



Demam dan Ruam yang Mengancam Nyawa

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

Objektif:

- Mengetahui jenis-jenis demam dan ruam yang dapat menyebakan kematian
- Mengetahui diagnosis dan tata laksana demam dan ruam yang menyebabkan kematian



Pendahuluan

Demam disertai dengan ruam di badan merupakan salah satu keluhan terbanyak pada anak di fasilitas kesehatan, baik yang datang ke klinik maupun ke instalasi gawat darurat. Diagnosis banding untuk demam disertai ruam sangat beragam karena keluhan tersebut bisa merupakan gejala dan tanda penyakit infeksi, reaksi imunologis, reaksi terhadap obat, atau bahkan bisa juga merupakan gejala dan tanda awal adanya kegawatan atau penyakit yang mengancam nyawa.^{1,2}

Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang sistematis dan teliti mengenai kondisi pasien merupakan kunci untuk penegakan diagnosis. Yang penting ditanyakan pada pasien atau orang tua/wali antara lain usia pasien, riwayat perjalanan, lokasi tempat tinggal, adanya kontak dengan orang yang memiliki keluhan serupa, paparan serangga (khususnya tungau atau nyamuk) dan hewan (liar maupun peliharaan), riwayat vaksinasi dan penyakit saat kecil, serta riwayat konsumsi obat. Pada pemeriksaan fisik dokter juga perlu memperhatikan karakteristik dari ruam tersebut, awitan terjadinya ruam, lokasi ruam, serta perubahan lesi pada ruam.^{1,2}

Dengan penegakan diagnosis yang tepat, dokter mampu memberikan tata laksana lebih awal dan terarah, termasuk apakah pasien tersebut membutuhkan perawatan isolasi untuk mencegah penularan, sehingga diharapkan luaran pasien lebih optimal.

Epidemiologi

Beberapa penyakit yang bermanifestasi sebagai demam dan ruam dapat menyababkan gejala yang berat hingga menyebabkan kematian seperti infeksi meningokokus, *toxic shock syndrome* (TSS) yang disebabkan oleh kuman Stafilocokus maupun Streptokokus, dan infeksi lainnya. Sekitar setengah juta kasus infeksi meningokokus invasif terjadi di seluruh dunia setiap tahun, dengan angka kematian 10%. Di negara maju, insiden infeksi meningokokus invasif yang diketahui telah menurun menjadi <1 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Di Afrika sub-Sahara, pandemi penyakit meningokokus terjadi berulang kali dan tingkat serangan dapat melebihi 800 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Di beberapa negara di wilayah ini, tingkat serangan mungkin mencapai 1 orang dalam setiap 100 orang.³ Pada sebuah penelitian di Amerika Serikat, kejadian TSS dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan, usia muda (0-17 tahun).⁴ Penelitian di Queensland, Australia, lima puluh satu anak diidentifikasi, dengan perkiraan kejadian *infective endocarditis* keseluruhan 0,84 per 100.000 per tahun; 0,69 per 100.000 pada 2009–2013 dan 0,99 per 100.000 pada 2014–2018.⁵ *Scrub typhus* yang termasuk dalam *Rickettsial disease* adalah masalah kesehatan masyarakat

yang serius di kawasan Asia Pasifik dan sesuai perkiraan saat ini, *Scrub typhus* mengancam satu miliar orang secara global dan menyebabkan penderitaan di sekitar satu juta orang setiap tahun. Tingkat kematian kasus *scrub typhus* bervariasi antara negara, wilayah, dan wilayah yang berbeda serta dalam penelitian yang berbeda dan dapat mencapai 30-70% jika pengobatan yang tepat tertunda setelah lima hari dari timbulnya penyakit.⁶

Rata-rata usia pasien MIS-C adalah $8,1 \pm 2,37$ tahun, dan 58,11% adalah anak laki-laki. Afrika kulit hitam dan kulit putih Hispanik adalah dua kelompok etnis yang paling umum. Sebanyak 20,23% pasien yang mengalami MIS-C memiliki komorbid dan 17,70% dikategorikan sebagai kelebihan berat badan atau obesitas.⁷ Beberapa penyakit merupakan kasus yang jarang seperti fasciitis nekrotikans pada anak-anak adalah penyakit langka: prevalensnya diperkirakan pada 0,8 per juta pasien per tahun.⁸ Walaupun begitu, penyakit-penyakit tersebut perlu mendapat perhatian khusus dari para klinisi untuk mengurangi angka mortalitas dan morbiditas.

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

- Anamnesis^{1,2}
 - Riwayat pajanan
 - Paparan makanan, air, bahan tanaman, hewan, dan sekresi manusia yang terinfeksi dapat menyebabkan ruam
 - Geografi
 - Perjalanan ke atau tinggal di daerah tertentu di Indonesia atau belahan dunia lain dapat memberikan petunjuk penting untuk diagnosis demam dan ruam.
 - Paparan Arthropoda
 - Berbagai kondisi yang disertai dengan demam dan ruam akibat paparan Arthropoda.
 - Riwayat imunisasi
 - Individu yang tidak diimunisasi secara lengkap rentan terhadap infeksi virus pada masa kanak-kanak dan bisa menjadi reservoir penyakit yang sering diabaikan.
 - Riwayat ruam harus mencakup pertanyaan-pertanyaan berikut:
 - Apakah ada tanda-tanda prodromal?
 - Di mana dan kapan ruam mulai muncul?
 - Bagaimana perkembangan atau perubahan pada ruam?
 - Gejala apa yang terkait dengan ruam?
 - Apakah tampilan ruam berubah?

- Apakah ada pengobatan yang telah dilakukan untuk ruam?
- Pemeriksaan Fisik^{1,2}

Pemeriksaan fisik menyeluruh harus fokus pada hal-hal berikut:

- Tanda-tanda vital
- Keadaan umum untuk menilai tingkat keparahan penyakit
- Kelenjar getah bening, selaput lendir, konjungtiva, dan alat kelamin.
- Tanda-tanda meningeal dan pemeriksaan neurologis lengkap
- Ukuran hati dan limpa
- Pemeriksaan sendi
- Pemeriksaan kulit

Dalam memeriksa ruam, penting untuk mengkarakterisasi lesi, baik satuan lesi itu sendiri ataupun secara keseluruhan, menurut morfologi dan susunan (misalnya, *annular*, *linier*, *serpiginous*, *dermatomal*), distribusi (misalnya, versus general, bilateral versus unilateral, simetris, terjadi pada area terbuka), dan evolusi (sentrifugal versus sentripetal). Selain itu, diagnosis banding untuk demam dan ruam dapat didasarkan pada munculnya ruam dan tanda-tanda yang menyertainya.

- Makula – Lesi berbatas tegas, tidak dapat dipalpasi dan datar dengan diameter 1 cm
- Papula – Lesi yang teraba padat, meninggi, dan berdiameter 5 mm
- Makulopapular – Ruam eritematosa yang menyatu yang terdiri dari lesi makula dan papula
- Purpura – Lesi tidak pucat atau makula yang disebabkan oleh ekstravasasi sel darah merah; Lesi 1 hingga 2 mm disebut *petechiae*
- Nodul – Lesi yang dalam, berbentuk bulat dengan diameter 5 mm yang dapat mengenai jaringan epidermis, dermal, dan/atau subkutan
- Plak – Lesi menonjol yang teraba dengan diameter 5 mm
- Vesikel – Lesi kulit menonjol dan khas yang berisi cairan dan berdiameter <5 mm
- Bula – Vesikel dengan diameter 5 mm
- Pustula – Vesikel yang berisi nanah
- Ulkus – Hilangnya epidermis dan lapisan atas dermis, mengakibatkan lesi kulit
- Eschar – Kulit nekrotik yang keras dan berwarna hitam, seringkali menutupi area ulserasi
- Perlu diperhatikan bahwa banyak ruam memiliki karakteristik yang tumpang tindih, dan sejumlah agen infeksi dapat hadir dengan beberapa morfologi ruam yang berbeda. Di sisi lain, agen infeksi yang berbeda juga dapat menghasilkan jenis ruam yang serupa.

Infeksi

- **Infeksi Meningokokus**

Berdasarkan penelitian kohort prospektif yang dilakukan EUCLIDS pada anak-anak dengan infeksi berat dari 98 rumah sakit di enam negara Eropa, beban penyakit terutama pada anak-anak di bawah 5 tahun dan sebagian besar disebabkan oleh infeksi meningokokus dan pneumokokus. Anak-anak sangat rentan terhadap penyakit meningokokus invasif karena kekebalan relatif mereka yang belum matang.⁹

Infeksi meningokokus adalah salah satu penyebab utama meningitis dan septikemia di seluruh dunia. Manusia adalah satu-satunya *reservoir* alami untuk meningokokus yang ditemukan terutama di nasofaring pada ~ 10% orang dewasa, dan dapat ditemukan pada lebih dari 25% individu selama masa remaja. Ada beberapa serogrup *N. meningitidis* yang diketahui menyebabkan penyakit. Mayoritas (lebih dari 90%) penyakit invasif disebabkan oleh hanya enam serogrup A, B, C, W, X, dan Y. Distribusi serogrup penyebab penyakit bervariasi menurut kelompok usia dan lokasi geografis.³

Manifestasi klinis pada infeksi meningokokus bergantung pada faktor inflamasi pejamu seperti aktivasi sistem imun dan respon inflamasi host. Faktor bakterial, seperti serogrup kapsul, jumlah endotoksin yang dilepaskan dari dinding sel selama pertumbuhan dan proliferasi serta jumlah bakteri juga sangat berpengaruh dalam respon inflamasi pejamu. Ada bukti yang kuat mengenai peran sentral genetik pejamu dalam predisposisi infeksi meningokokus. Sifat monogenik seperti defisiensi komplemen terminal C5-C9, CFD, CFB, CFI, dan C3, serta polimorfisme pada regio CFH/CFHR3 berhubungan dengan kejadian infeksi meningokokus invasif. *Neisseria meningitidis* ditransmisikan melalui droplet dan secara selektif berkoloni di nasofaring manusia. Pada pejamu yang rentan, meningokokus dapat menyerang dan menembus epitel mukosa nasofaring untuk mendapatkan akses ke aliran darah. Begitu berada di dalam aliran darah, meningokokus tumbuh dan disebarluaskan ke seluruh pejamu. Pertumbuhan di dalam aliran darah yang tidak terkendali, menyebabkan titer *Neisseria meningitidis* yang tinggi dan terjadi septikemia. Pada pasien lain, ada lebih sedikit replikasi bakteri dalam darah, tetapi meningokokus menembus sawar darah otak/blood brain barrier (BBB) berkembang biak dalam cairan serebrospinal dan menginfeksi meningen, menyebabkan meningitis.^{9,10}

Tahap awal penyakit, gambaran klinisnya tidak spesifik dan mungkin akan mirip dengan penyakit virus pada umumnya. Temuan klasik yang mengarah pada penyakit ini adalah adanya demam dengan ruam hemoragik

pada anak. Temuan klinis lain tidak spesifik yang sering ditemukan pada 12 jam awal perjalanan penyakit ini antara lain, demam, takikardia, akral dingin, nyeri pada ekstremitas bawah, *mottled skin color*. Penyakit meningokokus invasif pada bayi, anak-anak dan remaja biasanya muncul sebagai dua sindrom klinis utama yaitu syok dan meningitis, yang mungkin ada sendiri atau muncul bersamaan. Syok septik meningokokus ditandai dengan respon inflamasi pejamu yang berat terhadap invasi bakteri. Penyakit ini dapat dengan cepat berkembang menjadi gagal jantung, *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC), kegagalan multi-organ, dan kematian. Meningitis adalah manifestasi klinis yang paling umum dari infeksi meningokokus. Meningitis dapat berkembang setelah periode bakteremia ringan yang lama dan memiliki perjalanan yang lebih ringan daripada syok. Pasien mungkin menunjukkan tanda-tanda iritasi meningeal (meningisme) yang dapat berkembang menjadi penurunan tingkat kesadaran, koma, kejang, dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Untuk itu dibutuhkan sehingga penegakan diagnosis lebih cepat dan diberikan terapi suportif untuk mempertahankan tekanan darah dan oksigenasi, serta antibiotik parenteral (biasanya penisilin dosis tinggi atau sefalosporin generasi ketiga) sangat penting.³

Perjalanan penyakit yang cepat menjadi perburukan klinis, terutama bila terjadi misdiagnosis membuat penyakit ini menjadi salah satu yang mengancam nyawa. Di sisi lain, anak-anak merupakan kelompok yang rentan terhadap penyakit ini. Untuk itu imunisasi pada kelompok rentan perlu dilakukan sebagai bentuk pencegahan. Ada dua kelas utama vaksin yang digunakan untuk perlindungan terhadap infeksi meningokokus invasif: vaksin polisakarida murni dan vaksin konjugat protein/polisakarida. Kedua jenis vaksin ini didasarkan pada polisakarida kapsul meningokokus, yang merupakan faktor virulensi utama dan terutama bertanggung jawab terhadap kolonisasi dan invasi dengan pencegahan pembunuhan bakteri yang diperantara inang.

- **Toxic shock syndrome**

Awalnya istilah *Toxic shock syndrome* (TSS) digunakan pada akhir 1970-an untuk menggambarkan sindrom penyakit pada anak-anak yang terinfeksi *S. aureus*, TSS menjadi entitas yang terkenal di awal 1980-an ketika terdapat penjelasan mengenai hubungannya dengan wanita yang sedang menstruasi dan penggunaan tampon. *Toxic shock syndrome* non-menstrual dikaitkan dengan luka bedah, luka bakar, ulserasi kulit, kateter, dan tampon hidung.¹¹

Kriteria dari *Streptococcal*/TSS berdasarkan definisi CDC:¹²

a. Kriteria klinis: Penyakit dengan manifestasi klinis berikut:

- Hipotensi didefinisikan oleh tekanan darah sistolik kurang dari persentil lima menurut usia untuk anak-anak berusia kurang dari 16 tahun
- Keterlibatan organ multipel yang ditandai oleh dua atau lebih hal berikut:
 - Gangguan ginjal: Kreatinin dua kali batas atas normal sesuai usia. Pada pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, lebih dari dua kali lipat peningkatan kadar kreatinin dasar.
 - Koagulopati: Trombosit $100.000/\text{mm}^3$ ($\leq 100 \times 10^6/\text{L}$) dan/atau koagulasi intravaskular diseminata, ditentukan oleh pemanjangan waktu pembekuan, kadar fibrinogen yang rendah, dan adanya produk degradasi fibrin.
 - Keterlibatan hati: Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, atau kadar bilirubin total dua kali batas atas normal sesuai usia pasien. Pada pasien dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya, peningkatan lebih dari dua kali lipat dari tingkat dasar.
 - Sindrom distres pernapasan akut: didefinisikan oleh onset akut infiltrat difus di paru dan hipoksemia tanpa adanya gagal jantung atau dengan bukti kebocoran kapiler difus yang dimanifestasikan oleh edema generalisata akut, atau efusi pleura atau peritoneal dengan hipoalbuminemia.
 - Ruam makula eritematosa generalisata, bisa terjadi deskuamasi.
 - Nekrosis jaringan lunak, termasuk fasciitis *nekrotikans* atau myositis, atau gangrene.

b. Kriteria Laboratorium:

- Isolasi streptokokus grup A dari biakan

Berdasarkan kriteria klinis dan kriteria laboratoris, maka *Streptococcal* TSS dapat diklasifikasikan menjadi (1) *Probable* dimana semua kriteria klinis terpenuhi dan tidak adanya etiologi lain untuk penyakit dengan isolasi Streptokokus grup A dari tempat yang tidak steril dan (2) *Confirmed* dimana semua kriteria klinis terpenuhi dan isolasi Streptokokus grup A dari

tempat steril (darah, cairan serebrospinal, cairan sinovial, cairan pleura/perikardial).

Kriteria klinis dari *Staphylococcal* TSS berdasarkan definisi *Centre for Disease Control (CDC)*:¹²

a) Kriteria Klinis:

- Demam: > 38.9_C atau 102.0_F
- Ruam dengan eritroderma makula difus
- Deskuamasi 1-2 minggu setelah onset ruam
- Hipotensi dengan SBP persentil <5 menurut usia (<16 tahun)
- Keterlibatan multi-organ (tiga atau lebih sistem): Gastrointestinal (muntah/diare), muskular (mialgia berat atau creatine kinase >2 kali batas atas normal), Keterlibatan membran mukosa, ginjal (BUN atau Cr >2 kali batas atas normal atau sedimen urin dengan piuria tanpa infeksi saluran kemih), hepatis (bilirubin total, ALT atau AST >2 kali batas atas normal), hematologi (trombosit <100.000/mm³), neurologis (perubahan kesadaran tanpa tanda neurologis fokal ketika demam dan hipotensi tidak ada)

b) Kriteria Laboratorium (ini harus negatif jika diperoleh):

- Kultur darah atau cairan serebrospinal (kultur darah mungkin positif untuk *Staphylococcus aureus*)
- Serologi untuk demam berbintik *Rocky Mountain*, leptospirosis, atau campak
- Berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris, maka *Staphylococcal* TSS dapat diklasifikasikan menjadi (1) Probable dimana > 4 kriteria klinis dan kriteria laboratorium terpenuhi dan (2) *Confirmed* dimana 5 kriteria klinis dan kriteria laboratorium terpenuhi, termasuk deskuamasi

Kasus *Streptococcal*-TSS memiliki prognosis yang lebih buruk daripada kasus *Staphylococcus*-TSS, termasuk perawatan di PICU yang lebih lama, skor PIM2 yang lebih tinggi, jumlah kejadian kegagalan organ yang lebih tinggi dengan sindrom gangguan pernapasan akut yang lebih sering, dan membutuhkan ventilasi mekanis lebih sering dan untuk waktu yang lebih lama.¹³

Penatalaksanaan TSS memerlukan tim multidisiplin. Identifikasi dini penyakit, serta pengobatan yang cepat, adalah kunci untuk meminimalkan morbiditas dan mortalitas pada penyakit mematikan ini.

Kontrol sumber penyakit dan inisiasi segera terapi antibiotik yang efektif penting dalam penanganan kasus ini. Pendekatan tatalaksana terhadap TSS yang disebabkan oleh *S. aureus* dan *S. pyogenes* serupa. Setelah jalan napas paten dan pernapasan memadai, segera perbaiki fungsi sirkulasi. Selama resusitasi cairan dan penggunaan inotropik diberikan, klinisi perlu melakukan pemeriksaan pada seluruh tubuh pasien untuk mencari fokus infeksi. Dalam kasus TSS, perawatan pasien di ICU dan pengobatan suportif disfungsi organ biasanya diperlukan. Pengobatan yang spesifik paling efektif bila diberikan pada awal perkembangan penyakit; sehingga TSS harus didiagnosis sedini mungkin. Namun, diagnosis TSS berdasarkan kriteria CDC sulit karena beberapa kriteria muncul belakangan atau jarang terjadi, sehingga kasus TSS sering kali tak terdiagnosa.^{14,15}

- **Endokarditis Infektif**

Ruam pada kulit juga dapat mengarahkan kepada diagnosis endokarditis infektif. Lesi kulit perifer atau mukokutan yang dapat berhubungan dengan infektif endokarditis, di antaranya yaitu: ptekiae, *splinter hemorrhages*, *Janeway lesions*, *Osler nodes*, dan *Roth spots*.¹⁶

Dua temuan kulit yang tidak spesifik dari endokarditis adalah ptekiae dan *splinter hemorrhages*. Meskipun merupakan tanda yang tidak spesifik, ptekiae merupakan manifestasi kulit paling umum dari endokarditis. Ptekiae dapat muncul pada kulit, umumnya pada ekstremitas, dan/atau pada mukosa seperti palatum atau konjungtiva. Ptekiae pada konjungtiva tampak seperti perdarahan konjungtiva yang dapat dilihat dengan eversi palpebra superior atau inferior. *Splinter hemorrhages* tampak sebagai perdarahan berwarna merah kecoklatan tersusun linear di bantalan kuku yang tidak memucat ketika ditekan (*non blanchable*).¹⁶

Janeway lesions, *Osler nodes*, dan *Roth spots* adalah tanda yang lebih spesifik namun lebih jarang ditemukan. *Janeway lesions* adalah makula eritema tidak nyeri dan *non blanchable* yang berlokasi di telapak tangan atau telapak kaki. Sebaliknya, *Osler nodes* adalah nodul eritema berwarna keunguan yang nyeri berlokasi di jari tangan/kaki. *Osler nodes* umumnya ditemukan pada fase subakut endokarditis infektif. *Roth Spots* adalah lesi hemoragik eksudatif pada retina yang disertai dengan edema. *Janeway lesions*, *Osler nodes*, dan *Roth spots* termasuk kedalam kriteria minor pada kriteria Duke untuk mendiagnosis endocarditis infektif.¹⁶

Manifestasi kulit pada endokarditis infektif adalah petunjuk penting yang dapat mengarahkan diagnosis, sehingga kultur darah dan terapi yang tepat dapat dilakukan. Sebuah studi kohort prospektif di Amerika Serikat menyatakan bahwa *S. aureus* adalah penyebab paling umum dari

endokarditis infektif di seluruh dunia.¹⁷ Terapi medikamentosa dan pembedahan untuk endokarditis infektif sudah cukup berkembang, namun angka mortalitas endokarditis infektif masih berada pada 25-40% untuk pasien dengan endocarditis yang tidak mendapatkan injeksi obat.¹⁸

- **Necrotizing *Fasciitis* (fasciitis nekrotikans)**

Necrotizing Fasciitis atau fasciitis nekrotikans adalah infeksi yang cukup jarang namun mengancam jiwa. Fasciitis nekrotikans dapat menyebar dengan cepat dan melibatkan jaringan subkutan dan *fascia* superfisial namun umumnya tidak melibatkan jaringan otot. Kondisi-kondisi yang berkaitan dengan fasciitis nekrotikans yaitu diabetes mellitus, penyakit pembuluh darah perifer, pengguna obat-obatan injeksi, obesitas, dan kondisi immunosupresi. Sedangkan keadaan-keadaan yang dapat menginisiasi keterjadian fasciitis nekrotikans umumnya yaitu infeksi atau trauma pada kulit, termasuk didalamnya yaitu abrasi, laserasi, tusukan jarum, luka gigitan, ulkus, dan luka operasi. Penyebaran secara hematogen juga dapat mencetuskan hal ini.¹⁹

Pasien dengan fasciitis nekrotikans awalnya datang dengan selulitis progres cepat dengan demam, edema, dan nyeri belebihan yang tidak sebanding dengan temuan fisik lainnya. Krepitasi dan indurasi berbentuk seperti kayu adalah tanda klasik yang dapat dideskripsikan dari palpasi jaringan terkait. Seiring dengan perkembangan infeksi, gejala sistemik dapat muncul dan manifestasi kulit yang mungkin muncul berupa bula dan ekimosis dengan nekrosis serta anestesi kulit.²⁰

Fasciitis nekrotikans umumnya diklasifikasikan menjadi 2, yaitu tipe I dan tipe II. *Fasciitis nekrotikans* tipe I mengacu pada infeksi polimikrobal bakteri aerob dan anaerob termasuk *Streptococcus facultative*, *Enterococcus*, bakteri aerobik batang gram negatif termasuk *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, dan/ atau *Pseudomonas sp.*, dan bakteri anerob yaitu *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, and *Bacteroides*.¹⁹

Fasciitis nekrotikans tipe II umumnya bersifat monomikrobal dan disebabkan oleh *S.pyogenes* atau Streptokokus beta hemolitikus lainnya seperti *Methicillin-resistant S. aureus*, *V. vulnificus*, *Aeromonas hydrophila*, or *Clostridium sp.*¹⁹

- **Tuberkulosis Milier**

Tuberkulosis (TB) milier merupakan diagnosis yang cukup jarang didekati pada pasien dengan ruam yang tidak spesifik. Tuberkulosis milier yang disebabkan infeksi hematogen diseminata luas dapat mengenai semua organ, termasuk paru-paru, kelenjar getah bening, sendi, tulang, liver, sistem saraf pusat, perikardium, kelenjar adrenal, saluran genitourinaria, mata, dan

tentu saja kulit. *Tuberculosis cutis miliaris disseminata* adalah manifestasi kulit TB milier yang paling umum, yang biasanya terjadi pada pasien-pasien imunokompromais. Manifestasi kulit ini dapat berupa lesi kecil berupa makula, papula, purpura, atau vesikula berarna kemerahan atau keunguan yang dapat pecah dan membentuk krusta. Lesi ini kemudian sembuh dan meninggalkan jaringan parut terdepresi dengan hipopigmentasi. Biopsi lesi ini menunjukkan mikroabses dengan banyak bakteri batang tahan asam (BTA) dan granuloma pada beberapa kasus. Pada tahap ini, tes tuberkulin pasien menunjukkan hasil negatif, yang mungkin disebabkan kondisi anergi.²¹

- **Penyakit *Rickettsia***

Rickettsia merupakan bakteri obligat intraseluler, berukuran 0,3-0,5 x 0,8-2,0 μm , mempunyai bentuk *coccobacilli*, gram negatif, tidak berflagel (kecuali *Rickettsia prowazekii*). *Rickettsia* dianggap sebagai kelompok bakteri yang terpisah karena mempunya ciri sebagai agen penyakit yang ditularkan melalui vektor arthropoda (tungau, pinjal, caplak, dan kutu).²²

Manifestasi kulit berupa ruam adalah salah satu karakteristik penyakit *Rickettsia*. Akan tetapi, manifestasi kulit pada penyakit *Rickettsia* tidak selalu muncul di semua kasus atau belum muncul saat presentasi klinis pasien. Awatan ruam umumnya 3-5 hari setelah onset gejala lainnya. Ruam dapat berupa makula, makulopapular, ptekiae, atau hemoragik. Ruam kulit awalnya muncul di pergelangan tangan dan pergelangan kaki, kemudian menyebar ke telapak tangan dan telapak kaki, lalu menyebar secara sentripetal ke lengan, tungkai, wajah, dan badan. Eritema berwarna merah muda yang *blanchable* pada tes diaskopik dapat ditemukan pada badan dan ekstremitas. Manifestasi hemoragik pada penyakit *Rickettsia* adalah ptekiae, ekimosis dengan atau tanpa nekrosis pada jari, hidung, skrotum dan daun telinga. Manifestasi kulit ini dapat berubah menjadi gangren.²³

Manifestasi patognomonik pada penyakit *Rickettsia* adalah eskar, Eskar muncul pada 50% kasus penyakit *Rickettsia* dan umumnya terlihat pada daerah ketiak, inguinal, genital, dada, perut, dan leher. Eskar terbentuk setelah gigitan vektor, kemudian diikuti vesikel atau papul yang kemudian menjadi ulkus. Lesi ini kemudian sembuh dengan meninggalkan eskar berwarna hitam dan berhubungan dengan limfadenopati regional.

Penyakit *Rickettsia* dapat dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu:²³

- *Spotted fever group*^{22,23}

Yang memiliki tanda khas ruam kulit dan termasuk dalam kelompok ini adalah *Rocky Mountain spotted Fever* (RMSF). *Rocky Mountain spotted Fever* disebabkan oleh *Rickettsia rickettsii*, dimana setelah periode

inkubasi kurang lebih selama dua hari, timbul demam, sakit kepala, malaise, *conjunctiva suffusion*, dan mialgia. Pada kebanyakan pasien, ruam kulit muncul minggu berikutnya.

Penampakan ruam RMSF awalnya berupa makulopapular eritem. Ruam kemudian berprogres menjadi ptekiae atau pada kasus RMSF yang parah berupa purpura dan nekrosis hemoragik.

Riwayat gigitan kutu kutu atau kunjungan ke daerah dengan angka prevalensi RMSF yang tinggi dapat digunakan sebagai awal kecurigaan diagnosis. Munculnya ruam kurang lebih 3 – 4 hari timbulnya demam, leukopenia relatif, dan aminotransferase yang meningkat juga merupakan tanda yang dapat ditemukan pada pasien RMSF.

- **Typhus group²²**

Termasuk dalam kelompok ini adalah *epidemic typhus* yang ditularkan melalui feses kutu yang terinfeksi dan *murine typhus* melalui feses pinjal yang terinfeksi.

- **Scrub typhus group²²**

Penyakit ini ditularkan pada manusia melalui gigitan tungau trombicullid (*chiggers*). Termasuk dalam kelompok ini adalah scrub typhus.

- **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MISC)**

Kasus MISC didefinisikan sebagai individu berusia <21 tahun dengan klinis buruk yang memerlukan perawatan rumah sakit, yang memiliki riwayat demam ($>38^{\circ}\text{C}$) selama minimal 24 jam, bukti laboratorium adanya peradangan, keterlibatan organ multisistem (2 organ atau lebih), serta terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 melalui *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) ataupun tes antibodi atau memiliki riwayat kontak dengan pasien positif. Meskipun manifestasi mukokutan tidak terlalu umum pada anak-anak dengan Covid-19, manifestasi mukokutan merupakan klinis terumum pada pasien-pasien MISC, sehingga penting untuk mengenali dan mengidentifikasi hal ini.²⁴

Manifestasi kulit muncul pada 0,2% - 20% pasien dewasa dengan infeksi Covid-19 dan memiliki variase morfologi yang luas. Penampakan manifestasi kulit infeksi Covid-19 yang pernah dideskripsikan pada berbagai seri kasus dan tinjauan sistematis antara lain morbiliformis, urtikarial, *pseudochilblain*, vesikular, papuloskuamosa, *perniosiosa-like*, *livedoid*, dan lesi nekrotik. Pasien-pasien pediatri tanpa MISC dilaporkan memiliki manifestasi kulit yang mirip dengan dewasa, seperti penampakan *chilblain-like* akral, papulovesikular generalisata, makulopapular, dan erupsi

morbiliformis. Akan tetapi, manifestasi kulit khas pada MISC masih belum terdokumentasikan dengan baik dalam literatur hingga saat ini.²⁵

Sebuah tinjauan sistematis mengidentifikasi 34 studi antara bulan Mei – Juli 2020, dengan total 736 pasien dengan MISC. Manifestasi mukokutan muncul pada 417 dari total 736 pasien (57%). Studi-studi tersebut umumnya mendeskripsikan manifestasi kulit pada pasien-pasien MISC berupa polimorfik, makulopapular, morbiliformis, dan eritroderma difus. Ada pula yang mendeskripsikannya sebagai urtikarial, retikular, ptekal, dan purpural²⁴

Berkaitan dengan distribusi, beberapa ruam terdistribusi merata, dan beberapa kasus terdistribusi lokal pada wajah, tubuh, ekstremitas, dan akral. Keterlibatan tepalak tangan dan telapak kaki termasuk edema dan eritema serta deskuamasi ekstremitas dan/atau jari-jari juga ditemukan pada beberapa kasus. Konjungtivitis dan cheilitis juga banyak dilaporkan.²⁴ Timbulnya manifestasi kulit umumnya berkisar antara hari ke-2 hingga hari ke-6 setelah awitan demam dan gejala klinis lainnya. Namun terdapat satu kasus dimana ruam muncul 12 hari setelah hasil tes Covid-19 yang positif.²⁴

MISC memiliki klinis yang mirip dengan penyakit Kawasaki, dimana penyakit Kawasaki memunculkan klinis berupa demam memanjang, limfadenopati servikal, dan manifestasi mukokutan. Keterlibatan sistem organ lainnya juga mungkin muncul pada penyakit Kawasaki. Banyak pasien-pasien MISC yang juga memenuhi kriteria komplit maupun inkomplit untuk penyakit Kawasaki. Akan tetapi, manifestasi klinis gastrointestinal (nyeri perut, muntah, diare) lebih dominan pada MISC. Manifestasi kardiovaskular (miokarditis, disfungsi ventrikel, aneurisma arteri koroner, hipotensi) juga dilaporkan lebih parah pada pasien MISC. Keterlibatan mukosa juga lebih sering muncul pada penyakit Kawasaki dibandingkan MISC.²⁵

Mengenali Jenis-Jenis Ruam dan Demam yang Dapat Menyebabkan Kegawatan

Pada keadaan tertentu ruam dan demam bisa merupakan tanda awal dari kegawatan, terutama ruam dan demam yang diikuti dengan keadaan seperti, keadaan umum buruk, hipotensi, lesi mukosa, nyeri yang sangat parah, usia yang sangat muda, status imunokompromais, dan riwayat penggunaan obat pertama kali/ganti obat.²⁶

Pada ruam dengan bentuk peteki atau purpura, kita perlu melihat apakah disertai demam atau keadaan umum yang buruk, apabila iya maka periksa apakah lesi tersebut bisa dipalpasi atau tidak. Jika bisa dipalpasi kemungkinan diagnosisnya *meningocemia*, *disseminated gonococcal infection*, endokarditis

Demam dan Ruam yang Mengancam Nyawa

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

bakterial, *Rocky Mountain Spotted Fever*, *Henoch-Schonlein Purpura (HSP)*. Apabila pasien tidak disertai demam atau keadaan umum yang buruk dan lesinya tidak bisa terpalpasi maka kemungkinan diagnosis *Idiopathic Thrombocytopenia (ITP)*.²⁶

Pada ruam dengan bentuk eritema, yang perlu dinilai adalah adanya demam atau keadaan umum yang buruk, dan tanda *Nikolsky's sign*. Apabila terdapat demam atau keadaan umum yang buruk, periksa lesi apakah terdapat tanda *Nikolsky's sign*. Jika tanda *Nikolsky's sign* positif kemungkinan diagnosisnya *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* atau *Toxic Epidermal Necrolysis*. Namun, bila demam atau keadaan umum buruk dan *Nikolsky's sign* negatif maka kemungkinan diagnosisnya TSS atau *Kawasaki Disease*. Kemudian apabila pasien tidak disertai demam atau keadaan umum yang buruk disertai *Nikolsky's sign* positif pada lesi, maka kemungkinan diagnosis *Toxic Epidermal Necrolysis*. Bila anak tidak demam atau keadaan umum yang buruk dengan tanda *Nikolsky's sign* negatif, kemungkinan diagnosisnya anafilaksis.²⁶

Pada ruam dengan bentuk makulopapular, yang perlu dinilai adalah adanya demam atau keadaan umum yang buruk, distribusi lesi, dan adanya lesi target. Pada kondisi disertai demam atau keadaan umum yang buruk. Pada kondisi pasien dengan demam atau keadaan umum yang buruk dan lesi terdistribusi di sentral maka kemungkinan diagnosis campak atau *Lyme disease*. Lalu pasien dengan demam atau keadaan umum yang buruk, distribusi lesi di perifer dan terdapat lesi target maka kemungkinan diagnosis *Steven John Syndrome* atau eritema multiforme. Bila terdapat demam atau keadaan umum yang buruk, distribusi lesi di perifer namun tidak terdapat lesi target, maka kemungkinan diagnosis *meningocemia*, *Lyme disease*, *sifilis* atau *Rocky Mountain Spotted Fever*.²⁶

Pada ruam dengan bentuk vesikobulosa, yang perlu dinilai adalah adanya demam atau keadaan umum yang buruk dan distribusi lesi. Pada pasien dengan demam atau keadaan umum buruk dan ruam atau lesi terdistribusi lokal maka kemungkinan diagnosisnya adalah fasciitis nekrotikans.²⁶

Menangani Kegawatan pada Demam dan Ruam

Aspek paling penting dalam penanganan demam dan ruam adalah menyingkirkan kemungkinan ruam dan demam tersebut termasuk ke dalam kategori demam dan ruam yang berbahaya atau mengancam nyawa. Tatalaksana awal dari demam dan ruam yang berbahaya adalah terapi suportif dan resusitasi cairan sesuai kebutuhan. Pasien dengan kegawatan demam dan ruam dapat jatuh

Demam dan Ruam yang Mengancam Nyawa

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

ke dalam kondisi dehidrasi sampai dengan syok sehingga resusitasi cairan yang masif dapat dibutuhkan.¹

Penanganan selanjutnya tergantung dari etiologi dasar kegawatan demam dan ruam pada pasien, dimana tatalaksana definitif harus segera diberikan. Tatalaksana definitif yang sesuai dengan etiologi mencakup pemberian antibiotik empirik segera, pemberian agen anti-inflamasi, serta pemberian *intravenous immunoglobulin* (IVIG) dan aspirin misalnya pada penyakit Kawasaki.¹

Pada kasus meningkoksemia, terapi suportif dibutuhkan untuk mempertahankan tekanan darah dan oksigenasi adekuat. Terapi antibiotik parenteral tertuju pada patogen penyebab (umumnya penisilin dosis tinggi atau sefalosporin generasi ke-3) juga dibutuhkan. Kondisi yang perlu diperhatikan pada meningkoksemia adalah nekrosis kulit hemoragik fulminan yang dapat berhubungan dengan DIC dan kondisi syok.¹⁰

Pada kasus RMSF pada *Rickettsia*, antibiotik empirik yang menjadi pilihan adalah doksisisiklin dengan kloramfenikol sebagai alternatifnya.²³ Pada kasus TSS, antibiotik terpilih adalah vankomisin atau linezolid.¹⁴ Pada kasus dengan infeksi Streptokokus Grup A berespon baik dengan antibiotik seperti klindamisin. Selain itu penanganan melalui tindakan bedah agresif pada fase-fase awal penyakit juga merupakan salah satu faktor kunci yang mengurangi mortalitas pada fasciitis nekrotikans dan juga TSS.⁸ Pemilihan antibiotik kemudian disesuaikan dengan hasil kultur organisme dan uji sensitivitas antibiotik pasien.²⁷

Daftar Pustaka

1. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in children. *Clin Dermatol.* 2019 Mar-Apr;37(2):119-128. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.12.005
2. DJ W, MS C, Rutala W. The acutely ill patient with fever and rash. 8th ed. Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2015.
3. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Front Pediatr.* 2018 Nov 9;6:321. doi: 10.3389/fped.2018.00321.
4. Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immunol.* 2017 Nov;61(11):463-473. doi: 10.1111/1348-0421.12539.
5. Mahony M, Lean D, Pham L, Horvath R, Suna J, Ward C, Veerappan S, Versluis K, Nourse C. Infective Endocarditis in Children in Queensland, Australia: Epidemiology, Clinical Features and Outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jul 1;40(7):617-622. doi: 10.1097/INF.0000000000003110.
6. Sood AK, Sachdeva A. Rickettsioses in Children - A Review. *Indian J Pediatr.* 2020 Nov;87(11):930-936. doi: 10.1007/s12098-020-03216-z.
7. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(2):19-30. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1.
8. Zundel S, Lemaréchal A, Kaiser P, Szavay P. Diagnosis and Treatment of Pediatric Necrotizing Fasciitis: A Systematic Review of the Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Apr;27(2):127-137. doi: 10.1055/s-0036-1584531.
9. Martínón-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, Cebey-López M, Pardo-Seco J, Herberg JA, Boeddha NP, Klobassa DS, Secka F, Paulus S, de Groot R, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Anderson ST, Emonts M, Zenz W, Carroll ED, Van der Flier M, Levin M; EUCLIDS Consortium. Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS Project): a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Jun;2(6):404-414. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30113-5.
10. Hodeib S, Herberg JA, Levin M, Sancho-Shimizu V. Human genetics of meningococcal infections. *Hum Genet.* 2020 Jun;139(6-7):961-980. doi: 10.1007/s00439-020-02128-4.

11. Berger S, Kunerl A, Wasmuth S, Tierno P, Wagner K, Brügger J. Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Infect Dis.* 2019 Sep;19(9):e313-e321. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30041-6.
12. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med.* 2018 Jun;54(6):807-814. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.12.048.
13. Javouhey E, Bolze PA, Jamen C, Lina G, Badiou C, Poyart C, Portefaix A, Tristan A, Laurent F, Bes M, Vandenesch F, Gilletand Y, Dauwalder O. Similarities and Differences Between Staphylococcal and Streptococcal Toxic Shock Syndromes in Children: Results From a 30-Case Cohort. *Front Pediatr.* 2018 Nov 28;6:360. doi: 10.3389/fped.2018.00360.
14. Kojaoghlanian T. Toxic shock syndrome: Fever, erythroderma, conjunctivitis, shock. Introduction to Clinical Infectious Diseases: A Problem-Based Approach. 2019 Feb. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91080-2_27
15. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2018 Sep 17;8(1):88. doi: 10.1186/s13613-018-0438-y.
16. Long B, Koyfman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018 Sep;36(9):1686-1692. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.074.
17. DeSimone DC, Wilson WR, Baddour LM. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011: The Devil Is in the Details. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 8;66(10):1201-2. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.079.
18. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
19. Chen LL, Fasolka B, Treacy C. Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. *Nursing.* 2020 Sep;50(9):34-40. doi: 10.1097/01.NURSE.0000694752.85118.62.

Demam dan Ruam yang Mengancam Nyawa

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSCM-FKUI, Jakarta

20. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg.* 2014 Jan;101(1):e119-25. doi: 10.1002/bjs.9371.
21. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol.* 2014 Nov-Dec;89(6):925-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142998.
22. Pramestuti N. Rickettsia. Balaba: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara [Internet]. 2019 Feb 7;7(1). Available from: <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/blb/article/view/853>
23. Somashekar V, Ravindra K. Cutaneous manifestations of Rickettsial fever in paediatric age group. *Int J of Res Dermatol.* 2022 Feb 24;8(2):233. <https://dx.doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20220491>
24. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, Orlow SJ, Betensky RA, Shust GF, Kahn PJ, Oza VS. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* 2021 Feb 1;157(2):207-212. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4779.
25. Naka F, Melnick L, Gorelik M, Morel KD. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol.* 2021 Mar-Apr;39(2):337-343. doi: 10.1016/j.cldermatol.2020.11.005.
26. Santistevan J, Long B, Koyfman A. Rash Decisions: An Approach to Dangerous Rashes Based on Morphology. *J Emerg Med.* 2017 Apr;52(4):457-471. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.10.027.
27. Evans M. Child with Fever and Rash [Internet]. 2020. Available from: www.cdc.gov.