Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi pasien pada kasus ini, menunjukkan kualitas eritrosit yang mengalami penurunan, atau biasa

disebut dengan defisiensi hematinik, sehingga dalam tata laksana EM pasien ini harus mempertimbangkan faktor tersebut.

KESIMPULAN

Asam folat dan vitamin B₁₂ berperan penting dalam sintesis DNA eritrosit, pembelahan sel, dan perbaikan jaringan sehingga dapat diberikan sebagai terapi untuk mempercepat penyembuhan lesi mukosa oral pada pasien EM yang mengalami penurunan kualitas eritrosit atau kondisi anemia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada Fakultas Kedokteran Gigi Baiturrahmah yang telah membantu dalam proses publikasi dari artikel laporan kasus ini. Semoga bisa bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

- Joseph, Isaac, 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.
- Chan MD, Goldman R. *Erythema Multiforme in Children, the Steroid Debate*. Canadian Family Physician. June 2013, Vol-59: 635-636.
- Dios, P, Crispian S, Oslei, P. *Oral Medicine and Pathology*. 2016. At a glance.
- Trayes K, Gillian L, James S. *Erythema Multiforme: Recognition and Management*. J. 2019. 100(2)
- Lewis M, Philip J. *Oral Medicine in Primary Dental Care*. 2011. BDJ Books
- Samim F, Christopher Z, Michele W. *Erythema Multiforme : A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment*. 2013. Elsevier
- Soeprapto, Andrianto. *Pedoman dan Tatalaksana Praktik Kedokteran Gigi*. 2017.
- Langlais, R., Craig, S., dan Jill, *SLesi Mulut Yang Sering Ditemukan*. 2017. EGC.
- Kishore, et al.. *Herpes Associated Erythema Multiforme-A Diagnostic Dilemma*. International Journal of Scientific Study 2013 vol. 1(2).
- Ganesan, Anuradha, Gautham Kumar. *Management of Antibiotic Induced Oral Manifestation of Erythema Multiforme: A Case Report and Concise Review*. 2014. RRJDS Vol.2 Issue 3.
- Åsberg AE, Mikkelsen G, Aune MW, Åsberg A. *Empty iron stores in children and young adults- the diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC*. Int J Lab Hematol. 2014;36(1):98-104. DOI:10.1111/ijlh.12132
- Chang JY, Wang Y, Wu Y, Cheng S, Chen H, Sun A. *Science Direct Hematinic deficiencies and pernicious anemia in oral mucosal disease patients with macrocytosis*. J Formos Med Assoc. 2015;(1):1-6. DOI:10.1016/j.jfma.2015.03.015
- De Loughery T. *Microcytic anemia*. N Engl J Med. 2014;(371):1324-31. DOI:10.1016/B978-0-323-05405-8.00144-3
- Shah, Shreyas; Girish Chauhan; B>S Manjunatha; dan Kapil Dagrus. *Drug Induced Erythema Multiforme: Two Cases Series with Review of Literature*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014. Vol.8(8): ZH01-ZH04.
- Hikmah N, Dawanti DAR. *Seputar Reaksi Hipersensitifitas*. Stomatognathic Jurnal. Vo.7 No. 2. 201. 108-12.
- Sokumbi.Olayemidan David A. Wetter. *Clinical Features, Diagnosis, and Treatment of Erythema Multiforme: A Review for The Practicing Dermatologist*. The International Society of Dermatology. 2012. 51, 889-902.
- Kamala K.A, Ashok L, Rajeshwari G. *Herpes Associated Erythema Multiforme*. Contemp Clint Dent. Oct-Des 2011;2(4):372-375.
- Hedge et al. *Oral Lesions of Drug Induced Erythema Multiforme, Report of Three Cases*. Journal of Contemporary Medicine 2013;3(3):193-196.
- Bharati Pathil, Sushmini Hedge, Shobha Naik. *Oral Blistering- Report of Two Cases of Erythema Multiforme and Literature Review*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. Sept 2013, Vol-7(9):2080-2083.
- Kevin Berdman MD. *Erythema Multiforme*. A.D.A.M. Medical Encyclopedia; 2013.
- Moll R, Davis B. *Iron, vitamin B12, and folate*. Med (United Kingdom). 2017;45(4):198-203. DOI:10.1016/j.mpmed.2017.01.007
- Mahmood L. *The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency*. J Heal Res Rev. 2014;1(1):5. DOI:10.4103/2394-2010.143318