

CREST Syndrome

Joko Anggoro

Abstrak

Sindroma CREST (*calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, dan telangiectasia*) syndrome adalah anggota kelompok heterogen skleroderma. Frekuensi di Amerika Serikat, insidensi sklerosis sistemik berkisar antara 2,7-19,3 kasus baru per juta orang dewasa per tahun. Peningkatan yang tampak dalam insidensi dan prevalensi selama 50 tahun terakhir kemungkinan besar karena klasifikasi yang lebih baik, diagnosis yang lebih dini, dan survival yang lebih baik. Beberapa penelitian antibodi serum menunjukkan bahwa sindrom CREST mungkin mencakup sekitar 22-25% dari semua kasus sklerosis sistemik; tetapi, penelitian epidemiologis yang mencari secara spesifik pada sindrom CREST masih belum ada. Naskah ini mengupas lebih dalam tentang sindrom CREST mulai aspek klasifikasi penyakit ini dalam skleroderma, patogenesis, gambaran klinis, prognosis, dan terapi yang terbaru.

Katakunci

Sindrom CREST, patogenesis, klinis, terapi

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: jokoanggoro@gmail.com

1. Pendahuluan

CREST (*calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, dan telangiectasia*) syndrome adalah anggota kelompok heterogen skleroderma, dan namanya merupakan singkatan dari gambaran klinis kardinal dari sindrom. Pada tahun 1910, Thibierge dan Weissenbach memberikan laporan kasus pertama kalinya tentang apa yang kemudian disebut sebagai CRST (*calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, sclerodactyly, dan telangiectasia*) syndrome dalam bahasa Inggris oleh Winterbaure yang, pada tahun 1964, menjelaskan sebuah serangkaian kasus dari 8 pasien dengan gambaran klinis yang menyusun singkatan CRST. Meski ia memperhatikan dismotilitas esofagus pada 4 dari 8 pasien, ia tidak memasukkan gambaran ini dalam deskripsi awal sindrom CRST. Frayha dkk mencatat seringnya kemunculan dismotilitas esofagus dan mengusulkan bahwa akronim CREST mungkin lebih tepat. Velayos dkk mengamati 13 pasien dengan sindrom CREST dan CRST dan menemukan bahwa kedua sindrom ini adalah sama.¹

Skleroderma atau sklerosis sistemik merupakan penyakit kronik yang belum diketahui pasti penyebabnya ditandai dengan kelainan akumulasi jaringan ikat pada kulit dan berbagai organ. Frekuensi di Amerika Serikat, insidensi sklerosis sistemik berkisar antara 2,7-19,3 kasus baru per juta orang dewasa per tahun. Prevalensinya adalah 253-286 kasus per juta orang. Prevalensi tertinggi dilaporkan pada kelompok Amerika Pribumi Choctaw di Oklahoma (660 kasus per juta, didasarkan pada 14 kasus). Peningkatan yang tampak dalam insidensi dan prevalensi selama 50 tahun terakhir kemungkinan besar karena klasifikasi yang lebih baik, diagnosis yang lebih dini, dan survival yang lebih baik. Beberapa penelitian antibodi serum menunjukkan bahwa sindrom CREST

mungkin mencakup sekitar 22-25% dari semua kasus sklerosis sistemik; tetapi, penelitian epidemiologis yang mencari secara spesifik pada sindrom CREST masih belum ada.²

Di negara lain, insidensi sklerosis sistemik (skleroderma) sedikit lebih rendah daripada di Amerika Serikat. Di Jerman, sklerosis sistemik terjadi pada 3,6 pasien per juta orang per tahun; persentase tinggi (45,5%) pasien yang di dalam populasi ini memiliki bentuk skleroderma terbatas. Insidensi di Spanyol adalah 0,3 kasus per juta orang dewasa per tahun dan di Inggris adalah 3,7 kasus per juta per tahun. Prevalensi penyakit sedikit lebih rendah di negara lain dibandingkan dengan Amerika Serikat; di Inggris 82 kasus per juta per tahun, di Perancis 158 kasus per juta.³⁻⁶

Prevalensi dan insidensi sklerosis sistemik lebih tinggi pada orang kulit hitam daripada kulit putih. Prevalensi penyakit difus diantara pasien kulit hitam hampir dua kali lipat daripada pasien kulit putih. Survival untuk pasien kulit hitam versus bukan kulit hitam secara marginal lebih buruk selama 12 tahun pertama setelah diagnosis, tetapi, secara umum, survival untuk kedua kelompok sebanding. Perempuan memiliki insidensi skleroderma yang lebih tinggi daripada laki-laki. Perbedaan ini tampak lebih jelas selama usia subur dengan rasio perempuan terhadap laki-laki secara keseluruhan sebesar 4,6:1. Usia onset skleroderma biasanya sekitar 30-65 tahun. Perempuan kulit hitam cenderung untuk memunculkannya pada usia yang lebih muda.⁷

Classification Criteria for Rheumatic Disease tahun 1980 oleh *American College of Rheumatology* adalah sistem yang digunakan paling luas untuk skleroderma sistemik. Karena dirancang untuk aplikasi penelitian dan tidak untuk diagnosis klinis, sistem ini mendapatkan kritik karena sensitivitas yang rendah dalam mengiden-

tifikasi penyakit dini dan bentuk skleroderma sistemik yang lebih ringan seperti sindrom CREST (scleroderma terbatas/limited scleroderma). Beberapa sistem klasifikasi baru mungkin mengelompokkan lebih baik spektrum skleroderma sistemik yang luas.⁸

Referat ini ingin mengupas lebih dalam tentang sindrom CREST mulai aspek klasifikasi penyakit ini dalam skleroderma, patogenesis, gambaran klinis, prognosis, dan terapi yang terbaru, semoga bermanfaat.

2. Tinjauan Pustaka

2.1 Klasifikasi sindrom CREST

Karena dirancang untuk aplikasi penelitian dan tidak untuk diagnosis klinis, sistem klasifikasi tahun 1980 oleh *American College of Rheumatology* mendapatkan kritik karena sensitivitas yang rendah dalam mengidentifikasi penyakit dini dan bentuk skleroderma sistemik yang lebih ringan seperti sindrom CREST. Keterbatasan ini disebabkan oleh pengelompokan pasien dengan sindrom skleroderma ke dalam 2 kelompok: mereka dengan skleroderma kutaneus difus dan mereka yang memiliki bentuk skleroderma lebih terbatas sedangkan yang lainnya menunjukkan adanya keterlibatan visera, prognosis yang lebih buruk, dan mortalitas yang lebih tinggi semuanya lebih sering muncul pada pasien dengan penyakit difus.⁸

Pada tahun 2004, Nadashkevich dkk mengusulkan kriteria klasifikasi (1) autoantibodi terhadap protein sentromer, Scl-70 (topo I) dan fibrillarin; (2) fibrosis pulmoner bibasilar; (3) kontraktur pada sendi jari atau *prayer sign* (tanda pendoa); (4) penebalan dermis proksimal terhadap lengan; (5) calcinosis kutis; (6) fenomena Raynaud (setidaknya perubahan warna 2 fase); (7) hipomotilitas distal esofagus atau esofagitis refluks; (8) sklerodaktili atau edema jari tangan nonpitting; dan (9) telangiectasia, yang dapat diingat dengan singkatan ABCDCREST. Memenuhi 3 atau lebih kriteria mengindikasikan skleroderma sistemik definitif dengan sensitivitas dan spesifisitas mencapai masing-masing 99% dan 100%.

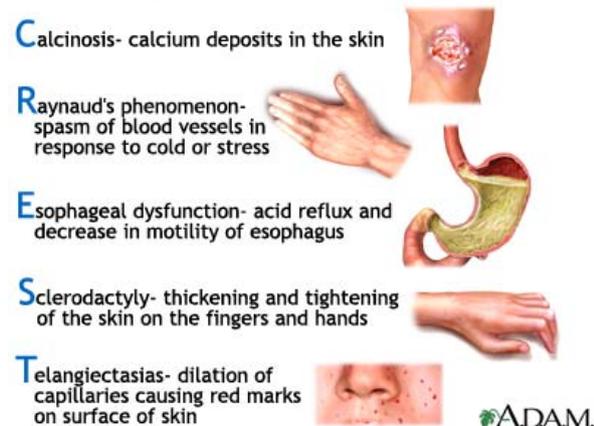
Juga pada tahun 2004, Maricq dan Valter memiliki usulan yang meski kompleks tetapi kemungkinan sangat berguna untuk mengklasifikasikan kelainan spektrum skleroderma. Klasifikasi untuk penyakit spektrum skleroderma adalah sebagai berikut:

- Tipe I – keterlibatan kulit secara difus proksimal terhadap siku atau lutut; termasuk batang tubuh
- Tipe II – keterlibatan kulit secara intermediate proksimal terhadap metacarpal phalangeal/metatarsal
- Tipe III – hanya *digital sclerodactyly* (memenuhi kriteria minor *American College of Rheumatology* tetapi mengeksklusi mereka tanpa keterlibatan kulit)
- Tipe IV – *scleroderma sine scleroderma* (pola kapiler atau pitting scar dan keterlibatan visera;

tidak ada antibodi antisentromer; tidak ada telangiectasia)

- Tipe V – penyakit jaringan ikat tak terdiferensiasi dengan 2 atau 3 dari gambaran skleroderma berikut: sklerodaktili, *pitting scar*, atau pola kapiler skleroderma; atau salah satu dari gambaran tersebut bersama dengan salah satu dari berikut ini: Raynaud phenomenon, fibrosis pulmoner, atau keterlibatan visera (esofagus, jantung, ginjal); tetapi tidak memenuhi kriteria untuk kelompok III dan IV; tidak ada antibodi antisentromer; tidak ada telangiectasia
- Tipe VI – CREST; tidak ada keterlibatan kulit, atau hanya sklerodaktili, telangiectasia diperlukan dengan salah satu atau lebih akronim lain; atau antibodi antisentromer diperlukan dengan 2 atau lebih akronim
- Tipe VII – bila dijumpai tipe II dan III serta gejala CREST
- Tipe VIII - bila dijumpai tipe II dan III tanpa gejala CREST.⁸

The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**



Gambar 1. Tanda kardinal sindrom CREST

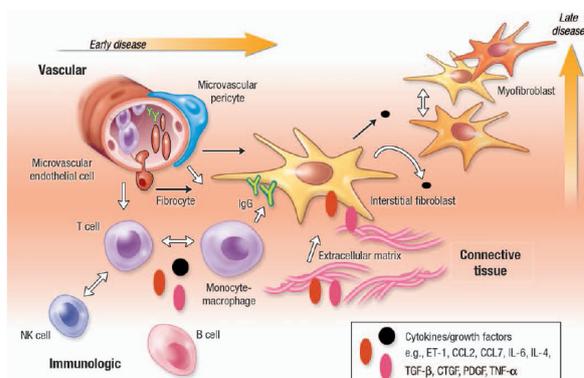
2.2 Patogenesis

Patogenesis penyakit skleroderma kompleks melibatkan interaksi sistem imun, genetik, vaskulopati, dan fibrosis jaringan. Tiga gambaran patologis primer ditemukan dalam skleroderma dan mencakup peningkatan deposit kolagen, infiltrasi sel mononuklear perivaskuler, dan abnormalitas vaskuler. Ciri khas patologis dari skleroderma adalah fibrosis jaringan yang progresif. Kolagen (tipe I, III, IV, dan VII), fibronektin, glikosaminoglikan, dan proteoglikan menumpuk di dalam interstitium dan dalam intima arteri kecil. Fibroblast kulit pada pasien skleroderma teraktifkan secara persisten.⁹

Infiltrasi mononuklear kemungkinan mendahului fibrosis jaringan. Meski infiltrat inflamatorik ini mungkin menyertai fibrosis dalam jaringan, ia mungkin juga muncul tanpa fibrosis, menunjukkan bahwa infiltrasi ini

adalah kejadian awal dalam patogenesis skleroderma. Limfosit CD4 mendominasi dalam infiltrat inflamatorik. Sel T supresor berkurang jumlahnya. Makrofag muncul dalam jumlah yang lebih tinggi, seperti halnya eosinofil, basofil, sel mast, dan sel B. Sel ini mengkresikan sejumlah sitokin, yang keseimbangannya sangat penting dalam patogenesis fibrosis.¹⁰

Beberapa sitokin telah dikaitkan dalam kemunculan fibrosis. *Transforming growth factor-beta* (TGF- β) menstimulasi sintesis kolagen, dan kadar plasma sitokin ini meningkat pada pasien skleroderma (baik dalam skleroderma terbatas dan difus). Interleukin 4 dan 6, sitokin yang dihasilkan oleh sel T helper-2 (TH2), sebuah stimulator potensial sintesis kolagen, mengalami overekspresi dalam kulit skleroderma. Fibroblast skleroderma mensekresikan kadar *connective tissue growth factor* (CTGF) basal yang lebih tinggi daripada fibroblast normal. Fibroblast skleroderma kurang responsif terhadap *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang dalam keadaan normal bekerja untuk menekan ekspresi CTGF. Peningkatan kadar *platelet-derived growth factor* (PDGF) ditemukan dalam kulit pasien skleroderma (Khan et al, 2005). Abnormalitas vaskuler juga seperti halnya merupakan kontributor awal terhadap patogenesis skleroderma. *Pericyte*, sel mural mirip otot polos pada pembuluh kapiler, mensintesis komponen matriks dan sitokin yang mengaktifkan fibroblast; dengan demikian, mereka adalah mediator potensial untuk perubahan patologis dalam skleroderma. Densitas *pericyte* meningkat di dalam mikrovaskuler zona perifer dari penyakit yang aktif. Secara klinis, perubahan mikrovaskuler yang tampak dalam kapiler lipatan kuku sebagai tumpukan kapiler yang lebih besar yaitu fenomena Raynaud vasospastik muncul pada sebagian besar pasien skleroderma (Denton and Black, 2008). Sebagai kesimpulan, meski pemicu utama untuk sindrom CREST masih belum diketahui, kemungkinan adalah bahwa abnormalitas sel endotelial vaskuler memicu terjadinya infiltrasi mononuklear, dan gangguan yang dihasilkan dalam sel TH-1 dan/atau TH-2 dan keseimbangan sitokin menyebabkan aktivitas fibroblast yang abnormal dan peningkatan deposit kolagen.



Gambar 2. Tanda kardinal sindrom CREST

2.3 Penyebab

Penyebab skleroderma terbatas masih belum diketahui. Penelitian terhadap faktor genetik hanya menunjukkan kemunculan jarang berupa keluarga dengan kasus multipel. Asosiasi HLA muncul tetapi tidak kuat, termasuk adalah HLA-DRB*01, HLADRB*11, HLA-A*32 menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap skleroderma dan HLA-DRB*07, HLA-B*57 dan HLA-Cw*14 sebagai bersifat protektif.¹¹

Faktor lingkungan juga seperti halnya penting. Beberapa kemiripan dalam gambaran klinis terjadi dengan paparan L-tryptophan dan minyak rapeseed (rapa). Pekerjaan tertentu telah dikaitkan dengan peningkatan risiko terhadap sklerosis multipel, termasuk guru perempuan, pekerja tekstil perempuan, dan pekerja konstruksi bangunan. Paparan terhadap silika, perekat sintesis, solvent (termasuk cairan pelarut produk pembersih) telah dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami sklerosis sistemik walau tidak terbukti signifikan.¹²

2.4 Gejala Klinis

2.4.1 Anamnesis

Dalam perjalanan penyakit yang tipikal untuk skleroderma terbatas, pasien pertama memperhatikan munculnya fenomena Raynaud. Seiring berlalunya waktu (biasanya bertahun-tahun), jari menjadi bengkak, kemudian kulit menebal secara perlahan. Manifestasi organ internal muncul secara lambat selama bertahun-tahun.¹

1. **Kalsinosis.** Kalsinosis adalah kalsifikasi patologis pada jaringan lunak. Deposit kristal kalsium hidroksiapatit dapat pada kulit, jaringan lunak, atau otot mungkin subklinis. Ketika simptomatis, mereka mungkin terasa nyeri dan sakit. Mereka dapat membentuk ulkus, mengeluarkan senyawa berwarna putih pucat, dan mengalami infeksi sekunder. Reaksi inflamasi muncul secara intermiten pada lokasi kalsinosis.¹³
2. **Fenomena Raynaud.** Maurice Raynaud mendefinisikan fenomena Raynaud pada tahun 1862. Ia mengamati adanya episode pucat, sianosis, dan/atau rubor pada tangan secara bilateral sebagai respon terhadap suhu dingin atau stres emosional, dengan pulsasi arterial proksimal yang normal, dan tanpa gangren. Pasien kadang menjelaskan perubahan warna secara proksimal hingga mencapai pergelangan tangan. Lebih jarang lagi, kaki terlibat. Jarang terjadi, telinga dan hidung terkena. Kulit yang terlibat terasa dingin selama serangan, tetapi kulit yang di sebelah proksimal terasa hangat. Perubahan warna sering disertai dengan gejala yang termasuk nyeri dan parestesia. Fenomena berlangsung selama hitungan menit hingga jam, dan pasien bebas gejala antar-episode.^{14,15}
3. **Dismotilitas esofagus.** Meski seluruh isi perut mungkin terlibat dalam skleroderma, keterlibatan esofagus adalah yang paling sering dan relevan secara klinis. Dismotilitas adalah hal yang sering muncul terutama hipomotilitas pada 75-86%

pasien dengan sindrom CREST. Semua pasien memiliki motilitas normal pada esofagus proksimal, yang terutama terdiri dari otot striatum. Prevalensi esofagitis dan striktura (41%) dalam populasi pasien ini lebih tinggi daripada pasien yang sehat dengan penyakit refluks gastroesofageal. Gejala *heartburn* dan disfagia bisa terjadi pada pasien dengan esofagitis erosif.¹⁶ Komplikasi dari refluks gastroesofageal yaitu esofagitis Barret, transformasi malignan adenokarsinoma esofageal akibat esofagitis Barret, juga telah terdokumentasikan pada pasien skleroderma. Kemungkinan komplikasi lain dari dismotilitas esofagus dan refluks gastroesofageal adalah *occult aspiration* (aspirasi tersembunyi) dan penyakit pulmoner.¹⁷

4. **Sklerodaktili.** Sklerodaktili berarti penebalan kulit jari tangan dan kaki. Tiga fase perubahan kulit muncul dalam skleroderma: fase edematosa, fase induratif, dan fase atrofi. Pasien dengan skleroderma yang masih dini muncul dengan *puffy* edema pada jari tangan dan mungkin melaporkan adanya kaku pagi hari atau atralgia. Fase edematosa biasanya pendek (dalam hitungan bulan, tetapi kadang hingga tahunan). Dalam fase induratif, kulit menjadi lebih tebal, tampak mengkilat, lipatan kulit menghilang dan kencang, eritema mungkin muncul, pasien mungkin mengeluh gatal. Dalam skleroderma terbatas, proses ini berlangsung perlahan selama bertahun-tahun. Pada akhir perjalanan skleroderma, kulit menjadi rapuh dan kendur seiring memasuki fase atrofi. Pada pasien skleroderma terbatas, perubahan penyakit kulit terjadi secara perlahan, selama bertahun-tahun, biasanya keterlibatan kulit terjadi pada distal siku dan lutut, meski dapat melibatkan wajah dan leher.¹⁸
5. **Telangiektasia.** Telangiektasia adalah lesi yang dibentuk oleh sekumpulan pembuluh darah yang mengalami dilatasi. Pada pasien skleroderma, telangiektasia terjadi pada wajah, badan tubuh atas, dan tangan. Lesi mungkin juga terjadi pada permukaan mukosa (seperti bibir) dan sepanjang traktus gastrointestinal (perdarahan saluran cerna rekuren) dan mungkin asimtomatis.¹
6. **Manifestasi lainnya.** Arthralgia sering terjadi (90% pasien), tetapi arthritis erosif jarang terjadi. Kelemahan otot proksimal dapat terjadi (Tager and Tikly, 1999). Hipertensi pulmoner paling sering muncul tanpa adanya fibrosis interstisial pada sekitar 3-14% pasien sindrom CREST. Hipertensi pulmoner adalah kejadian yang sangat akhir dan prognosis buruk, dengan tingkat mortalitas sebesar 50% setelah 2 tahun. Gejala yang menandai fenomena ini termasuk dispnea saat aktivitas dan batuk.¹⁹ Keterlibatan miokardium jarang terjadi pada pasien dengan skleroderma terbatas; bermanifestasi sebagai dispnea saat aktivitas, fatigue, dan palpitasi. Aritmia dan abnormalitas konduksi dapat terjadi.²⁰ Sindrom tumpang tindih (*overlap*

syndrome) penyakit autoimun juga dapat ditemukan bersama skleroderma. Sindrom Sjogern's, arthritis rematoid, hepatitis autoimun, bahkan sirosis bilier primer mungkin berhubungan dengan sindrom CREST maupun skleroderma.²¹⁻²⁴ Krisis ginjal jarang terjadi pada mereka dengan skleroderma terbatas (1%); mereka memanifestasikan percepatan hipertensi, gagal ginjal, dan anemia hemolitik mikroangiopatik (Korn, 2003). Skleroderma berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi untuk kanker, secara khusus kanker paru.²⁵

2.4.2 Pemeriksaan Fisik

1. **Kalsinosis.** Dalam skleroderma, deposit kalsifikasi ditemukan terutama dalam ekstremitas, sendi sekitarnya, dan penonjolan tulang sekitarnya. Deposit biasanya ditemukan dalam permukaan fleksor tangan dan permukaan ekstensor lengan bawah dan lutut. Deposit berada dalam dermis tetapi dapat ditemukan dalam jaringan periartikuler yang lebih dalam.¹³
2. **Fenomena Raynaud.** Perubahan warna trifasik yang terdiri dari pucat, sianosis, dan eritema mewakili masing-masing fase vasokonstriksi, aliran darah yang lambat, dan reperfusi. Perubahan warna meluas secara proksimal dari ujung jari menuju berbagai tingkatan, dengan batas demarkasi yang jelas.¹⁵
3. **Dismotilitas esofagus.** Perubahan paling awal di dalam esofagus distal (terutama terdiri dari otot polos) adalah pola kontraksi yang tidak terorganisir dan tidak terkoordinasi yang menyebabkan peristaltik yang lambat atau tidak ada. Tekanan *lower esophageal sphincter* (LES) biasanya lebih rendah setelah diperiksa dengan manometri esofagus dan relaksasi inkomplit LES terjadi. Pemeriksaan HRCT (high resolution CT) radionuklir atau skintigrafi esophagus bisa membantu menilai apakah terdapat kelainan waktu transit di esophagus.^{17,16}
4. **Sklerodaktili.** Proses ini biasanya dimulai dalam jari distal dan berlanjut secara proksimal, mungkin juga terjadi pada wajah, pada dahi, dan sekitar mulut. Keterlibatan wajah dapat berakibat pada gambaran mauskopf (kepala tikus). Bibir menjadi lebih tebal, dan alur radial muncul di sekitar mulut. Apertura oralis berkurang ukurannya (mikrostomia), kerutan pada dahi menghilang.¹⁸
5. **Telangiektasia.** Lesinya datar dan nonpulsatil dan biasanya memiliki bentuk persegi atau memanjang. Pembuluh darah sangat berdekatan sehingga tampak sebagai lembaran tikar.¹

2.4.3 Pemeriksaan laboratorium

Tes ANA (*Antinuclear antibody*): skleroderma terbatas berhubungan dengan kenaikan awal kadar ANA, dimana sensitivitas ANA pada sklerosis sistemik 85%, spesifitas sekitar 54%. Lupus eritematosus sistemik, artritis

rematoid, dan penyakit jaringan ikat lain juga sering memberikan hasil ANA yang positif.²⁶

Antibodi antisentromer (ACA): ditemukan pada sekitar 50-90% pasien scleroderma, dan 82-96% pasien sindrom CREST, spesifitasnya 95%. Antibodi Scl-70 (anti-topoisomerase I) ini berhubungan dengan skleroderma difus, awal keterlibatan organ dalam, dan penanda prognosis buruk.²⁷ Indikator non spesifik inflamasi (leukositosis ringan, anemia normositik-normokromik, trombositosis, peningkatan laju enap darah, dan peningkatan protein reaktif) jarang tapi mungkin ditemukan pada skleroderma terbatas.

2.5 Mortalitas dan morbiditas

Di dalam sebuah penelitian tahun 2007 di AS oleh Steen dan Medsger, tingkat survival dari waktu diagnosis diestimasikan sekitar 77.9% pada 5 tahun, 66% pada 10 tahun, 37.4% pada 15 tahun, dan 26.8% pada 20 tahun. Luas keterlibatan kulit adalah prediktor baik untuk survival pada pasien dengan skleroderma. Penyakit kutaneus yang terbatas berhubungan dengan tingkat survival yang lebih baik daripada penyakit difus. Begitu juga pasien yang hanya menderita sklerodaktili memiliki tingkat survival yang lebih baik daripada pasien dengan keterlibatan kulit batang tubuh.

Keterlibatan renal bertanggung jawab atas setengah dari kematian yang terkait skleroderma pada pasien dengan perubahan kulit luas, sedangkan pasien yang hanya memiliki sklerodaktili tidak memiliki kecenderungan untuk mengalami penyakit ginjal apapun. Mortalitas pada pasien dengan keterlibatan kulit yang terbatas memiliki penyebab jantung, pulmoner, dan saluran cerna.²

2.6 Terapi Medis

2.6.1 Secara global (edukasi)

Diagnosis sindrom CREST membawa konsekuensi fisik dan psikologis, sehingga sebuah pendekatan secara holistik untuk penanganan pasien harus dilakukan. Evaluasi keterlibatan organ, edukasi pasien tentang perjalanan klinis penyakit, dukungan keluarga, dan pengobatan yang didasarkan atas tingkat keparahan penyakit dan keterlibatan organ diperlukan. Pasien skleroderma mungkin mendapatkan manfaat dari bertemu dengan orang lain yang memiliki penyakit yang sama. Depresi mempengaruhi sekitar 45% pasien dengan sklerosis sistemik dan 64% juga mengalami kecemasan, dengan demikian penilaian dan terapi sejak dini terhadap masalah psikologis ini direkomendasikan.¹ Para peneliti di Eropa telah melakukan penelitian fase I dan II mengenai penggunaan transplantasi sel punca hematopoietik untuk sklerosis sistemik berat, dan uji klinis secara acak kini sedang dilakukan. Hanya penelitian lebih lanjut dan waktu yang akan memberi tahu apakah terapi ini bermanfaat untuk skleroderma berat di masa mendatang.²⁸

2.6.2 Terapi DMARD

Obat-obatan anti rematik modifikasi penyakit (*disease modifying anti-rheumatic drugs/ DMARD*) juga digunakan untuk mengobati penyakit CREST dan skleroderma secara umum. Tujuan utama terapi obat golongan

antiinflamasi-imunosupresan ini mencegah perburukan lesi vaskular, atrofi kulit, dan fibrosis jaringan dengan mengurangi lebih awal inflamasi dan gejala vaskular. Daftar DMARD yang terbukti bermanfaat, kami rangkum dalam tabel 1.

2.6.3 Terapi berdasarkan gejala

1. **Kalsinosis.** Tidak ada penelitian prospektif berskala besar terkontrol plasebo yang telah dilakukan untuk meneliti terapi kalsinosis. Literatur yang ada terutama hanya dari laporan kasus dan serial kasus. Dengan demikian, harus diperhatikan bahwa kalsinosis sembuh secara spontan pada hingga 55% pasien dalam beberapa laporan.¹ Warfarin dosis rendah mungkin bermanfaat pada pasien tertentu dengan penyakit yang masih dini atau ringan.²⁹ Terapi kortikosteroid intralesi, probenecid, diltiazem, bifosfonat, minosiklin, aluminium hidroksida, kolkisin dosis rendah mungkin dapat dicoba, tetapi penelitian acak yang lebih besar diperlukan untuk membuktikan efikasinya.¹
2. **Fenomena Raynaud.** Anjurkan semua pasien dengan fenomena Raynaud untuk menggunakan teknik penghangatan tangan dan tubuh yang baik, penggunaan sarung tangan, topi, dan jaket ke luar rumah dan, jika diperlukan, di dalam rumah. Pentingnya mempertahankan temperatur tubuh dan tangan tetap lebih tinggi tidak dapat dianggap sebagai berlebihan.¹ *Calcium channel blocker* (CCB) adalah pilihan utama terapi medis untuk fenomena Raynaud. CCB yang kerja pendek efektif, tetapi mereka sering berhubungan dengan efek samping (seperti nyeri kepala, flushing, dizziness, edema). Di dalam sebuah penelitian terbaru oleh *Raynaud's Treatment Study Investigators, nifedipine sustained release* mengurangi frekuensi serangan hingga sekitar 60% dan ditolerir dengan baik. CCB kurang efektif dalam fenomena Raynaud terkait skleroderma daripada dalam penyakit Raynaud primer, nifedipin mulai 10 mg tiga kali sehari (maksimal 90mg/hari) atau diltiazem maks 360 mg/hari menunjukkan efektifitas dalam kelompok ini dalam penelitian yang berdurasi lebih lama. Sebuah meta-analisis tahun 2005 tentang terapi CCB untuk fenomena Raynaud oleh Thompson and Pope menunjukkan manfaat kecil dalam mengurangi tingkat keparahan dan frekuensi serangan iskemik (rata-rata 2,8 - 5 serangan lebih sedikit/minggu dan reduksi 33% tingkat keparahan). Selain obat CCB terdapat beberapa macam obat golongan vasoaktif yang memperbaiki kualitas hidup dan prognosis penderita fenomena Raynaud dengan skleroderma. Obat vasoaktif ini kami rangkum dalam tabel 2. Langkah terapeutik berikut ini diusulkan untuk terapi pasien dengan fenomena Raynaud:

- Kurangi dan singkirkan faktor risiko dan pemicu. Hentikan merokok, hindari beta-blocker, dan hindari semua penyebab yang

Tabel 1. Terapi DMARD untuk sklerosis sistemik (Blank and Lorenz, 2006)

Obat	Metode Penelitian (n)	Dosis	Keterangan
Azatioprin + steroid dosis rendah	Retrospektif, (11), 12 bulan	1-3 mg/kgBB/hari	Skleroderma dgn penyakit paru intersisial
Metotreksat	Uji acak buta ganda terkontrol, (12), 1 tahun	15-25 mg/minggu	Skleroderma difus
Siklosporin A	Retrospektif, (16), 1 tahun	2,1-4,1 mg/kg BB	Skleroderma terbatas
Siklofosfamid + prednisolon dosis tinggi	Prospektif terbuka, (28), 6 bulan	750 mg/m ² iv tiap bulan (maks 1500), 10mg/kg	Skleroderma dgn penyakit paru intersisial
Anti TGF- β 1 (CAT-192)	Uji klinik fase I/II (45)	0,5 mg/kg iv	Skleroderma
Anti-thymocyte globulin (ATG) + mycophenolate mofetil	Prospektif (13),	ATG selama 5 hari, MMF selama 1 tahun	Skleroderma

dapat dihindari (seperti penggunaan alat yang bergetar)

- Ajari aktivitas penghangatan tubuh dan tangan
- Berikan formulasi CCB kerja panjang
- Tambahkan pasta nitroglicerol topikal ke dalam regimen ini jika diperlukan.¹

3. **Dismotilitas esofagus.** Terapi dismotilitas esofagus dan refluks gastroesofageal pada pasien skleroderma sama dengan pasien tanpa skleroderma. Immunosupresan sistemik tidak banyak membantu. Tekankan perubahan perilaku (seperti menurunkan berat badan, menaikkan posisi kepala, mengurangi kafein, tembakau, alkohol, coklat dan menghindarinya sebelum berbaring; makan makanan kecil; tunggu 3-4 jam setelah makan sebelum berbaring) (Korn, 2003). Pemberian H₂ blocker (seperti ranitidine, famotidine, nizatidine) mungkin akan membantu meringankan gejala, tetapi penggunaan proton-pump inhibitor seharusnya dilakukan jika terdapat esofagitis erosif. Obat pemacu motilitas (Cisapride) mungkin membantu meringankan gejala. Dilatasi esofagus mungkin membantu jika disfagia yang signifikan atau regurgitasi muncul dengan adanya striktur esofagus.¹⁶
4. **Sklerodaktili.** Berbagai regimen treatment termasuk kortikosteroid, nonsteroid anti-inflammatory drugs, D-penicillamine, IFN-gamma, cyclosporine, dan obat sitostatika telah digunakan dengan keberhasilan terbatas dalam skleroderma.¹
5. **Telangiektasia.** Terapi pulsed-dye laser telah diketahui efektif untuk terapi telangiektasia fasial, tetapi belum diteliti secara spesifik pada pasien CREST. Banyak modalitas terapi telah digunakan

dengan keberhasilan menangani telangiektasia saluran cerna (seperti terapi medis dengan estrogen-progesteron atau desmopressin, ablasi laser, skleroterapi) (Korn, 2003).

2.7 Penanganan bedah

2.7.1 Kalsinosis

Eksisi bedah terhadap deposit lokal besar yang terasa nyeri dapat meredakan gejala; rekurensi jarang terjadi. Jika kalsinosis bersifat difus, rekurensi lebih sering. Debridemen yang berlebihan untuk menyingkirkan semua kalsinosis dapat mengganggu viabilitas jari dan seharusnya dihindari.³¹

2.7.2 Fenomena Raynaud

Simpatektomi servikalis kurang bermanfaat untuk pasien skleroderma daripada pasien dengan fenomena Raynaud sekunder terhadap penyakit vaskuler perifer. Pendekatan pembedahan yang lebih baru termasuk *digital sympathectomy*, dengan atau tanpa revisi penyakit vaskuler yang dapat dikoreksi dengan pembedahan. Dalam kejadian ulkus jari yang tidak sembuh, amputasi, sayangnya kadang tidak dapat dihindari.³²

2.7.3 Dismotilitas esofagus

Terapi bedah mungkin membantu refluks gastroesofageal secara umum. Teknik yang umum menggunakan *surgical wrap* komplis atau parsial pada *gastroesophageal junction* untuk meningkatkan tekanan LES dan mengurangi refluks. Derajat kuatnya *wrap* (lilitan) memiliki hubungan terbalik dengan reduksi refluks; tetapi, sekelompok pasien dengan skleroderma mungkin tidak mampu mentolerir lilitan yang ketat. Mereka cenderung untuk mengalami abdominal discomfort dan disfagia sebagai hasilnya. Dengan demikian, hindari pembedahan untuk refluks pada pasien skleroderma kecuali dalam kasus paling berat yang sulit ditangani.¹⁶

Tabel 2. Obat vasoaktif lain selain CCB yang bermanfaat untuk penderita fenomena Raynaud³⁰

Jenis Obat	Mekanisme Kerja/Manfaat	Dosis
α 1-adrenergic receptors blockers (prazosin)	Memblok reseptor α 1, memperbaiki perfusi kulit jari	1-3 mg/hari tab
Nitroglicerine topikal dan glyceryl trinitrate topikal	meningkatkan aliran darah pada lokasi pemberian	Patches 0,2 mg/jam
ACE inhibitors /angiotensin II receptor blocker	mungkin memberikan peredaan minor untuk fenomena Raynaud	Captopril, Losartan 50 mg/hari tab
Analog Prostaglandin (iloprost)	bermanfaat karena efek vasodilatorik dan antiplatelet	Drip 0,5-2 ng/kg/menit 3-5 hari
Antagonis endotelin (Bosentan)	memblok reseptor endotelin, membantu meringankan vasospasme dan mencegah terjadinya ulkus digital	dua kali 62,5 mg (maks 250/hari) per hari oral
Antagonis serotonin (Fluoxetine)	Menghambat vasokonstriksi akibat serotonin, mengurangi depresi	10-30 mg/hari tab
Phosphodiesterase-5 inhibitors	vasodilatasi vaskuler dan inhibisi pertumbuhan sel otot polos	Sildenafil 25-150 mg/hari tab

2.7.4 Sklerodaktili

Jika sklerodaktili menyebabkan kontraktur yang ekstensif, sebuah terapi operatif yang direncanakan dengan hati-hati dan dilakukan secara teliti telah menunjukkan memiliki keberhasilan yang baik dengan tingkat kepuasan pasien yang tinggi. Telangiectasia: reseksi usus untuk perdarahan GI yang tidak terkontrol karena telangiectasia jarang diperlukan.³²

2.8 Konsultasi

Merawat penderita sindrom CREST memerlukan kerjasama antar disiplin ilmu kedokteran. Konsultan rematologi lebih kompeten mengikuti pasien sindrom CREST, merujuk padanya sangat dianjurkan. Spesialis kulit dan kelamin sering dapat mendiagnosis dan mengobati lebih awal sindrom CREST. Konsultan gastroenterologi mungkin diperlukan untuk pemeriksaan endoskopi sebagai monitor penyakit esofagal dan evaluasi serta terapi perdarahan gastrointestinal akibat telangiectasia. Psikiater mungkin diperlukan untuk mengobati depresi dan ansietas. Ahli rehabilitasi medik dan fisioterapi juga bermanfaat bagi pasien yang menderita kekakuan jari-jari dan tangan akibat sklerodaktili. Tidak diperlukan rekomendasi diet dan aktifitas khusus. Tujuan akhir farmakoterapi adalah mengurangi morbiditas dan mencegah komplikasi.¹

3. Kesimpulan

CREST (*calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, dan telangiectasia*) syndrome adalah anggota kelompok heterogen skleroderma/sklerosis sistemik, dan namanya merupakan sing-

katan dari gambaran klinis kardinal dari sindrom. Patogenesis penyakit ini kompleks melibatkan interaksi sistem imun, genetik, vaskulopati, dan fibrosis jaringan. Tiga gambaran patologis primer ditemukan dalam skleroderma dan mencakup peningkatan deposit kolagen, infiltrasi sel mononuklear perivaskuler, dan abnormalitas vaskuler.

Kriteria diagnosis skleroderma: (1) autoantibodi terhadap protein sentromer, Scl-70 (topo I); (2) fibrosis pulmoner bibasilar; (3) kontraktur pada sendi jari atau *prayer sign* (tanda pendoa); (4) penebalan dermis proksimal terhadap lengan; (5) calcinosis kutis; (6) fenomena Raynaud (setidaknya perubahan warna 2 fase); (7) hipomotilitas distal esofagus atau esofagitis refluks; (8) sklerodaktili dan (9) telangiectasia, yang dapat disingkat ABCDCREST. Memenuhi 3 atau lebih kriteria mengindikasikan skleroderma sistemik definitif dengan sensitivitas dan spesifisitas mencapai masing-masing 99% dan 100%. Terapi sindrom CREST sampai saat ini belum memuaskan pasien karena penyebab dan patogenesis yang multifaktorial, mencakup penanganan secara global, edukasi, terapi immunosupresan (DMARD), terapi berdasarkan gejala, obat vasoaktif, terapi pembedahan, dan kerjasama antar disiplin ilmu kedokteran.

Daftar Pustaka

1. Horner KL, Raugi GJ, Wemple MA. CREST syndrome. *eMedicine Dermatology*. 2008; Available from: <http://www.emedicine.medscape.com>.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in Causes of

- Death in Systemic Sclerosis, 1972–2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(7):940–944.
3. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(1):71–75.
 4. Guern VL, Mahr A, Mouthon L, Jeaneret D, Carzon M. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology*. 2004;43(9):1129–1137.
 5. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology*. 2004;43:596–602.
 6. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47(8):1185–1192.
 7. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestation of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology*. 1999;38:397–400.
 8. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Vision and reality. *Rheumatology*. 2005;44:1212–1216.
 9. Khan AI, Susa J, Ansari MQ. Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Labmedicine*. 2005;36(11):723–726.
 10. Denton CP, Black CM. Scleroderma (Systemic Sclerosis): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill. 2008;7:1553–1562.
 11. Loubiere LS, Lambert NC, Madeleine MM, Porter AJ, Mullarkey ME, Pang JM. HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology*. 2005;44:318–322.
 12. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Betta A, Romeo L, Tonello A, et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2004;77(1):10–16.
 13. Tangri N, Young BM. Soft-tissue infection and underlying calcinosis of CREST syndrome. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(9):1060–1061.
 14. Herrick AL. Review: Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*. 2005;44:587–596.
 15. Sunderkotter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45:iii33–iii35.
 16. Sheehan NJ. Dysphagia and other manifestations of oesophageal involvement in the musculoskeletal diseases. *Rheumatology*. 2008;47(6):746–752.
 17. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Vieira MV, et al. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *The British Journal of Radiology*. 2006;79:719–724.
 18. Jones J, Brenner C, Chinn R, Bunjer CB. Pictorial review: Radiological associations with dermatological disease. *The British Journal of Radiology*. 2005;78:662–671.
 19. Hoepfer MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *European Respiratory Journal*. 2002;19(3):571–576.
 20. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases. *Circulation*. 2007;116(20):2346–2355.
 21. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, Francois A, Riachi G, Cailleux Nea. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome. *Rheumatology*. 2001;40:102–106.
 22. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(7):2243–2249.
 23. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Sugi K. Primary biliary cirrhosis (PBC)–CREST overlap syndrome with coexistence of Sjogren's syndrome and thyroid dysfunction. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(4):596–600.
 24. Szucs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitany A, Barath S, Szamosi S. Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology*. 2007;46:989–993.
 25. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(8):728–731.
 26. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akeson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(4):534–540.
 27. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Molecular Recognition Patterns of Serum Anti-DNA Topoisomerase I Antibody in Systemic Sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2004;173(4):2834–2841.

28. Hügler T, van Laar JL. Review: Stem cell transplantation for rheumatic autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:1–10.
29. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. CONCISE REPORT: Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis (abstract). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(10):1341–1343.
30. Riemekasten G, Sunderkotter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45(3):iii49–iii51.
31. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations (abstract). *Journal of Rheumatology*. 2005;32:642–648.
32. Melone CP, McLoughlin JC, Beldner S. Surgical management of the hand in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 1999;11(6):514–520.