

Diagnosis dan Tatalaksana Pemfigoid Bulosa : Tinjauan Kasus pada Pasien Geriatri

Zygawindi Nurhidayati¹, M. Syafei Hamzah²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Dr. H. Abdoel Moelek, Bandar Lampung, Lampung

Abstrak

Pemfigoid bulosa adalah penyakit autoimun kronik yang ditandai dengan bula subepidermal yang besar dan berinding tegang. Pada pemeriksaan imunopatologi ditemukan komponen komplemen ke-3 (C3) pada *epidermal basement membrane zone*. Pengobatan pemfigoid bulosa menggunakan kortikosteroid dalam waktu yang lama sehingga perlu diperhatikan efek samping terapi. Seorang perempuan berusia 72 tahun timbul gelembung berisi cairan yang muncul hampir di seluruh tubuhnya sejak 10 hari yang lalu. Pada pemeriksaan fisik status dermatologis tampak bula multipel berisi cairan jernih berinding tebal dan tegang, ukuran lentikuler hingga nummular, di atas permukaan kulit eritema. Terdapat pula erosi dan ekskoriasi multipel dan beberapa dengan krusta kekuningan di atasnya. Pasien didiagnosis dengan pemfigoid bulosa dan mendapatkan terapi per oral berupa: metilprednisolon 2x16 mg; cetirizine 1 x 10 mg; sefadroksil 2x500 mg; ranitidin 2x150 mg. Terapi topikal berupa campuran betametason cream dalam vaseline.

Kata kunci : geriatri, kortikosteroid, pemfigoid bulosa, penyakit autoimun

Diagnosis and Management of Bullous Pemphigoid : A Case Report in Geriatric Patient

Abstract

Bullous pemphigoid is a chronic autoimmune disease indicated by large subepidermal bullous and walled tense. On Immunopathologic examination, it was found that there is a complement component (C3) in the epidermal basement membrane zone. Treatment of bullous pemphigoid using corticosteroids takes a long time so the side effects of therapy should be noticed. A 72-year-old woman appeared fluid-filled bubbles almost all over her body 10 days ago. On physical examination the dermatologic status appears to be a multiple bullae filled with thick-walled clear fluid and tense, lenticular to nummular, above the surface of the skin erythema. There are also multiple erosions and excoriations and some with yellowish crusts on it. Patients were diagnosed with bullous pemphigoid and received oral therapy in the form of: methylprednisolone 2x16 mg; Cetirizine 1 x 10 mg; cefadroxil 2x500 mg; Ranitidine 2x150 mg. Topical therapy is a mixture of betamethasone cream in vaseline.

Keyword : geriatric, corticosteroid, bullous pemphigoid, autoimmune disease

Korespondensi : Zygawindi Nurhidayati | zyganurhidayati@gmail.com

Pendahuluan

Pemfigoid bulosa adalah penyakit autoimun kronik residif pada kulit dan membran mukosa yang ditandai dengan timbulnya bula subepidermal. Pada penelitian dilaporkan bahwa pemfigoid bulosa memiliki tiga karakteristik klinis berupa pruritus, urtikaria dan bula yang tegang. Penyakit ini sering diderita pada orang tua dengan erupsi bulosa disertai rasa gatal menyeluruh dan lebih jarang melibatkan mukosa, tetapi memiliki angka morbiditas yang tinggi.^{1,2} Pemfigoid bulosa merupakan salah satu penyakit autoimun yang insidensinya meningkat mengikuti usia. Sebagian besar pasien dengan pemfigoid bulosa berusia lebih dari 60 tahun dengan puncak insidensi pada usia 80 tahun dan lebih tua.³

Etiologi pemfigoid bulosa adalah autoimun, tetapi penyebab yang menginduksi produksi autoantibodi pada pemfigoid bulosa masih belum diketahui. Pada pemfigoid bulosa, dikenal autoantibodi *Bullous Pemphigoid* Antigen 180 (BP180) yang juga dikenal sebagai kolagen tipe XVII atau antigen BP2, dan *Bullous Pemphigoid* Antigen 230 (BP230) yang juga dikenal sebagai BPAG1-e atau antigen BP1. Protein tersebut merupakan komponen kompleks *junctional adhesion* disebut hemidesmosom yang tampak di epitel kompleks dan berlapis, seperti pada kulit, membran mukosa, telinga, hidung, dan area tenggorokan.^{2,4,5,6}

Beberapa faktor yang memicu penyakit ini termasuk trauma, suhu panas, luka bakar,

radioterapi dan radiasi sinar ultraviolet. Selain itu, berbagai kelainan terkait autoimun, psoriasis, dan kelainan neurologis juga diduga berhubungan dengan pemfigoid bulosa. Sebagian kecil kasus dapat dipicu oleh obat seperti furosemid, sulfasalazine, penisilamin, dan kaptopril. Suatu studi kasus menyatakan obat anti psikotik dan antagonis aldosteron termasuk dalam faktor pencetus pemfigoid bulosa. Belum diketahui apakah obat yang berefek langsung pada sistem imun juga berpengaruh pada kasus Pemfigoid Bulosa. Sinar ultraviolet juga merupakan salah satu faktor pemicu eksaserbasi pemfigoid bulosa.^{3,4}

Karakteristik lesi kulit pemfigoid bulosa adalah lesi luas, bula berdinding tegang yang timbul di kulit normal atau eritematosa, kadang-kadang hemoragik, eksudat, *Nikolsky's sign* negatif. Bula biasanya terdistribusi simetris dan bertahan selama beberapa hari kemudian terjadi erosi dan meninggalkan daerah berkrusta. Predileksi lesi yang terlibat meliputi fleksura ekstremitas dan abdomen.^{3,4}

Kasus

Seorang perempuan berusia 72 tahun berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek (RSAM) dengan keluhan timbul gelembung-gelembung berisi cairan jernih yang muncul hampir di seluruh tubuh sejak 10 hari sebelum berobat. Keluhan diawali dengan kulit pada kedua tungkai atas dan kedua tungkai bawah bengkak dan kemerahan seperti biduran disertai rasa gatal. Pasien juga demam yang tidak terlalu tinggi dan tidak ada rasa nyeri. Pasien sudah berobat ke dokter umum dan diberikan obat dexametason 0,5 mg dan salep betametason valerate. Keluhan gatal dan bengkak berkurang pada tungkai atas dan bawah. Kemudian timbul bintik-bintik kecil merah pada tungkai atas kanan dan kiri yang awalnya kecil kemudian membesar membentuk gelembung yang berisi cairan, dindingnya tegang, terasa gatal, menyebar juga ke ketiak, lengan dan punggung tangan serta telapak tangan. Gelembung juga muncul pada tungkai bawah, daerah tepi bibir, leher, dan punggung. Sebagian gelembung pecah dan tertutup cairan yang mengering berwarna kekuningan. Sebagian juga tampak berdarah dan terasa perih.

Riwayat keluhan serupa sebelumnya disangkal, riwayat trauma disangkal, riwayat

digigit binatang disangkal, riwayat gatal-gatal akibat makanan tertentu disangkal, riwayat konsumsi obat lama disangkal, riwayat sesak napas disertai suara mengi disangkal, riwayat flu atau bersin-bersin akibat perubahan cuaca disangkal, dan pasien tidak memiliki riwayat penyakit terdahulu maupun penyakit keturunan.

Pada pemeriksaan fisik status generalis tampak pasien sakit ringan, kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, laju pernafasan 16x/menit, nadi 86x/menit, dan suhu 37,0°C. Pada status dermatologis pasien tampak pada regio perioral, *colli*, *trunkus posterior*, *brachii bilateral*, *axillabilateral*, *antebrachii anterior bilateral*, *digiti manus bilateral*, *palmaris manus bilateral*, *fossa inguinalis bilateral*, *femoris et cruris bilateral*, dan *digiti pedis bilateral* tampak bula multipel berisi cairan jernih berdinding tebal dan tegang, ukuran lentikuler hingga nummular, di atas permukaan kulit eritema. Terdapat pula erosi dan ekskoriiasi multipel dan beberapa dengan krusta kekuningan di atasnya. Tampak pula lesi plak eritema maupun hiperpigmentasi multipel dengan *Nikolsky's sign* negatif.

Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien ini didiagnosis pemfigoid bulosa. Pada pasien ini diberikan terapi per oral berupa metilprednisolon 2 x 16 mg, cetirizine 1 x 10 mg, cefadroxil 2 x 500 mg, ranitidin 2 x 150 mg, dan diberi obat topikal betametason 10 g cream dicampur dengan *tincture* vaseline 40 mg yang dioleskan pada lesi.

Pembahasan

Pada kasus ini diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pada anamnesis didapatkan bahwa pasien seorang perempuan berusia 72 tahun dengan keluhan timbul gelembung-gelembung berisi air pada hampir seluruh tubuh sejak 10 hari sebelum berobat. Berdasarkan kepustakaan, insidensi usia terkait pemfigoid bulosa yaitu diatas 60 tahun dengan puncaknya pada usia 80 tahun atau lebih. Selain itu, pemfigoid bulosa diketahui meningkat kejadiannya seiring dengan peningkatan usia. Keterkaitan ras, etnis, dan jenis kelamin dengan pemfigoid bulosa belum diketahui.^{3,4}

Pasien juga mengeluhkan secara tiba-tiba kulit pada kedua tungkai atas dan kedua

tungkai bawah bengkak dan kemerahan seperti biduran disertai rasa gatal, demam tidak terlalu tinggi, rasa nyeri disangkal. Kemudian timbul bintik-bintik kecil merah pada tungkai atas kanan dan kiri yang makin membesar dan membentuk gelembung berisi cairan dan berinding tegang. Gelembung semakin menyebar dari ketiak ke lengan dan punggung serta telapak tangan, tungkai bawah, daerah pinggir bibir, leher, dan punggung. Dalam beberapa hari terdapat gelembung yang pecah dengan sendirinya tertutup cairan yang mengering berwarna kekuningan, ada juga yang terlihat berdarah menyebabkan rasa perih.

Pemfigoid bulosa dapat diawali dengan rasa gatal atau pruritus pada fase prodromal nonbulosa, sementara bula yang tegang dapat berkembang dalam beberapa minggu atau bulan kemudian.² Pruritus yang timbul mulai ringan sampai berat dan sulit diobati, dapat disertai dengan lesi ekskoriasi, eksematous, papular dan/atau urtikaria. Pada fase ini biasanya diagnosis masih sulit ditegakkan. Namun pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan imunopatologi. Diagnosis pasti pemfigoid bulosa dapat ditegakkan bila disertai dengan adanya hasil pemeriksaan imunopatologi yang sesuai kriteria.^{2,4} Pada pemeriksaan DIF (*Direct Immunofluorescence*) hasilnya positif dengan IgG (Imunoglobulin G) dan/atau komplemen C3cdi sepanjang *epidermal basement membrane zone* yang dikombinasikan dengan ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) BP230 (*Bullous Pemphigoid Antigen 180*) positif.^{3,4,7}

Pada pemfigoid bulosa, antigen BP180 (*Bullous Pemphigoid Antigen 180*) dan BP230 (*Bullous Pemphigoid Antigen 230*) merupakan protein yang terdapat di hemidesmosom sel basal dan bagian BMZ (*Basal Membrane Zone*) epitel gepeng berlapis. Hemidesmosom adalah struktur kompleks multiprotein yang menghubungkan sel epitel basal dengan membran basal. Struktur tersebut tersusun dari tiga protein transmembran *single-span* ($\alpha 6$ dan $\beta 4$ integrin, BP180), satu protein transmembran tetra-span dan dua protein sitoplasmik (BP230 dan plectin). BP180 diperkirakan lebih patogenik dari BP230.^{6,7,8} Komponen tersebut berperan penting pada pembentukan dan pembongkaran hemodesmosom dan juga regulasi proliferasi

dan diferensiasi keratinosit.⁸ Internalisasi dan deplesi BP180 oleh anti-BP180 dapat mengganggu suplai BP180 dan susunan hemidesmosom. Hal tersebut menyebabkan ketidakmampuan untuk adhesi ke membran basal. Akhirnya, lusida intralamina terpisah akibat stres mekanik atau inflamasi yang salah satunya diakibatkan oleh fiksasi komplemen.⁸ Bula terbentuk akibat aktivasi komplemen baik jalur klasik maupun alternatif. Aktivasi komplemen tersebut akan menyebabkan diproduksinya enzim yang merusak jaringan sehingga terjadi pemisahan antara epidermis dan dermis.⁷

Pada pemeriksaan fisik status dermatologis generalisata *manus dekstra* dan *sinistra*, *regio fossa inguinalis dekstra* dan *sinistra*, *regio femoris anterior dekstra* dan *sinistra*, *regio cruris anterior dekstra* dan *sinistra*, *regio digiti pedis dekstra* dan *sinistra*. bula multipel berisi cairan jernih berinding tebal dan tegang, ukuran lentikuler hingga nummular, di atas permukaan kulit eritema. Terdapat pula erosi dan ekskoriasi multipel dan beberapa dengan krusta kekuningan di atasnya. Tampak pula lesi plak eritema maupun hiperpigmentasi multipel dengan *Nikolsky's sign* negatif.

Gambaran lesi yang ditemukan tersebut sesuai dengan gambaran lesi pada pemfigoid bulosa. Pemfigoid bulosa karakteristik lesi kulit berupa lesi yang luas, bula yang tegang diatas kulit yang normal atau eritematosa. Bula biasanya terdistribusi simetris dan bertahan selama beberapa hari kemudian terjadi erosi dan meninggalkan daerah berkrusta. Predileksi lesi tersebut pada ketiak, fleksor lengan, lipatan paha, abdomen bagian bawah dan dapat juga terjadi dibagian tubuh yang lain.^{4,7,8} Bula yang pecah dapat menimbulkan daerah erosi. Daerah tersebut biasanya cenderung dapat reepitelisasi dengan baik dan erosinya tidak meluas seperti pada pemfigus vulgaris.³

Pada tes *Nikolsky sign* didapatkan hasil yang negatif. Tes *Nikolsky's sign* negatif menunjukkan bahwa penyakit terkait dengan terpisahnya *dermo-epidermal junction* seperti pada pemfigoid bulosa sedangkan *Nikolsky's sign* positif menunjukkan adanya proses akantolisis pada pemfigus vulgaris.⁹

Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan penunjang karena berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik sudah dapat

memenuhi penegakan diagnosis pemfigoid bulosa. Pemeriksaan dapat dilakukan bila gejala klinis tidak jelas. Dalam hal ini, pruritus dianggap sebagai gejala yang cukup untuk diagnosis pemfigoid bulosa jika hasil pemeriksaan imunologi memenuhi kriteria.¹⁰

Tatalaksana pada pasien ini diberikan terapi metil prednisolon 2 x 16 mg per oral, cefadroxil 2 x 500 mg per oral, cetirizine 1 x 10 mg per oral, ranitidin 2 x 150 mg per oral, dan diberi obat topikal betametason 10 g cream dicampur dengan *tincture* vaseline 40 mg yang dioleskan pada lesi. Terapi pemfigoid bulosa bertujuan untuk merawat erupsi kulit, mengurangi gatal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan kambuh, dan memperbaiki kualitas hidup pasien serta mencegah komplikasi lebih lanjut.¹ Terapi yang cepat dan efisien sangat berperan penting karena penyakit yang luas dengan penyembuhan tertunda dapat menyebabkan rentan terhadap infeksi. Oleh karena itu, diperlukan juga pemberian antibiotik terlebih pada kasus yang parah dan dirawat inap.¹¹

Pemberian terapi pada pemfigoid bulosa berdasarkan atas luasnya lesi yang terbentuk. Pada pemfigoid bulosa dengan lesi yang terbatas dapat diberikan hanya steroid topikal saja. Pada lesi yang luas dapat ditambahkan pemberian kortikosteroid sistemik. Beberapa studi terbaru juga menyarankan penggunaan kortikosteroid topikal potensi tinggi, seperti *clobetasol propionate cream* 0,05% dua kali sehari karena memiliki efek topikal dan sistemik. Pada kasus kambuh selama masa penurunan dosis maka dilakukan peningkatan dosis satu level dari dosis yang terakhir diberikan.^{1,12}

Pada pasien ini diberikan kortikosteroid sistemik berupa metil prednisolone 2 x 16 mg setara dengan pemberian 40 mg prednison dan kortikosteroid topikal berupa betametason 10 g cream dicampur dengan *tincture* vaseline 40 mg. Selain itu, diberikan juga antibiotik sefadroksil 2 x 500 mg. Pemberian terapi kortikosteroid topikal dan sistemik tersebut untuk pasien ini sudah cukup tepat karena pasien ini tergolong dalam pemfigoid bulosa ekstensif. Pemberian kortikosteroid yang bersifat immunosupresif akan memberikan efek mempercepat supresi pembentukan lepuh pada pemfigoid bulosa.^{1,11,13}

Dosis awal prednison adalah 0,75-1,0 mg/kg/hari atau dengan obat yang setara, namun banyak kepustakaan yang memberikan rentang dosis prednison yaitu 40-60 mg per hari. Setelah terlihat adanya perbaikan lesi, dapat dilakukan *tapering off*. Cara yang sering digunakan adalah penurunan dosis prednison dilakukan 5 mg per minggu untuk mencapai dosis 30 mg. Efek samping kortikosteroid sistemik meningkat seiring dengan peningkatan dosis dan lama waktu penggunaan. Beberapa efek samping yang perlu diwaspadai adalah diabetes melitus, hipertensi, obesitas, psikosis, gangguan mata, ulkus peptikum, dan osteoporosis. Penggunaan kortikosteroid sistemik dosis tinggi dan jangka panjang pada pasien geriatri perlu lebih diperhatikan karena efek samping yang terjadi dapat lebih berat. Pada pasien ini diberikan ranitidin untuk mencegah tukak lambung yang sering muncul akibat terapi kortikosteroid. Pemberian antibiotik pada pasien bertujuan untuk mengatasi infeksi sekunder. Antihistamin yang diberikan pada pasien ini untuk mengurangi rasa gatal adalah cetirizine.^{3,11,13}

Pada pasien ini prognosis *quo ad vitam* adalah *dubia ad bonam* karena usia pasien yang sudah tua sehingga mempengaruhi dalam kesembuhan dari penyakit pemfigoid bulosa. Prognosis *quo ad functionam* et *sanationam* adalah *dubia ad bonam* karena pada pasien ini baru pertama kali mengalami keluhan ini dan segera melakukan pengobatan sehingga masih ada kemungkinan sembuh walaupun lesi cukup luas dan penyakit ini kemungkinan dapat kambuh atau berlanjut sekitar 5 sampai 10 tahun berikutnya. Prognosis *quo ad cosmeticam* adalah *bonam* karena penyakit ini jika sembuh tidak menyebabkan jaringan sikatrik.^{3,5,10}

Simpulan

Pemfigoid bulosa adalah penyakit autoimun kronik dan dapat remisi spontan yang ditandai dengan bula berukuran besar, tegang, dapat berisi cairan serosa atau hemoragik dan disertai rasa gatal. Terapi bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dan mencegah kekambuhan penyakit serta komplikasi lebih lanjut. Kortikosteroid merupakan pilihan terapi yang memerlukan pemantauan terapi berkala.

Daftar Pustaka

1. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioanides D, Dkk. Management of bullous pemphigoid: The European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):867–77.
2. Bakker C V, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(8):950–3.
3. Stanley JR. Bullous pemphigoid. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editor. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 2008. hlm. 475-80.
4. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012; 32(2):217–32.
5. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horna TD, Mancini AJ, Dkk. *Dermatology*. Edisi ke-2. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
6. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment autoimmunity. 2012; 45(1):55–70
7. Djuanda A. Pemfigoid bulosa. Dalam: Hamzah M, Aisah S, editor. *Buku ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Edisi Ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010. Hlm.210-1
8. Iwata H, Kitajima Y. Bullous pemphigoid: role of complement and mechanisms for blister formation within the lamina lucida. *Exp Dermatol*. 2013;22(6):381–5.
9. García-Romero MT, Werth VP. Randomized controlled trials needed for bullous pemphigoid interventions. *Arch Dermatol*. 2012; 148(2):243–6.
10. Daniel BS, Borradori L, Hall RP, Murrell DF. Evidence-Based Management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011; 29(4):613–20.
11. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagami M, Hashimoto T, Dkk. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad dermatology*. 2012; 66(3):1-2.
12. Mutasim DF. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(1):29–40.
13. Seshadri D, Kumaran MS, Kanwar AJ. Acantholysis revisited : back to basics. 2013 [disitasi tanggal 28 Mei 2017];79(1): 120-26. Tersedia dari : [Http://jdvl.com](http://jdvl.com)