



Sindrom Raynaud: Laporan Kasus

Sanny Kusuma Sary,* Sri Suryo Adiyanti**

*Residen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

**Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Fenomena Raynaud ditandai dengan adanya tiga fase perubahan warna kulit jari tangan secara mendadak sebagai mekanisme vasospasme yang dapat terjadi primer maupun sekunder. Kejadian vasospasme pada fenomena Raynaud sekunder atau sindrom Raynaud berkaitan dengan penyakit lain, di antara sindrom Sjogren. Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam diagnosis dan evaluasi terapi sindrom Raynaud.

Laporan Kasus: Wanita 38 tahun dengan klinis sindrom Raynaud berupa nyeri dan luka kehitaman pada ujung jari 2 dan 3 tangan kiri didapatkan hasil Prothrombin Time (PT) dan Activated Partial Thromboplastine Time (APTT), yang memanjang. Pasien diperiksa lupus antikoagulan (LA), antibodi antinuklear (ANA), antibodi anticardiolipin (ACA) IgG dan IgM, Beta 2 GP IgG dan IgM, C-Reactive Protein (CRP), laju endap darah (LED) serta ANA profile dengan hasil PT dan APTT fluktuatif, LA positif lemah, ACA IgG indeterminate, LED cepat, CRP meningkat, ANA profile (++) Ro-52 recombinant.

Diskusi: Sindrom Raynaud merupakan kumpulan gejala vasospasme yang berhubungan dengan penyakit lainnya, terutama penyakit autoimun. Pada pasien ditemukan keluhan khas fenomena Raynaud serta hasil laboratorium ANA profile yang mendukung kearah sindrom Sjogren. Pemeriksaan PT dan APTT fluktuatif pada pasien disebabkan adanya terapi heparin intravena, warfarin, kondisi inflamasi, serta kemungkinan adanya antibodi anti fosfolipid.

Kesimpulan: Hasil pemeriksaan laboratorium ANA profile pada pasien sesuai sindrom Sjogren yang mendasari sindrom Raynaud. Disarankan pemeriksaan mixing study, fungsi sintesis hati, dan antibodi antifosfolipid dengan jeda 12 minggu untuk mencari penyebab lain dari PT dan APTT memanjang.

Kata Kunci: Sindrom Raynaud, Sindrom Sjogren, ANA

Raynaud's Syndrome: A Case Report

Sanny Kusuma Sary, * Sri Suryo Adiyanti**

*Clinical Pathology Resident, Faculty of Medicine,
University of Indonesia, Jakarta

**Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, University of
Indonesia, Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Raynaud's phenomenon is a condition characterized by sudden discoloration of the skin on the fingers caused by vasospasm. It can occur either as a primary condition or secondary to other diseases, such as Sjogren's syndrome. Laboratory tests play an essential role in diagnosing and treating Raynaud's syndrome.

Case Report: A 38-year-old woman with clinical Raynaud's syndrome underwent Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) examinations, which resulted in prolonged values. The patient complained of pain and a black wound on the tips of the 2nd and 3rd fingers of the left hand. The patient was checked for PT, APTT, lupus anticoagulant (LA), antinuclear antibody (ANA), anticardiolipin antibody (ACA) IgG and IgM, Beta 2 GP IgG and IgM, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and ANA profile with fluctuating PT and APTT results, weak positive LA, indeterminate ACA IgG, fast ESR, increased CRP, ANA profile (++) Ro-52 recombinant.

Discussion : Raynaud's syndrome is a group of symptoms caused by vasospasm and is often associated with autoimmune diseases. The patient presented with typical complaints of Raynaud's phenomenon and laboratory results of the ANA profile that support a diagnosis of Sjogren's syndrome. Fluctuations in PT and APTT may be due to intravenous heparin therapy, warfarin, inflammatory conditions, or antiphospholipid antibodies.

Conclusion: ANA profile results in patients corresponding to Sjogren's syndrome, which underlies Raynaud's syndrome. It is advisable to check mixing studies, liver synthesis function, and antiphospholipid antibodies with an interval of 12 weeks to look for other causes of prolonged PT and APTT.

Keywords : Raynaud's Syndrome, Sjogren's syndrome, ANA

Pendahuluan

Fenomena Raynaud lebih banyak dialami wanita usia muda dan dapat bersifat familial. Fenomena Raynaud primer ditemukan pada pasien dengan usia onset 15-30 tahun. Fenomena Raynaud ditemukan pada 5-20% wanita dan 4-14% pria, sedangkan pada individu berusia di atas 60 tahun didapatkan prevalensi yang lebih rendah yaitu 0,1-1%. Penelitian oleh Temperano,¹ pada populasi kulit putih Kaukasia usia muda menemukan adanya remisi pada 64% pasien.

Fenomena Raynaud dibedakan menjadi 2 kategori, idiopatik atau disebut dengan fenomena Raynaud primer, dan fenomena Raynaud sekunder yang berhubungan dengan penyakit atau penyebab dari vasospasme lain-

nya.² Etiologi dari fenomena Raynaud masih dalam penelitian lebih lanjut, dengan kemungkinan penyebab adalah vasospastik, struktural, atau penyebab hematologis.

Penyakit Raynaud ditandai dengan kejadian vasospasme tanpa disertai atau berhubungan dengan penyakit lainnya. Kejadian vasospasme pada fenomena Raynaud sekunder atau sindrom Raynaud berkaitan dengan penyakit lain, diantaranya sindrom Sjogren.^{3,4} Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam diagnosis dan evaluasi terapi sindrom Raynaud.⁵

Laporan Kasus

Pasien wanita dengan nama Ny.IM, usia 38 tahun, dengan keterangan klinis sin-

drom Raynaud, diperiksa PT dan APTT dengan hasil sebagai berikut :

Manifestasi Klinis

Sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh nyeri dan luka kehitaman pada ujung jari 2 dan 3 tangan kiri. Nyeri dirasakan seperti terbakar dan tangan terasa dingin. Awalnya luka dirasakan pada ujung-ujung jari dan kemudian menjadi kehitaman. Tidak didapatkan riwayat demam. Riwayat hipertensi dan Diabetes Melitus (DM) juga disangkal.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hari Perawatan ke-16

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Masa Protrombin (PT)			
Pasien	14.8	detik	9.8-11.2
Kontrol	11.3	detik	
APTT			
Pasien	54.2	detik	31.0-47.0
Kontrol	34.3	detik	

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos mentis, tekanan darah, nadi, suhu dalam batas normal. Pada anggota gerak digiti II, III manus sinistra tampak sianosis, akral hangat, tidak ada edema, *capillary refill time* < 2 detik.

Pemeriksaan Laboratorium

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hemostasis

Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Rujukan	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4	Hari 5
Masa Protrombin (PT)							
Pasien	detik	9.8-11.2	10.2	10.3	10.9	10.3	11.7
Kontrol	detik		11.0	11.0	10.9	11.0	11.1
INR						0.98	
APTT							
Pasien	detik	31.0-47.0	41.5	40.1	53.1	46.9	52.3
Kontrol	detik		34.3	34.3	30.3	30.4	31.4

Pemeriksaan Radiologi

CT angiografi ekstremitas atas kontras menunjukkan tidak tampak stenosis arcus palmaris profunda dan superfisialis kiri hingga distal. Pada data ekokardiografi didapatkan *left ventricle hypertrophy* (LVH) konsentrik, global normokinetik, mitral regurgitasi *mild*, trikuspid regurgitasi *mild*, pulmonal regurgitasi *mild*, fungsi sistolik ventrikel kiri dan ventrikel kanan baik, efusi perikard *small*. Deformitas pada tip phalangs distal digiti II manus kiri dengan defek jaringan lunak di sekitarnya.

Tatalaksana

Tata laksana terapi farmakologi yang diberikan pada pasien antara lain : Paracetamol 3 x 500 mg, Nifedipin 3 x 10 mg, Beraprost sodium 2 x 20 mg, Aspilet 1 x 80 mg, Simvastatin 1 x 20 mg, Kolkisin 2 x 0.5 mg, Fluimucil 3 x 200 mg, Metilprednisolon 1 x 4 mg, Warfarin sodium 1 x 2 mg, Fluoxetine 1 x 20 mg, Hidroksiklorokuin 1 x 200 mg, Mycophenolate Na 2 x 360 mg Heparin Sodium iv.

Diskusi Kasus

Sebelum Mendapat Data Tambahan

Diterima sampel pasien rawat inap wanita usia 38 tahun dengan klinis sindrom Raynaud dengan hasil pemeriksaan laborato-

rium PT dan APTT memanjang. Pemeriksaan PT dan APTT memanjang pada pasien ini dapat disebabkan oleh adanya penggunaan antikoagulan. Pemanjangan PT dan APTT juga dapat disebabkan oleh keadaan *disseminated intravascular coagulation* (DIC), penyakit hati, transfusi masif *packed red cell* (PRC), penggunaan heparin atau antikoagulan lain, antikoagulan sirkulasi atau lupus antikoagulan (inhibitor), defisiensi faktor VIII, hemofilia atau gangguan koagulasi kongenital dengan *isolated prolonged APTT*, defisiensi faktor koagulasi intrinsik dan kontak, defisiensi faktor pembekuan dan inhibitor. Adanya inhibi-

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hari ke-2

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Lupus Antikoagulan	1.4 Positif lemah		Negatif : <1.2 Positif lemah : <1.2-1.5 Positif sedang : 1.6-2.0 Positif kuat : >2.0
ANA	Negatif		
*Sitoplasma (+), pola granula kasar, kemungkinan antibodi terhadap mitokondria Kemungkinan relevansi klinis : sklerosis bilier primer			
ACA IgG	17.7 Indeterminate		
ACA IgM	6.2 Negatif		
Beta 2 GP IgG	5.0 Negatif		
Beta 2 GP IgM	2.7 Negatif		

tor perlu dideteksi dengan pemeriksaan menggunakan campuran plasma normal. Apabila didapatkan hasil yang tetap memanjang, maka didapatkan adanya inhibitor. Selain itu penyebab lain dari pemanjangan PT dan APTT juga perlu disingkirkan dengan pemeriksaan fungsi sintesis hati, lupus antikoagulan, faktor VIII dan IX.

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hari ke-5

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Hematologi (Darah)			
Laju Endap Darah	87	mm	0-20
IMUNOSEROLOGI			
CRP-Kuantitatif	219.5	mg/L	<5.0
AUTOIMUN (DARAH)			
Faktor Rematoid (RF)	<11.9	IU/mL	<15.9

Setelah Mendapat Data Tambahan

Hasil anamnesis didapatkan nyeri dan luka kehitaman pada ujung jari ke-2 dan 3 tangan kiri pasien. Nyeri dirasakan seperti terbakar dan tangan terasa dingin. Pemeriksaan fisik pasien didapatkan adanya sianosis pada digit II dan III manus sinistra. Hasil laboratorium pasien menunjukkan adanya lupus antikoagulan positif lemah, ACA IgG indeterminate, ANA sitoplasma (+) pola granula kasar,

ANA profile (+) Ro-52 recombinant, PT dan APTT memanjang, LED cepat dan peningkatan CRP. Pasien mendapat terapi parasetamol, nifedipin, beraprost sodium, aspilet, simvastatin, kolkisin, flumucil, metilprednisolon, warfarin sodium, fluoxetine, hidroksiklorokuin, mycophenolate Na dan heparin sodium.

Penyakit Raynaud bermanifestasi sebagai vasospasme berulang pada jari tangan atau kaki dan biasanya terjadi sebagai respon terhadap stres atau paparan dingin. Fenomena Raynaud sekunder harus dibedakan dari fenomena Raynaud primer (penyakit Raynaud) karena merupakan penyakit yang berbeda dengan nama yang serupa. Penyakit Raynaud ditandai dengan kejadian vasospasme tanpa disertai atau berhubungan dengan penyakit lainnya. Fenomena Raynaud sekunder digunakan dalam konteks vasospasme yang berhubungan dengan penyakit lainnya, paling banyak ditemukan penyakit autoimun.^{1,2} Kriteria diagnosis penyakit Raynaud di antaranya adalah serangan yang disertai paparan dingin dan/atau stres, serangan bersifat simetris bilateral, tanpa nekrosis, tanpa penyebab yang mendasari, temuan kapilaroskopi normal, temuan laboratorium untuk inflamasi masih dalam batas normal, dan tidak disertai faktor antinuklear.

Pada pasien ini ditemukan adanya keluhan khas berupa nyeri dan luka kehitaman pada jari tangan dan dari pemeriksaan

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Hari ke-6

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
ANA Profile			
Ro-52 recombinant	++ (Positif)		
Kemungkinan relevansi klinis : Sjogren syndrome, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Neonatal lupus erythematosus, Primary biliary cirrhosis			

fisik ditemukan adanya sianosis, hal ini mendukung ditegakkannya diagnosis sindrom Raynaud. Ditemukan beberapa kemungkinan penyakit yang mendasari sindrom Raynaud pada pasien ini salah satunya yaitu sindrom Sjogren.^{3,4} Oleh karena itu, pada pasien ini dapat disingkirkan kemungkinan fenomena Raynaud primer (penyakit Raynaud). Diagnosis sindrom Sjogren juga dapat ditegakkan tanpa gejala sicca akan tetapi harus memenuhi salah satu kriteria temuan biopsi kelenjar saliva dan antibodi anti-SSA atau anti-SSB positif.^{5,6} Pada pasien ini didapatkan hasil ANA negatif dengan pola sitoplasma granula kasar positif, sedangkan hasil pemeriksaan ANA profile positif Ro-52 *recombinant*. Perbedaan hasil ini dapat ditemukan pada beberapa penyakit autoimun seperti sindrom Sjogren dan *mixed connective tissue disease* (MCTD) sehingga dengan hasil ANA negatif belum dapat disingkirkan kemungkinan diagnosis dan dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan ANA profile yang memiliki spesifisitas tinggi untuk kedua penyakit ini.⁷ Dengan ditemukannya antibodi terhadap Ro-52 *recombinant* diagnosis sindrom Sjogren sudah dapat ditegakkan.

Pemeriksaan penunjang radiologi pada pasien ini diantaranya CT angiografi, ekokardiografi, dan rontgen manus bertujuan untuk mencari kemungkinan etiologi serta derajat kerusakan jaringan yang terjadi pada jari pasien. Berdasarkan hasil pemeriksaan CT angiografi dan ekokardiografi tidak ditemukan adanya stenosis atau kelainan kontraksi jantung yang dapat menjadi penyebab iskemik jari akibat emboli, sedangkan berdasarkan rontgen manus didapatkan adanya deformitas disertai defek jaringan lunak yang sesuai dengan kondisi gangren pada jari pasien.

Pada pasien didapatkan hasil laboratorium PT dan APTT yang memanjang. Pemeriksaan PT dan APTT yang memanjang dapat disebabkan oleh penggunaan antikoagulan, adanya defisiensi faktor pembekuan dan adanya inhibitor.⁸ Pada pasien ini juga terdapat kemungkinan disfungsi hepar yang belum dapat disingkirkan. Pada pasien ini pemanjangan PT dapat disebabkan oleh penggunaan antikoagulan warfarin yang merupakan antagonis vitamin K sehingga faktor pembekuan yang dependen terhadap vitamin K dihambat, seperti faktor II, VII, IX dan X.

Didapatkan hasil pemeriksaan APTT yang fluktuatif pada pasien. Penyebab pemanjangan APTT pada pasien diantaranya adalah terapi heparin intravena. Akan tetapi, pemanjangan APTT pada pasien bersifat fluktuatif dikarenakan adanya kondisi inflamasi. Pada

proses inflamasi terjadi peningkatan protein fase akut sehingga terjadi pemendekan APTT. Heparin juga dapat berikatan secara non spesifik dengan sel endotel, makrofag dan protein seperti fibrinogen, lipoprotein, vitronektin, *histidine-rich glycoprotein* sehingga mengurangi aktivitas heparin sebagai antikoagulan.⁷

Penyebab pemanjangan APTT seperti adanya inhibitor dan defisiensi faktor pembekuan belum dapat disingkirkan. Inhibitor yang berpengaruh pada pasien ini adalah kemungkinan adanya antibodi antifosfolipid. Kemungkinan sindrom antifosfolipid pada pasien belum dapat disingkirkan karena didapatkan hasil laboratorium lupus antikoagulan positif lemah dan ACA IgG *indeterminate*. Sindrom anti fosfolipid merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan kejadian trombotik atau obstetrik pada pasien dengan antibodi antifosfolipid persisten.⁸ Sindrom anti fosfolipid perlu ditegakkan dengan 1 kriteria klinis yaitu adanya trombosis atau abortus atau persalinan prematur ditambah dengan 1 kriteria laboratorium lupus antikoagulan positif, ACA IgG dan atau IgM positif, atau anti beta 2 GPI IgG atau IgM positif. Pada pasien ini didapatkan hasil laboratorium lupus antikoagulan positif lemah dan ACA IgG *indeterminate*, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan ulang dengan jeda 12 minggu serta evaluasi klinis pasien yang mendukung untuk ditegakkan diagnosis sindrom antifosfolipid. Adanya antibodi anti fosfolipid dan penggunaan warfarin menyebabkan APTT pada pasien bervariasi atau memanjang. Hasil lupus antikoagulan positif lemah dapat diperoleh pada beberapa pasien yang menerima antikoagulasi dosis terapeutik, terutama dengan warfarin. Pemanjangan APTT yang tidak terkoreksi dengan *mixing study* dapat disebabkan oleh inhibitor koagulasi nonspesifik lainnya, inhibitor koagulasi spesifik, dan atau defisiensi faktor koagulasi individu. Penegakkan diagnosis ditentukan oleh adanya antibodi pada dua kali pemeriksaan dengan jeda minimal 12 minggu.⁹

Berdasarkan data pasien maka disarankan pemeriksaan *mixing study* dan pemeriksaan fungsi sintesis hati. Adanya LED cepat dan peningkatan CRP pada pasien dapat disebabkan oleh proses inflamasi maupun infeksi. Pada pasien didapatkan luka kehitaman dan nyeri yang menandakan adanya proses inflamasi dan infeksi. Oleh karena itu disarankan pemeriksaan kultur jaringan luka untuk menegakkan adanya infeksi dan menentukan terapi antibiotik yang sesuai dengan kuman penyebab infeksi.

Kesimpulan

Telah dikemukakan kasus pasien Ny. IM, perempuan, usia 38 tahun, dengan keterangan klinis sindrom Raynaud untuk dilakukan pemeriksaan hemostasis PT dan APTT. Hasil pemeriksaan PT dan APTT memanjang. Berdasarkan data tambahan berupa anamnesis didapatkan nyeri dan luka kehitaman pada ujung jari, pemeriksaan fisik pasien didapatkan adanya sianosis digiti manus, hasil laboratorium lupus antikoagulan positif lemah, ACA IgG *indeterminate*, ANA sitoplasma (+) pola granula kasar, ANA profile (+) Ro-52 recombinant, PT dan APTT memanjang, LED cepat dan peningkatan CRP, maka ditegakkan diagnosis sindrom Raynaud, gangren dan sindrom sicca (Sjogren). Pasien disarankan pemeriksaan fungsi sintesis hati untuk mengetahui penyebab lain dari temuan abnormal pemeriksaan hemostasis dan pemeriksaan kultur jaringan luka untuk menegakkan infeksi serta sebagai dasar terapi antibiotik untuk pasien.

Conflicts of Interest

All of the authors have no conflicts of interest.

Acknowledgements

Not applicable

Daftar Pustaka

1. Temprano KK. A review of Raynaud's disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123–6.
2. Varga J. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2552.
3. Saigal R, Kansal A, Mittal M, Singh Y, Ram H. Raynaud's phenomenon. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:309–13.
4. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29(4):726–30.
5. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012;344:e289.
6. Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG. Sjogren's syndrome: an update on clinical, basic and diagnostic therapeutic aspects. *J Autoimmun*. 2012;39(1–2):1–3.
7. Petchiappan V, Guhan A, Selvam S, Nagaprabu VN. ANA immunofluorescence versus profile-how well they perform in autoimmune diseases: an analysis of their clinical utility in a tertiary care centre. *Int J Res Med Sci*. 2018 Aug. 25;6(9):3140-6.
8. Rahajuningsih D. Setiabudy. Hemostasis dan trombosis. Fourth. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
9. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(21):2010–21.

