

TINJAUAN PUSTAKA

DIAGNOSIS DAN TEMUAN HISTOPATOLOGI PADA

PEMFIGUS



Oleh:
Imelda Gunawan
NIM. 22040718320016

Pembimbing:
Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV

BAGIAN/SMF DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

2021

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR SINGKATAN	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	3
1.3.Tujuan Penulisan	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4.Manfaat Penulisan	4
1.4.1. Manfaat Bagi Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi	4
1.4.2. Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan.....	4
1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Histologi Kulit.....	6
2.1.1. Epidermis.....	6
2.1.2. Dermis.....	9
2.2. Histopatologi Kulit.....	11
2.2.1. Perubahan Histopatologi Kulit	11
2.2.2.1. Epidermis	11
2.2.2.2. Dermis.....	22
2.3. Imunofluoresens	26
2.3.1. Imunofluoresens Direk	28
2.3.2. Imunofluoresens Indirek	29
2.4. Pemfigus.....	33

2.4.1. Definisi dan Klasifikasi Pemfigus	33
2.4.2. Patogenesis Pemfigus	34
2.4.2.1. Autoantibodi Patogenik pada Pemfigus.....	34
2.4.2.2. Autoantigen Pemfigus.....	35
2.4.2.3. Teori Kompensasi Desmoglein.....	38
2.4.3. Diagnosis Pemfigus	41
2.4.3.1. Evaluasi Awal Pemfigus	42
2.4.3.2. Pemeriksaan Histopatologi pada Pemfigus.....	48
2.4.3.3. Pemeriksaan Imunofluoresens pada Pemfigus.....	49
2.4.3.4. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) pada Pemfigus	52
2.4.3.5. Immunoblot dan Immunopresipitasi	54
2.4.3.6. Mikroskop Elektron	54
2.4.3.7. Pemeriksaan Penunjang Lain	55
2.4.4. Diagnosis Pemfigus Vulgaris	56
2.4.4.1. Gambaran Klinis Pemfigus Vulgaris	57
2.4.4.2. Histopatologi Pemfigus Vulgaris	59
2.4.4.3. Immunopatologi Pemfigus Vulgaris	61
2.4.4.4. Penyakit Terkait	62
2.4.5. Diagnosis Pemfigus Vegetans	63
2.4.5.1. Gambaran Klinis Pemfigus Vegetans	63
2.4.5.2. Histopatologi Pemfigus Vegetans	64
2.4.5.3. Immunopatologi Pemfigus Vegetans	66
2.4.5.4. Penyakit Terkait	66
2.4.6. Diagnosis Pemfigus Foliaseus	67
2.4.6.1. Gambaran Klinis Pemfigus Foliaseus	67
2.4.6.2. Histopatologi Pemfigus Foliaseus.....	68
2.4.6.3. Immunopatologi Pemfigus Foliaseus	70
2.4.6.4. Penyakit Terkait	71
2.4.7. Diagnosis Pemfigus Eritematosus	71

2.4.7.1. Gambaran Klinis Pemfigus Eritematosus	71
2.4.7.2. Histopatologi Pemfigus Eritematosus	72
2.4.7.3. Immunopatologi Pemfigus Eritematosus	73
2.4.8. Diagnosis Pemfigus Foliaseus Endemik (<i>Fogo Selvagem</i>)	74
2.4.8.1. Gambaran Klinis <i>Fogo Selvagem</i>	74
2.4.8.2. Histopatologi <i>Fogo Selvagem</i>	76
2.4.8.3. Immunopatologi <i>Fogo Selvagem</i>	77
2.4.9. Diagnosis Pemfigus Paraneoplastik.....	79
2.4.9.1. Gambaran Klinis Pemfigus Paraneoplastik	79
2.4.9.2. Histopatologi Pemfigus Paraneoplastik	80
2.4.9.3. Immunopatologi Pemfigus Paraneoplastik	82
2.4.9.4. Penyakit Terkait	83
2.4.10. Diagnosis Pemfigus Herpetiformis	83
2.4.10.1. Gambaran Klinis Pemfigus Herpetiformis.....	83
2.4.10.2. Histopatologi Pemfigus Herpetiformis	85
2.4.10.3. Immunopatologi Pemfigus Herpetiformis	85
2.4.10.4. Penyakit Terkait	86
2.4.11. Diagnosis <i>Drug-induced Pemphigus</i>	86
2.4.11.1. Gambaran Klinis <i>Drug-induced Pemphigus</i>	87
2.4.11.2. Histopatologi <i>Drug-induced Pemphigus</i>	87
2.4.11.3. Immunopatologi <i>Drug-induced Pemphigus</i>	88
2.4.11.4. Penyakit Terkait	88
2.4.12. Diagnosis Pemfigus IgA	89
2.4.12.1. Gambaran Klinis Pemfigus IgA.....	89
2.4.12.2. Histopatologi Pemfigus IgA	91
2.4.12.3. Immunopatologi Pemfigus IgA.....	92
2.4.12.4. Penyakit Terkait	93
BAB III KESIMPULAN.....	94
DAFTAR PUSTAKA	96

DAFTAR SINGKATAN

A2ML	: <i>Alpha-2-macroglobulin-like-1 protease inhibitor</i>
ABSIS	: <i>Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score</i>
ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
BMZ	: <i>Basement membrane zone</i>
BPAG1	: <i>Bullous pemphigoid antigen 1</i>
BSA	: <i>Body surface area</i>
CLEIA	: <i>Chemiluminescent enzyme immunoassay</i>
CTCL	: <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>
DIF	: <i>Direct immunofluorescence</i>
Dscl	: <i>Desmocollin</i>
Dscl1-3	: <i>Desmocollin 1-3</i>
Dsg	: <i>Desmoglein</i>
Dsg1	: <i>Desmoglein 1</i>
Dsg3	: <i>Desmoglein 3</i>
DTD	: <i>Desmoglein-specific terminal domain</i>
EA	: <i>Extracellular anchor domain</i>
EC	: <i>Cadherin repeat</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FITC	: <i>Fluorescein isothiocyanate</i>
FS	: <i>Fogo selvagem</i>
IA	: <i>Intracellular anchor domain</i>
ICS	: <i>Intracellular cadherin-specific domain</i>
IEN	: <i>Intraepidermal neutrophilic</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IIF	: <i>Indirect immunofluorescence</i>
IPL	: <i>Intracellular proline-rich linker</i>

MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
OCT	: <i>Optimum cutting temperature</i>
PAMS	: <i>Paraneoplastic autoimmune syndrome</i>
PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
PDAI	: <i>Pemphigus Disease and Area Index</i>
PE	: Pemfigus eritematosus
PF	: Pemfigus foliaceus
PH	: Pemfigus herpetiformis
PNP	: Pemfigus paraneoplastik
PPD	: <i>Putified protein derivative</i>
PV	: Pemfigus vulgaris
RUD	: <i>Repeating unit domain</i>
SLE	: <i>Systemic lupus erythematosus</i>
SPD	: <i>Subcorneal pustular dermatosis</i>
THT	: Telinga, hidung, tenggorokan
TRITC	: <i>Tetramethyl rhodamine isothiocyanate</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pemilihan spesimen untuk imunofluoresens direk pada penyakit yang berbeda.....	28
Tabel 2. Klasifikasi pemfigus	33
Tabel 3. Antigen target pada pemfigus	38
Tabel 4. Kriteria <i>Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating</i> (%)	44
Tabel 5. Rekomendasi substrat untuk IIF pada pemfigus dan pemfigoid bulosa.....	51
Tabel 6. ELISA untuk mendeteksi autoantibodi IgG spesifik antigen pada penyakit bulosa autoimun	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Kulit tebal pada telapak tangan, lapisan sel superfisial, dan pigmen melanin	9
Gambar 2.	Kulit: Epidermis, dermis, hipodermis dari kulit kepala	10
Gambar 3.	Hiperkeratosis.....	11
Gambar 4.	Hipergranulosis pada parapsoriasis	12
Gambar 5.	Hipogranulosis.....	12
Gambar 6.	Akantosis	13
Gambar 7.	Pola akantosis	14
Gambar 8.	Atrofi epidermis.....	14
Gambar 9.	Badan koloid, badan hialin, dan badan <i>civatte</i>	15
Gambar 10.	Diskerasosis	16
Gambar 11.	Degenerasi granular pada eritroderma iktiosiformis kongenital bulosa.....	16
Gambar 12.	Spongiosis.....	17
Gambar 13.	Degenerasi balon pada infeksi virus herpes simpleks	17
Gambar 14.	Eksositosis	18
Gambar 15.	Akantolisis pada pemfigus vulgaris.....	19
Gambar 16.	Epidermotropisme pada mikosis fungoides.....	19
Gambar 17.	Mikroabses Pautrier pada mikosis fungoides	20
Gambar 18.	Mikroabses Munro pada psoriasis	20
Gambar 19.	Pustul spongioformis dari Kogoj.....	21
Gambar 20.	Degenerasi hidropik (degenerasi vakuolar).....	22
Gambar 21.	Inkontinensia melanin	22
Gambar 22.	Papilomatosis pada psoriasis	23
Gambar 23.	Edema dermis	23
Gambar 24.	Sklerosis	24

Gambar 25.	Perubahan miksomatosa	24
Gambar 26.	Degenerasi fibrinoid	25
Gambar 27.	Granuloma faciale dengan <i>Grenz zone</i>	25
Gambar 28.	Teknik imunofluoresens yang berbeda.....	30
Gambar 29.	Teknik dasar untuk DIF dan IIF	31
Gambar 30.	Taut aderen dan desmosom	36
Gambar 31.	Struktur molekul antigen pemfigus	37
Gambar 32.	Lokalisasi pembentukan bula pada pemfigus dengan teori kompensasi desmoglein.....	39
Gambar 33.	Lembar skor <i>Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity</i> <i>Score (ABSIS)</i>	46
Gambar 34.	Lembar skor <i>Pemphigus Disease Area Index (PDAI)</i>	47
Gambar 35.	Lokasi biopsi pada penyakit bulosa autoimun.....	48
Gambar 36.	Lesi oral pada pemfigus vulgaris.....	58
Gambar 37.	Lesi kulit pada pemfigus vulgaris.....	59
Gambar 38.	Histopatologi pemfigus vulgaris.....	60
Gambar 39.	Pemfigus vulgaris: terdapat sel akantolisis dan neutrofil di dalam ruang bula	60
Gambar 40.	Pemfigus vulgaris: keterlibatan folikular	61
Gambar 41.	Imunofluoresens direk pada pemfigus vulgaris.....	62
Gambar 42.	Imunofluoresens indirek pada pemfigus vulgaris.....	62
Gambar 43.	Gambaran klinis pemfigus vegetans.....	64
Gambar 44.	Pemfigus vegetans (pembesaran kecil)	65
Gambar 45.	Pemfigus vegetans (pembesaran besar).....	65
Gambar 46.	Pemfigus vegetans: keterlibatan folikular	66
Gambar 47.	Gambaran klinis pemfigus foliaseus	67
Gambar 48.	Histopatologi pemfigus foliaseus	68
Gambar 49.	Histopatologi pemfigus foliaseus	69
Gambar 50.	Pemfigus foliaseus: ruang bula mengandung banyak neutrofil.....	69

Gambar 51.	Pemfigus foliaceus (imunofluoresens IgG)	70
Gambar 52.	Gambaran klinis pemfigus eritematosus	72
Gambar 53.	Pemfigus eritematosus dengan akantolisis superfisial	73
Gambar 54.	Pemfigus eritematosus: imunofluoresens tampak IgG pada BMZ	73
Gambar 55.	<i>Fogo selvagem</i> lokalisata	75
Gambar 56.	<i>Fogo selvagem</i> generalisata.....	76
Gambar 57.	Pemfigus foliaceus Brazilian: pada lesi dini, tampak spongiosis eosinofilik	77
Gambar 58.	Pemfigus foliaceus Brazilian: terdapat edema dermis superfisial dan infiltrat sel inflamatori perivaskular	77
Gambar 59.	Imunofluoresens <i>fogo selvagem</i>	78
Gambar 60.	Gambaran klinis pemfigus paraneoplastik	80
Gambar 61.	Pemfigus paraneoplastik: akantolisis suprabasal dan perubahan <i>interface</i>	81
Gambar 62.	Pemfigus paraneoplastik: degenerasi hidrofik sel basal dan <i>cytoid bodies</i>	81
Gambar 63.	Pemfigus paraneoplastik: akantolisis dengan pembentukan celah suprabasal	81
Gambar 64.	Imunofluoresens pemfigus paraneoplastik	82
Gambar 65.	Gambaran klinis pemfigus herpetiformis	84
Gambar 66.	Histopatologi pemfigus herpetiformis	85
Gambar 67.	Imunofluoresens direk dari pemfigus herpetiformis	86
Gambar 68.	Gambaran klinis <i>drug-induced pemphigus</i>	87
Gambar 69.	Histopatologi <i>drug-induced pemphigus</i>	88
Gambar 70.	Pemfigus IgA tipe IEN	90
Gambar 71.	Pemfigus IgA tipe SPD	90
Gambar 72.	Histopatologi pemfigus IgA: biopsi dari tepi bula	91
Gambar 73.	Histopatologi pemfigus IgA: ruang bula terdiri dari neutrofil	

dan eosinofil	92
Gambar 74. Imunofluoresens pada pemfigus IgA.....	92

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemfigus berasal dari kata *pemphix* (bahasa Yunani) yang berarti melepuh.¹ Pemfigus adalah kelompok penyakit bulosa autoimun yang mengancam nyawa apabila tidak diobati tepat waktu, ditandai dengan bula berinding kendur dan erosi pada membran mukosa dan kulit.² Pemfigus tersebar di seluruh dunia dan dapat mengenai semua ras dan bangsa. Prevalensi dari pemfigus adalah sekitar 30.000 kasus di Amerika Serikat dengan insiden 1-10 kasus baru per 1 juta orang. Pemfigus lebih sering mengenai wanita, dengan rasio pria:wanita adalah 1,33:2,25.³ Penelitian Nuraini, dkk di RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan 43 kasus pemfigus dalam kurun 5 tahun (1997 – 2001).⁴

Fenotipe pemfigus memiliki spektrum kompleks dengan faktor genetik dan faktor lingkungan yang berperan dalam patogenesis pemfigus. Faktor lingkungan dapat memicu respon autoantibodi pada individu yang rentan secara genetik sehingga menjadi patogenik terhadap protein adesi desmosom pada keratinosit epidermal.^{5,6} Pembentukan bula intraepitelial disebabkan karena autoantibodi IgG terhadap protein adesi desmosom, di mana dapat ditemukan pada berbagai area tubuh, dan memiliki peran utama pada lapisan epidermis.^{2,7}

Pemfigus terdiri dari 3 varian utama, yaitu pemfigus vulgaris, pemfigus foliaseus, dan pemfigus paraneoplastik, yang kemudian memiliki sub tipe masing-masing.⁶ Pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus adalah bentuk klasik dari pemfigus.⁸ Terdapat pula varian baru yang jarang dari pemfigus, yaitu pemfigus herpetiformis, *drug-induced pemphigus*, dan pemfigus IgA. Klasifikasi pemfigus ini berdasarkan manifestasi klinis, histopatologi, imunofluoresens, dan profil autoantibodi dari penyakit.⁶

Semua pasien dengan pemfigus vulgaris mengalami erosi pada membran mukosa, dan sebagian besar juga memiliki bula dan erosi kutaneus. Bula pada

pemfigus vulgaris berada pada lapisan dalam dari epidermis, tepat di atas lapisan sel basal.^{8,9} Pasien dengan pemfigus foliaseus hanya memiliki lesi kutaneus tanpa lesi mukosa, dan bula terjadi ada lapisan superfisial dari epidermis, terutama pada lapisan granular. Pemfigus vegetans merupakan varian dari pemfigus vulgaris, sedangkan pemfigus eritematosus dan *fogo selvagem* merupakan varian lokalisata dan endemis dari pemfigus foliaseus.^{8,10}

Pemfigus paraneoplastik adalah bentuk yang berbeda dari bentuk klasik pemfigus karena terjadi reaksi autoimun humoral dan selular. Pasien dengan pemfigus paraneoplastik memiliki neoplasma terkait, baik sudah diketahui sebelumnya ataupun belum diketahui, biasanya pada jaringan limfoid. Erosi oral dan konjungtiva yang berat dan terasa nyeri merupakan tanda prominen dari pemfigus paraneoplastik.^{8,11} Pemfigus herpetiformis adalah varian pemfigus yang jarang, di mana mengkombinasikan gambaran klinis dari dermatitis herpetiformis dengan tanda imunopatologik dari pemfigus vulgaris. Pemfigus herpetiformis disebut juga dengan “*acantholytic dermatitis herperiformis*”, ditandai dengan adanya lesi eritematosa, vesikel, bula dalam konfigurasi herpetiformis. Akantolisis jarang ditemukan pada awal penyakit, tetapi dapat muncul pada tahap berikutnya.¹²

Drug-induced pemphigus adalah pemfigus yang dipresipitasi oleh obat-obatan. Pemfigus dapat muncul beberapa hari, minggu, hingga 6 bulan setelah konsumsi obat yang dicurigai. Diagnosis *drug-induced pemphigus* cukup sulit dan menjadi tantangan, terutama pada pasien yang mengonsumsi banyak macam obat secara rutin karena penyakit yang mendasari sehingga periode antara konsumsi obat yang dicurigai dan onset gejala dapat memanjang. Riwayat konsumsi obat sangatlah penting dalam menegakkan varian pemfigus ini.^{13,14} Pemfigus IgA adalah varian pemfigus yang jarang, ditandai dengan erupsi vesikopustular yang nyeri dan pruritik. Erupsi ini disebabkan oleh autoantibodi IgA sirkulasi terhadap protein adesi pada permukaan keratinosit.¹⁵

Manifestasi klinis, pemeriksaan histopatologi, dan imunopatologi mendukung diagnosis pemfigus. Lokasi biopsi kutaneus paling baik untuk pemeriksaan

histopatologi adalah pada vesikel kecil yang masih baru (kurang dari 24 jam) atau 1/3 bagian perifer dari bula dan juga meliputi kulit normal perilesi. Untuk pemeriksaan mikroskopik imunofluoresens direk, sebaiknya menggunakan kulit normal perilesi hingga 1 cm dari vesikel baru yang kemudian dimasukkan ke dalam salin atau silinder dari nitrogen cair selama kurang dari 36 jam.^{6,16}

Pemfigus, terutama pemfigus vulgaris dan pemfigus paraneoplastik, merupakan kelompok penyakit yang berpotensi mengancam nyawa. Selain itu, beberapa varian pemfigus dapat mengindikasikan adanya malignansi yang mendasari penyakit pemfigus tersebut.⁶ Sebelum era terapi kortikosteroid, prognosis pemfigus buruk, terutama dalam 2 tahun setelah diagnosis ditegakkan.² Pemfigus dapat berakibat fatal dan mengancam nyawa karena bula dan erosi yang berat pada kulit dan membran mukosa dapat menyebabkan terjadinya malnutrisi, dehidrasi, sepsis, dan gagal jantung.^{5,17}

Walaupun pemberian kortikosteroid sistemik dan terapi imunosupresif lainnya dapat memperbaiki prognosis pasien dengan pemfigus secara bermakna, pemfigus tetap merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Di Amerika Serikat, tingkat mortalitas pemfigus tiap tahun adalah sekitar 0,023 kematian per 100.000. Pada pasien rawat inap, tingkat mortalitas pasien pemfigus meningkat dari 1,6% menjadi 3,2% karena makin banyaknya komorbiditas yang dimiliki pasien. Maka dari itu, sangatlah penting untuk menegaskan diagnosis pemfigus secara tepat dan sedini mungkin sehingga terapi imunosupresif dapat dimulai secara dini pada pasien pemfigus.^{5,6,17} Tinjauan pustaka ini akan membahas diagnosis dan temuan histopatologi pada pemfigus.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, rumusan masalah yang didapatkan adalah:

- Bagaimana struktur kulit secara histologi dan perubahan histopatologi pada kulit?

- Apa definisi dan klasifikasi pemfigus?
- Bagaimana patogenesis pemfigus?
- Bagaimana diagnosis dan temuan histopatologi pemfigus beserta variannya?

1.3. Tujuan Penulisan

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk lebih memahami diagnosis dan temuan histopatologi pada pemfigus beserta variannya.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui dan memahami:

- Histologi kulit dan perubahan histopatologi kulit
- Definisi dan klasifikasi pemfigus
- Patogenesis pemfigus
- Diagnosis dan temuan histopatologi pemfigus beserta variannya

1.4. Manfaat Penulisan

1.4.1. Manfaat Bagi Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Penulisan tinjauan pustaka ini diharapkan dapat menambah pengetahuan sebagai dokter spesialis kulit dan kelamin mengenai diagnosis dan temuan histopatologi pemfigus sehingga dapat mengaplikasikan dalam praktek sehari-hari.

1.4.2. Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

Penulisan tinjauan pustaka ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada para petugas kesehatan tentang diagnosis dan temuan histopatologi pemfigus sehingga dapat mencegah terjadinya keterlambatan diagnosis dan tatalaksana pemfigus.

1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Penulisan tinjauan pustaka ini diharapkan dapat bermanfaat dalam meningkatkan kesehatan masyarakat, terutama berkaitan dengan penegakan diagnosis

pemfigus secara tepat dan dini sehingga dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pemfigus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Histologi Kulit

Kulit adalah organ terbesar dari tubuh manusia. Kulit dan appendiks kulit membentuk sistem integumentari. Permukaan tubuh dilindungi oleh kulit tebal dan tipis. Kulit, atau integumen, terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis superfisial, dermis, dan hipodermis atau lapisan subkutan. Lapisan permukaan dari kulit, epidermis, adalah lapisan non-vaskular dan dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis terkeratinisasi dengan tipe sel yang berbeda dan lapisan sel yang berbeda. Di bawah epidermis terdapat lapisan dermis vaskular, yang ditandai dengan jaringan ikat padat iregular, pembuluh darah, saraf, dan berbagai kelenjar. Pada beberapa area, sejumlah folikel rambut tampak pada dermis. Di bawah dermis terdapat lapisan hipodermis atau lapisan subkutan dari jaringan ikat dan jaringan adipose yang membentuk fascia superfisial yang tampak pada sediaan anatomi basah.¹⁸

2.1.1. Epidermis

Terdapat 4 tipe sel pada epidermis kulit, di mana keratinosit adalah sel yang paling dominan. Keratinosit mengalami pembelahan, pertumbuhan, migrasi ke atas, dan keratinisasi atau kornifikasi sehingga membentuk lapisan epidermis superfisial yang bersifat protektif. Epidermis tersusun dari epitel skuamosa berlapis terkeratinisasi. Terdapat beberapa tipe sel lain dalam epidermis, yaitu melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel, di mana tersebar di antara keratinosit dalam epidermis. Pada kulit tebal, terdapat 5 lapisan berbeda dari epidermis yang dapat diidentifikasi, yaitu:^{18,19}

1) Stratum basal (germinativum) (lapisan paling bawah)

Stratum basal adalah lapisan paling bawah atau basal dari epidermis. Lapisan ini terdiri dari selapis sel kolumnar atau kuboidal yang terletak di atas membran basalis, yang memisahkan dermis dari epidermis. Sel-sel saling melekat satu

sama lain oleh taut sel, yaitu desmosom, dan sel-sel tersebut melekat dengan membran basalis oleh hemidesmosom. Sel-sel pada stratum basal berperan sebagai *stem cell* (sel punca) dari epidermis sehingga peningkatan aktivitas mitotik terlihat pada lapisan ini. Sel-sel ini secara kontinyu membelah dan mengalami maturasi seiring dengan migrasi ke atas menuju lapisan superfisial. Semua sel pada stratum basal memproduksi filamen keratin *intermediate* yang makin bertambah banyak jumlahnya saat sel-sel ini bergerak ke lapisan superfisial. Filamen-filamen ini kemudian membentuk komponen keratin dalam lapisan sel superfisial.^{18,19}

2) Stratum spinosum (lapisan kedua)

Saat keratinosit membelah dan mengalami mitosis, sel-sel ini bergerak ke atas dalam epidermis dan membentuk lapisan sel kedua dari keratinosit atau stratum spinosum. Lapisan ini terdiri dari 4-6 lapisan sel. Sediaan histologi rutin dengan bahan kimia yang berbeda menyebabkan sel-sel pada lapisan ini mengkerut. Akibatnya, ruang interselular antar sel membentuk sejumlah ekstensi sitoplasma, atau spina, yang menonjol dari permukaan sel. Spina ini menunjukkan lokasi desmosom, bundel filamen keratin *intermediate*, atau tonofilamen, dan sel-sel sekitar. Sintesis filamen keratin terus berlanjut pada lapisan ini, di mana filamen keratin tersebut akan bersatu membentuk bundel tonofilamen yang berfungsi untuk kohesi antar sel dan resistensi terhadap abrasi epidermis.^{18,19}

3) Stratum granulosum (lapisan ketiga)

Sel-sel yang mengalami maturasi dan bergerak ke atas stratum spinosum mengandung granula keratohialin basofilik padat dan membentuk lapisan ketiga, yaitu stratum granulosum. Stratum granulosum terdiri dari 3-5 lapisan sel-sel pipih. Granula sekretori tidak dikelilingi oleh membran dan terdiri dari protein filaggrin, di mana menginduksi agregasi tonofilamen keratin untuk membentuk *tight bundles*. Kombinasi tonofilamen keratin dengan protein filaggrin memproduksi keratin melalui proses keratinisasi. Keratin yang terbentuk oleh proses ini adalah *soft keratin* dari kulit. Sel-sel dari stratum granulosum

mengandung badan granul lamelar yang dikelilingi oleh membran. Badan ini mengandung *lipid bilayer*. Granul lamelar dikeluarkan ke dalam ruang interselular di antara stratum granulosum dan lapisan di atasnya, stratum korneum (atau stratum lusidum jika ada), sebagai lapisan lipid untuk membentuk sawar kulit yang impermeabel terhadap air sehingga mencegah keluar masuknya air dari epidermis.^{18,19}

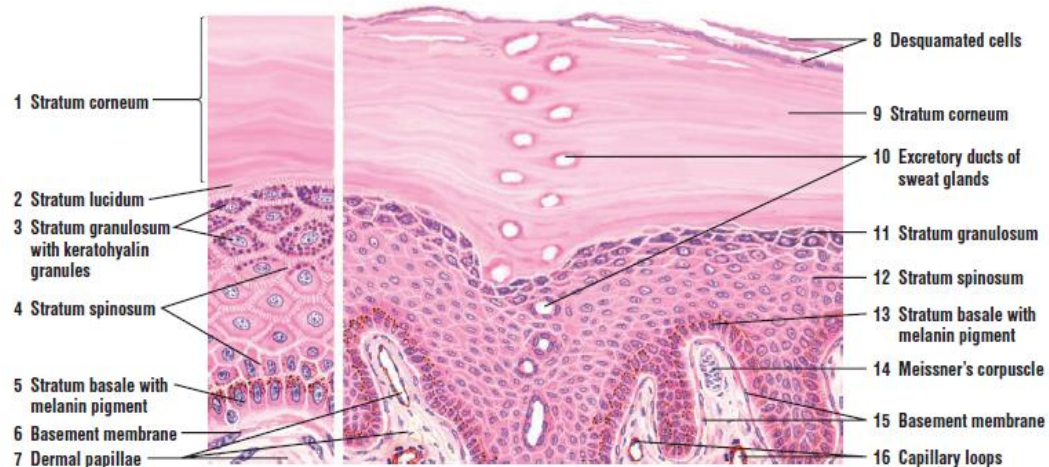
4) Stratum lusidum (lapisan keempat)

Stratum lusidum hanya terdapat pada kulit yang tebal. Stratum lusidum bersifat translusen dan sulit dilihat. Stratum lusidum terletak di atas stratum granulosum dan di bawah stratum korneum. Sel-sel pada stratum lusidum tidak memiliki nukleus dan merupakan sel mati. Sel-sel pipih ini mengandung filamen keratin yang tersusun padat dan mengalami ikatan silang dengan filaggrin. Lapisan ini tidak tampak pada kulit tipis.^{18,19}

5) Stratum korneum (lapisan kelima)

Stratum korneum adalah lapisan kelima dan lapisan paling superfisial dari kulit. Semua nuklei dan organel telah hilang dari sel-sel pada lapisan ini. Lapisan ini mengandung sel-sel pipih dan mati dengan filamen keratin halus. Sel-sel superfisial terkeratinisasi dari lapisan ini secara kontinyu terlepas atau mengalami deskuamasi, dan digantikan oleh sel-sel baru yang berasal dari stratum basal. Selama proses keratinisasi, enzim hidrolitik merusak nukleus dan semua organel sitoplasmik, di mana nukleus dan semua organel ini akan hilang dan digantikan oleh keratin.^{18,19}

Gambaran histologi kulit tebal dapat dilihat pada Gambar 1.¹⁸



Gambar 1. Kulit tebal pada telapak tangan, lapisan sel superfisial, dan pigmen melanin. Pewarnaan: *hematoxylin* dan *eosin*. Pembesaran medium (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 18).

2.1.2. Dermis

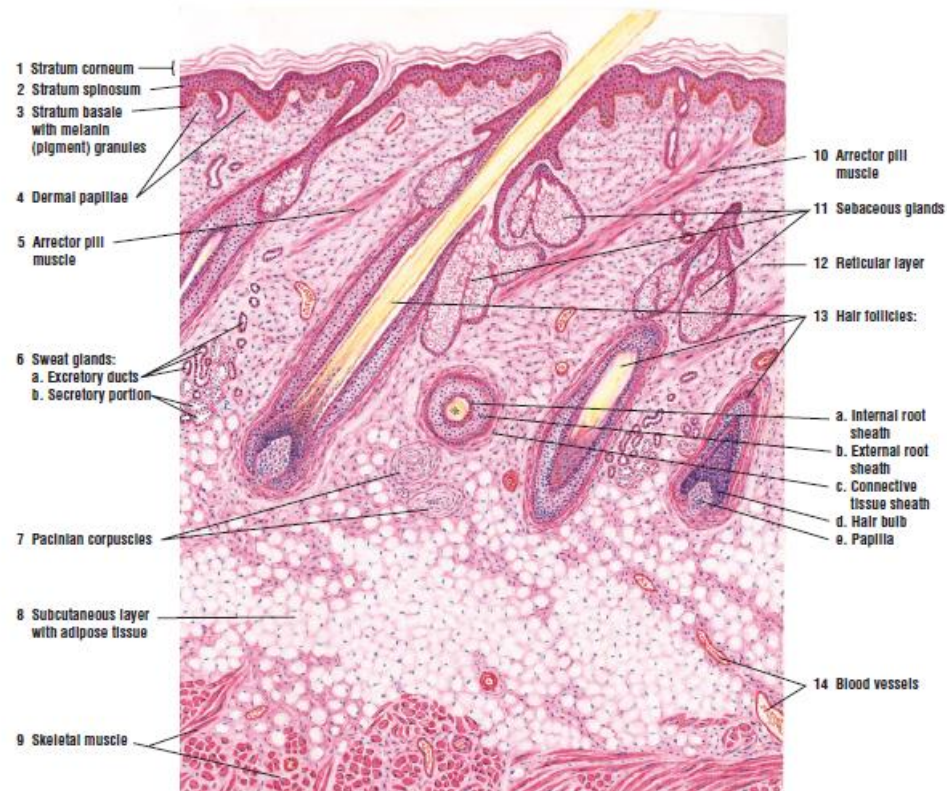
Dermis adalah lapisan jaringan ikat di bawah dan berikatan dengan epidermis. Membran basalis memisahkan epidermis dari dermis, di mana pada dermis dapat ditemukan appendiks kulit atau derivat epidermis, yaitu kelenjar keringat, kelenjar sebaceous dan folikel rambut.¹⁸

Taut dermo-epidermal bersifat iregular. Lapisan superfisial dari dermis membentuk sejumlah penonjolan ke dalam epidermis, yang disebut dengan papila dermis, sedangkan interdigitasi dan evaginasi epidermis disebut dengan *epidermal ridges*. Regio ini disebut dengan lapisan papilar. Lapisan ini mengandung serabut jaringan ikat iregular longgar, kapiler, pembuluh darah, fibroblas, makrofag, dan sel-sel jaringan ikat longgar lainnya.^{18,19}

Lapisan dermis yang lebih dalam adalah lapisan retikular. Lapisan ini tebal, ditandai dengan serabut jaringan ikat iregular padat (terutama kolagen tipe 1), dan lebih kurang selular dibandingkan lapisan papilar. Selain itu, lapisan ini lebih dapat menahan stres mekanik dan terdiri dari saraf, pembuluh darah, folikel rambut, dan semua kelenjar keringat. Tidak ada batas jelas antara kedua lapisan dermis ini. Lapisan papilar menyatu dengan lapisan retikular. Dermis juga menyatu dengan

lapisan hipodermis / subkutan, di mana mengandung fascia superfisial dan jaringan adiposa.^{18,19}

Jaringan ikat dermis sangat vaskular dan mengandung pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf. Pada regio tertentu dari kulit memiliki anastomosis arteriovena yang berfungsi sebagai regulasi temperatur. Pada anastomosis ini, darah mengalir secara langsung dari arteri ke dalam vena. Dermis juga mengandung reseptor sensoris, seperti korpuskulus Meissner yang terletak pada papila dermis dan korpuskulus Pacinia yang terletak pada jaringan ikat lebih dalam pada dermis. Gambaran histologi dermis dapat dilihat pada Gambar 2.¹⁸



Gambar 2. Kulit: Epidermis, dermis, hipodermis dari kulit kepala. Pewarnaan: *hematoxylin* dan *eosin*. Pembesaran rendah (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 18).

2.2. Histopatologi Kulit

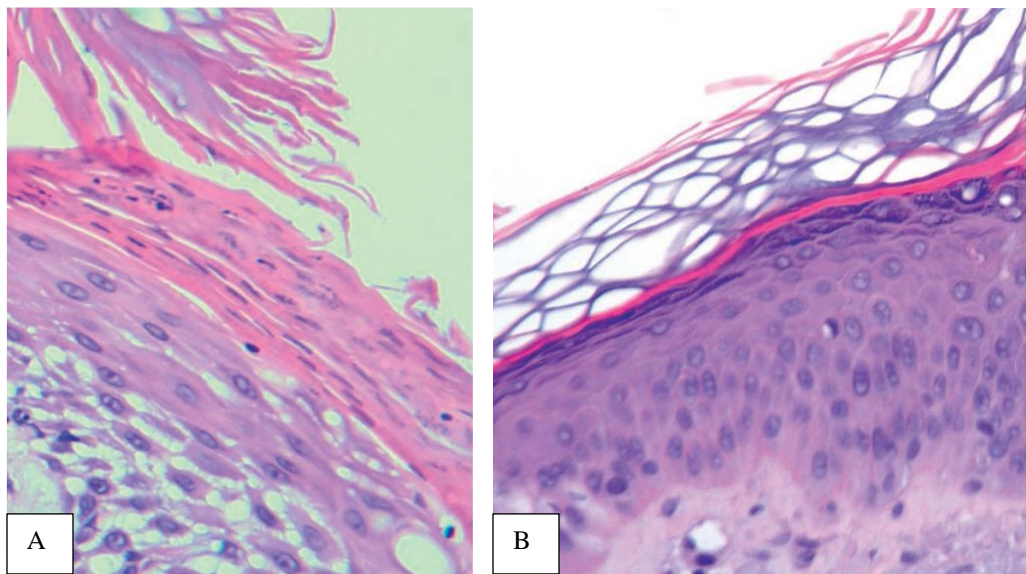
2.2.1. Perubahan Histopatologi Kulit

2.2.1.1. Epidermis

Perubahan histopatologi kulit pada lapisan epidermis, antara lain:

1) Hiperkeratosis

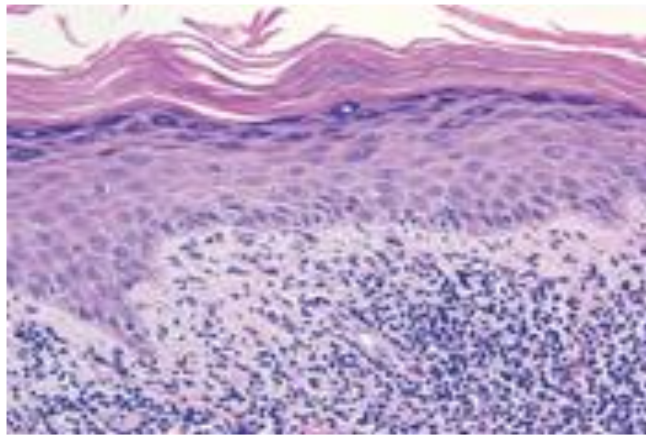
Hiperkeratosis adalah penebalan stratum korneum. Bila inti-inti sel masih terlihat pada penebalan stratum korneum disebut parakeratosis, sedangkan bila tidak lagi terlihat inti disebut ortokeratosis. Ada tiga macam ortokeratosis, yaitu padat (kompak), seperti anyaman keranjang (*basket-woven*), dan berlapis (lamelar). Parakeratosis dapat ditemukan pada penyakit inflamasi, seperti psoriasis dan pada tumor kulit, seperti keratosis aktinik dan penyakit Bowen, sedangkan ortokeratosis dapat dilihat pada klavus, kalus. Hiperkeratosis di dalam folikel rambut disebut dengan *follicular plugging*. Parakeratosis berbentuk kolumnar disebut dengan lamella kornoid.^{20,21,22} Gambaran histopatologi parakeratosis dan ortokeratosis dapat dilihat pada Gambar 3.²¹



Gambar 3. Hiperkeratosis. A. Parakeratosis, B. Ortokeratosis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 21)

2) Hipergranulosis

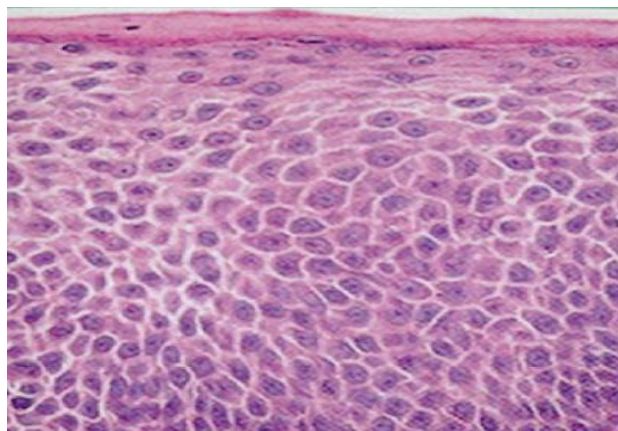
Hipergranulosis adalah penebalan stratum granulosum menjadi 4 lapisan atau lebih, di mana stratum granulosum normal adalah 1-3 lapis. Sering ditemukan pada liken planus, *viral wart*, parapsoriasis, dan iktiosis kongenital.^{22,23} Gambar histopatologi hipergranulosis dapat dilihat pada Gambar 4.²³



Gambar 4. Hipergranulosis pada parapsoriasis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

3) Hipogranulosis

Hipogranulosis adalah penipisan dari stratum granular. Dapat pula ditemukan bersamaan dengan parakeratosis.^{20,22} Gambaran histopatologi hipogranulosis dapat dilihat pada Gambar 5.²⁰



Gambar 5. Hipogranulosis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

4) Hiperplasia

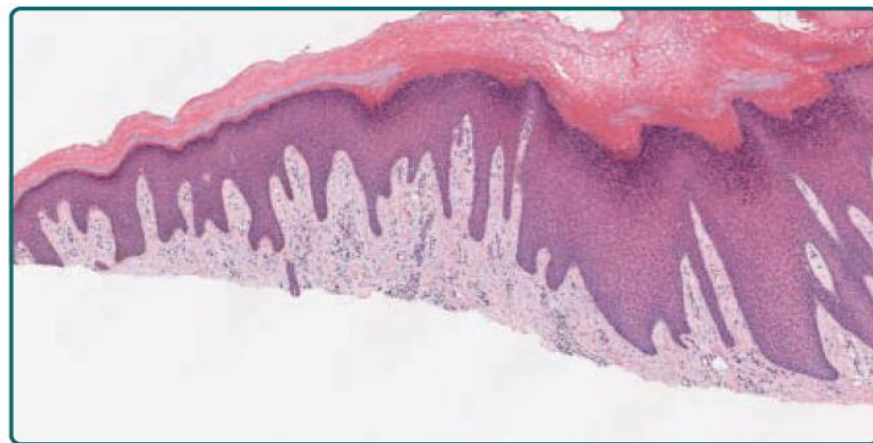
Hiperplasia adalah epidermis yang menjadi lebih tebal oleh karena jumlah sel bertambah.²²

5) Akantosis

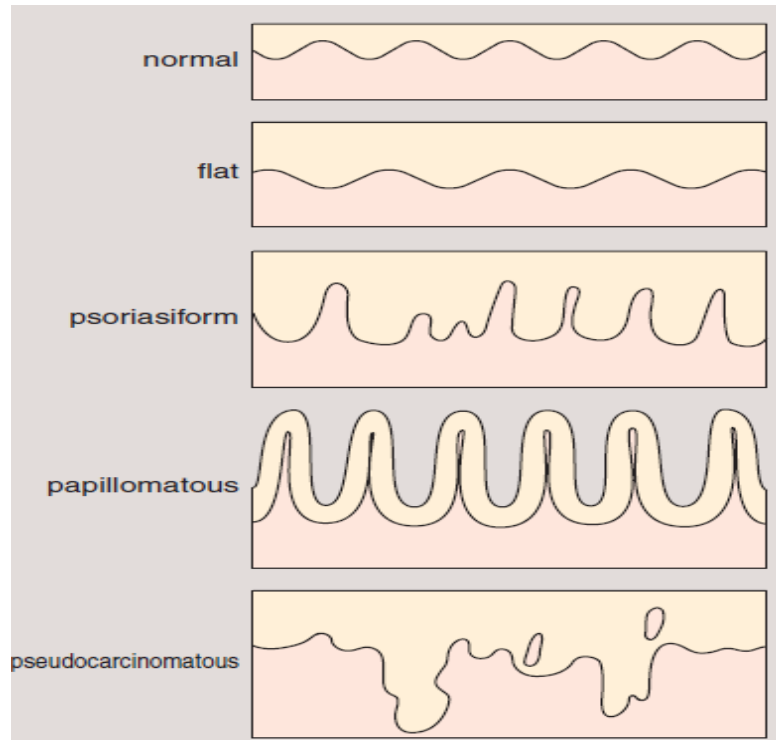
Akantosis adalah penebalan stratum spinosum. Akantosis dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu:^{22,23}

- a) *Flat* (datar): penebalan terjadi dalam pola datar. Contohnya pada ekzema kronis
- b) *Psoriasiformis*: protrusi epidermis memanjang
- c) *Papilomatosa*: epidermis menonjol ke atas. Contohnya pada *viral wart* atau keratosis seboroik
- d) *Pseudokarsinomatosa/pseudoepiteliomatosa hiperplasia*: akantosis iregular dengan proliferasi epidermis ke bawah. Contohnya pada margin ulkus kronik, mikosis profunda.

Gambaran histopatologi dan pola akantosis dapat dilihat pada Gambar 6 dan 7.^{5,23}



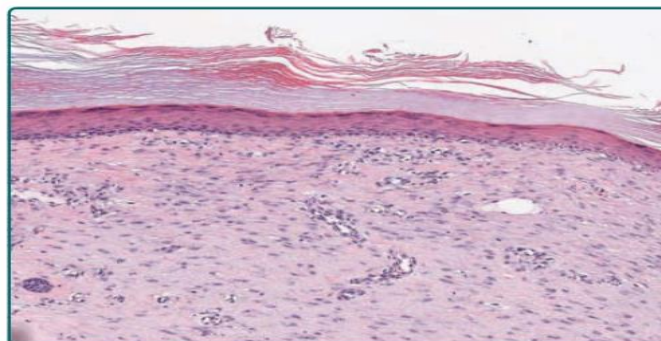
Gambar 6. Akantosis. Epidermis pada sebelah kanan gambar lebih tebal karena adanya proliferasi keratinosit (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5).



Gambar 7. Pola akantosis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

6) Hipoplasia epidermis (atrofi epidermis)

Hipoplasia epidermis (atrofi epidermis) adalah epidermis yang menipis oleh karena jumlah keratinosit berkurang. Akibatnya, prosesus papilari berkurang atau hilang. Sering ditemukan pada kulit yang menua, lupus eritematosus diskoid, liken planus, dan keratosis aktinik.^{22,23} Gambar histopatologi hipoplasia atau atrofi epidermis dapat dilihat pada Gambar 8.⁵



Gambar 8. Atrofi epidermis. Epidermis tipis dan *rete ridges* mendatar (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5).

7) Hipotrofi

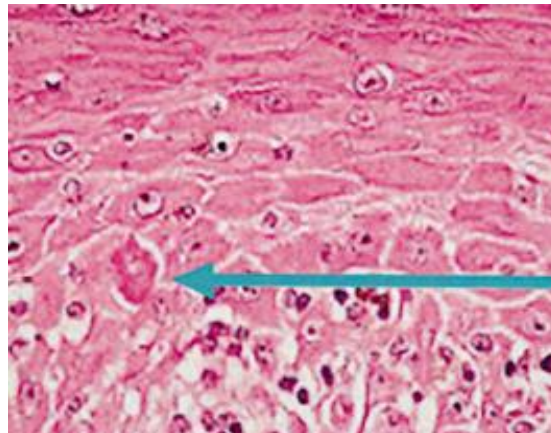
Hipotrofi adalah penipisan epidermis karena sel-sel mengecil dan berkurang, biasanya disertai *rete ridges* yang mendatar.²²

8) Diskeratososis

Diskeratososis terjadi ketika keratinosit mengalami keratinisasi secara abnormal sebelum keratinosit mencapai stratum korneum. Sel diskeratotik adalah sel epidermis yang mengalami keratinisasi lebih awal, sitoplasma eosinofilik dengan inti kecil, kadang-kadang tidak tampak lagi. Karena jembatan interselular antara keratinosit perider hilang, sel menjadi bulat. Diskeratososis sering ditemukan pada penyakit inflamasi dan tumor malignan, seperti pada penyakit Darier dan penyakit Bowen.^{20,22,23}

Sel diskeratotik dapat berupa:²⁰

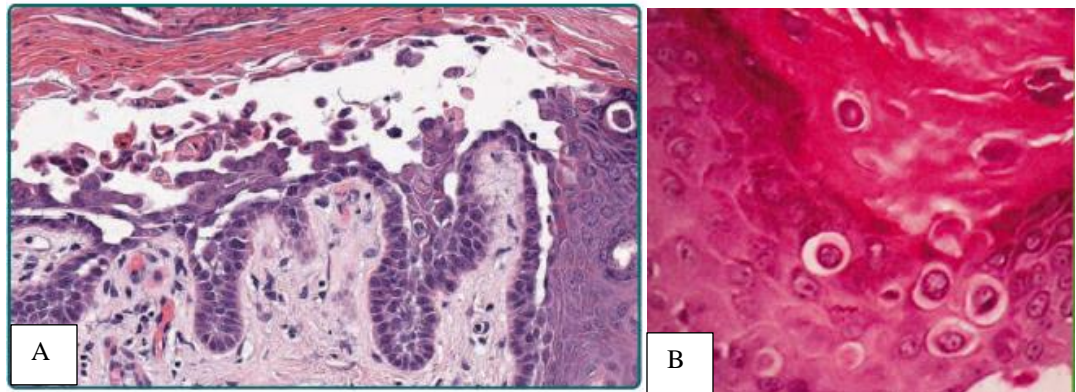
- a) Badan koloid, badan hialin, dan badan *civatte*, di mana merupakan struktur bulat, homogen, dan eosinofilik pada epidermis atas atau epidermis bawah, seperti yang tampak pada Gambar 9.²⁰



Gambar 9. Badan koloid, badan hialin, dan badan *civatte* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

- b) *Corps ronds and grains* merupakan sel epidermal diskeratotik akantolitik. *Corps ronds* memiliki nukleus yang bulat, dikelilingi oleh halo. *Corps grains* berbentuk oval, nukleus seperti *grain* dan menyerupai

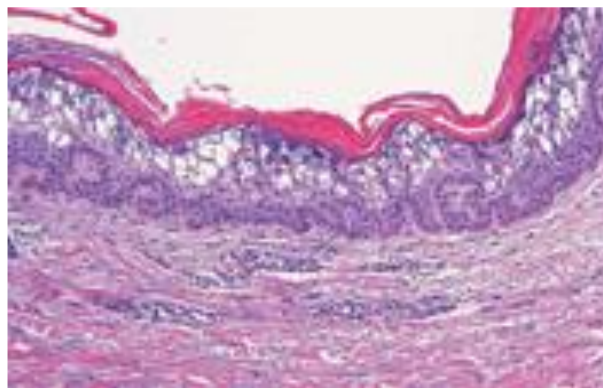
sel parakeratotik. Dapat ditemukan pada penyakit Darier, *warty dyskeratoma*, dan penyakit akantolitik transien, seperti yang tampak pada Gambar 10.²⁰



Gambar 10. Diskeratosi. A. Akantolisis dan diskeratosi. Kombinasi kedua tanda ini dapat ditemukan pada penyakit Darier, *warty dyskeratoma*, dan penyakit Grover, B. *Corps ronds and grains* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5)

9) Degenerasi granular (hiperkeratosis epidermolitik)

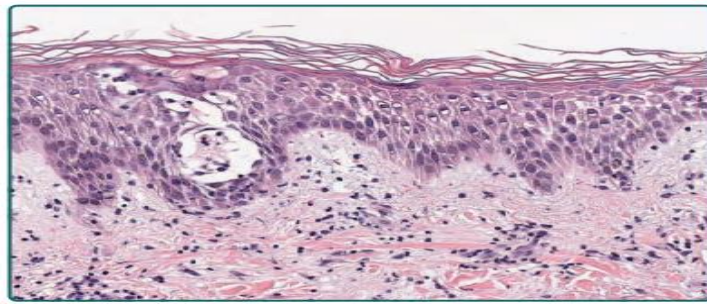
Pada degenerasi granular, sejumlah sel bervakuolisasi mengandung granula keratohialin besar tampak pada lapisan sel granular dan lapisan sel suprabasal. Degenerasi granular adalah tanda dari keratosis palmoplantar dan eritroderma iktiosiformis kongenital bulosa. Dapat pula ditemukan pada nevus epidermal.^{20,23} Gambaran histopatologi degenerasi granular dapat dilihat pada Gambar 11.²³



Gambar 11. Degenerasi granular pada eritroderma iktiosiformis kongenital bulosa (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

10) Spongiosis

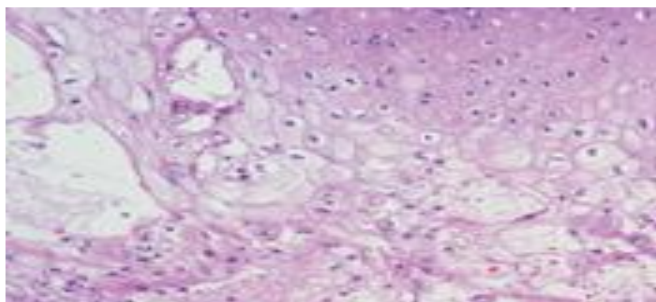
Spongiosis adalah penimbunan cairan di antara sel-sel epidermis sehingga celah di antara sel bertambah renggang. Spongiosis terjadi ketika ruang antar sel mengalami edema. Jika edema antar sel makin membesar, akan terbentuk bula intradermal (bula spongiotik). Spongiosis dapat ditemukan pada dermatitis, seperti dermatitis kontak, dermatitis atopi.^{22,23} Gambaran histopatologi dermatitis dapat dilihat pada Gambar 12.⁵



Gambar 12. Spongiosis. Akumulasi cairan dalam epidermis digambarkan dengan adanya ruang berwarna putih di antara keratinosit (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5).

11) Degenerasi balon

Degenerasi balon adalah edema di dalam sel epidermis sehingga sel menjadi besar dan bulat (sferis). Apabila sitoplasma makin membengkak, sel akan pecah dan membran tetap pada tempatnya sehingga terbentuk pola jaringan, disebut dengan degenerasi retikular. Dapat ditemukan pada erupsi yang disebabkan infeksi virus, seperti pada virus herpes simpleks.^{22,23} Gambaran histopatologi degenerasi balon dapat dilihat pada Gambar 13.²³

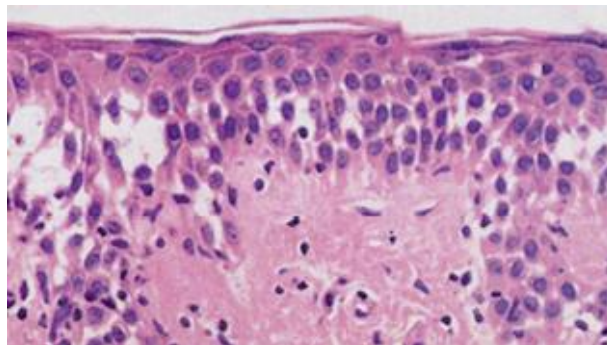


Gambar 13. Degenerasi balon pada infeksi virus herpes simpleks (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

12) Eksositososis

Eksositososis adalah infiltrasi sel-sel inflamatori dan eritrosit ke dalam epidermis dengan spongiosis. Sering ditemukan pada ruang spongiotik. Infiltrasi limfosit dapat ditemukan pada penyakit inflamatori epidermis, seperti dermatitis kontak dan dermatitis atopik. Infiltrasi leukosit multinuklear bermanifestasi sebagai pustul pada impetigo kontagiosa, pustulosis palmoplantar.^{22,23}

Sel Langerhans yang menginfiltrasi epidermis dapat dilihat pada histiositosis sel Langerhans. Pada *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL), seperti mikosis fungoides, sel T menginfiltrasi epidermis dan membentuk massa, disebut dengan mikroabses Pautrier karena menyerupai abses. Gambaran histopatologi eksositososis dapat dilihat pada Gambar 14.²³

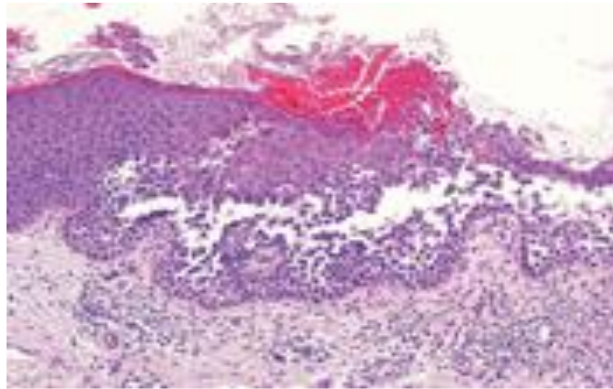


Gambar 14. Eksositososis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

13) Akantolisis

Akantolisis adalah hilangnya daya kohesi antar sel-sel epidermis, yaitu desmosom sehingga menyebabkan terbentuk celah, vesikel, atau bula di dalam epidermis dengan adanya sel-sel akantolitik di dalam celah, vesikel, atau bula tersebut. Celah adalah ruangan tanpa cairan di epidermis. Sel akantolitik adalah keratinosit berbentuk sferis yang kehilangan adesi interselular. Sel akantolitik memiliki kecenderungan untuk menjadi diskaratotik. Fenomena ini ditemukan pada pemfigus, penyakit Hailey-

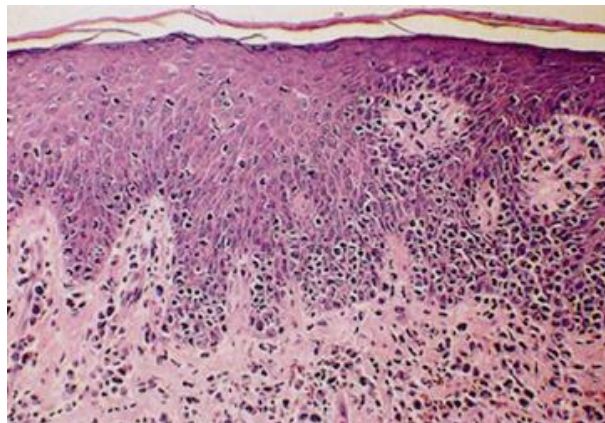
Hailey, dan penyakit Darier.^{21,22,23} Gambaran histopatologi akantolisis dapat dilihat pada Gambar 15.²³



Gambar 15. Akantolisis pada pemfigus vulgaris (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

14) Epidermotropisme

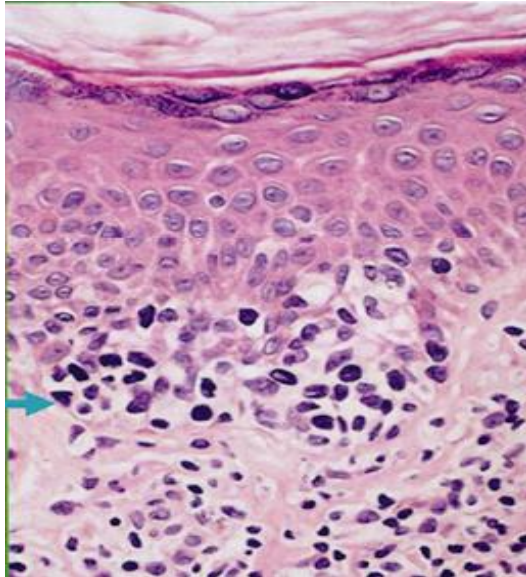
Epidermotropisme adalah migrasi sel malignan ke dalam epidermis tanpa spongiosis. Dapat ditemukan pada mikosis fungoides, seperti yang tampak pada Gambar 16.²⁰



Gambar 16. Epidermotropisme pada mikosis fungoides (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

15) Mikroabses Pautrier

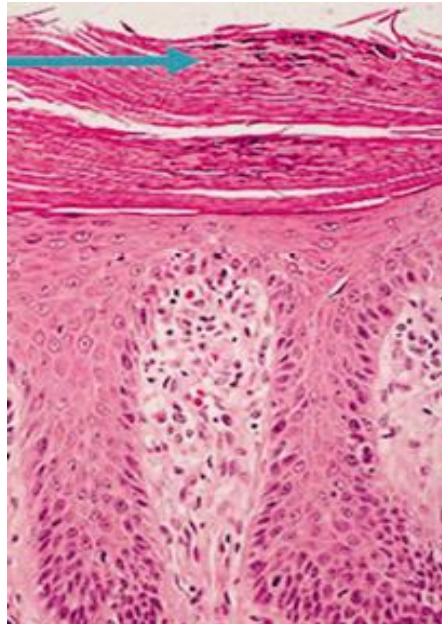
Mikroabses Pautrier adalah kumpulan dari 3 atau lebih limfosit atipikal di dalam epidermis, dan dikelilingi dengan ruang jernih atau *halo*, seperti yang tampak pada Gambar 17.²⁰



Gambar 17. Mikroabses Pautrier pada mikosis fungoides (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

16) Mikroabses Munro

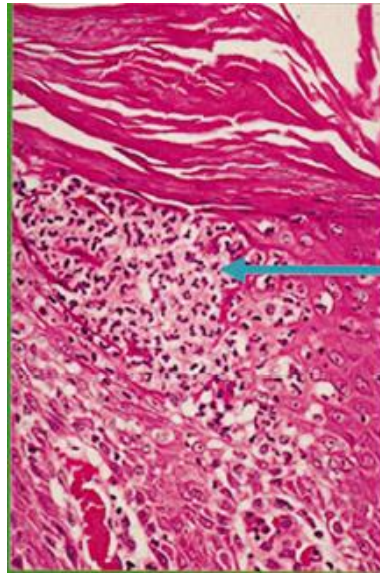
Mikroabses Munro adalah agregasi neutrofil di dalam stratum korneum, dapat dilihat pada Gambar 18.²⁰



Gambar 18. Mikroabses Munro pada psoriasis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no.20)

17) Pustul spongioformis dari Kogoj

Pustul spongioformis dari Kogoj adalah kumpulan neutrofil di dalam epidermis (stratum Malpigi atas), dikelilingi oleh ruang jernih atau *halo*, seperti yang tampak pada Gambar 19.²⁰



Gambar 19. Pustul spongioformis dari Kogoj (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

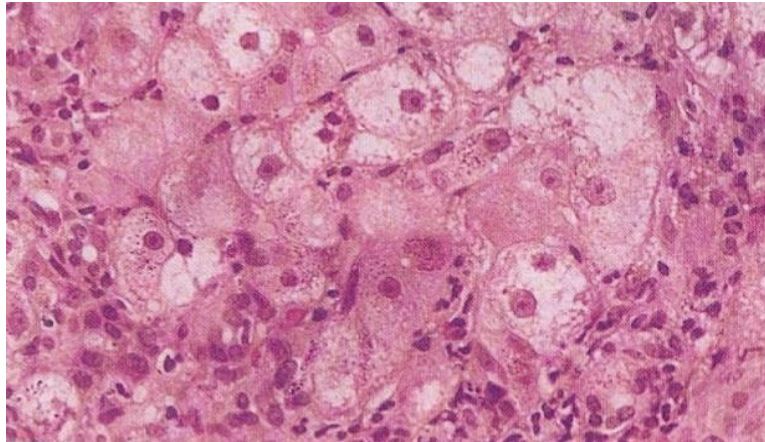
18) Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan setempat pada organisme yang masih hidup.²²

19) Degenerasi hidropik (degenerasi vakuolar) stratum basal

Degenerasi hidropik (degenerasi vakuolar) stratum basal adalah rongga-rongga di bawah atau di atas membran basalis yang dapat bergabung dan terisi serum, sehingga lambat laun dapat merusak susunan stratum basal yang mula-mula teratur seperti pagar menjadi tidak teratur. Taut dermo-epidermal menjadi bervakuolisasi dan terbatas tidak tegas akibat degenerasi sel basal. Sering disertai dengan adanya edema dan infiltrasi limfosit. Demikian pula pigmen melanin yang terdapat dalam sel basal dapat jatuh ke dalam dermis bagian atas dan ditangkap oleh melanofag.^{20,22,23} Gambaran

histopatologi degenerasi hidropik atau vakuolar dapat dilihat pada Gambar 20.²³



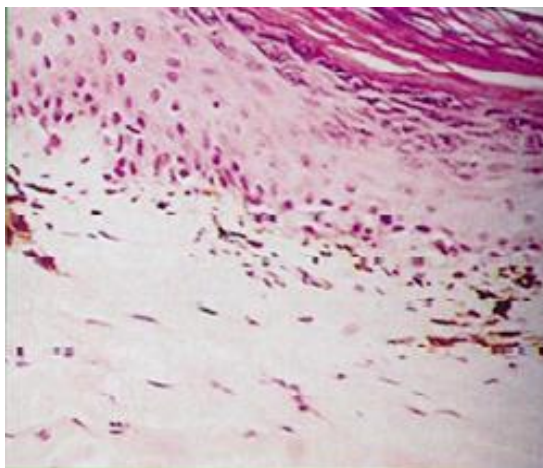
Gambar 20. Degenerasi hidropik (degenerasi vakuolar) (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 23)

2.2.1.2. Dermis

Perubahan histopatologi kulit pada lapisan dermis, antara lain:

1) Inkontinensia melanin

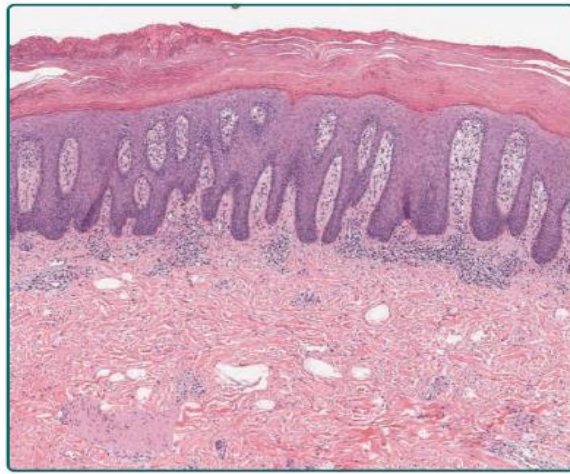
Inkontinensia melanin adalah adanya melanin pada dermis atas, disertai dengan melanofag, disebabkan karena hilangnya melanin dari lapisan basal yang rusak, seperti yang tampak pada Gambar 21.²⁰



Gambar 21. Inkontinensia melanin (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

2) Papilomatosis

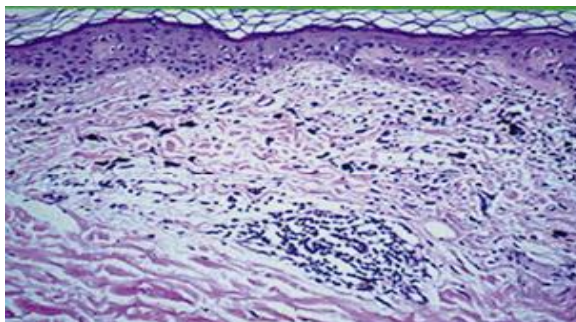
Dermis terdiri atas dermis pars papilaris dan dermis pars retikularis. Perubahan-perubahan yang terjadi dapat mengenai jaringan ikat atau berupa sekumpulan sel inflamatori, juga penimbunan cairan dalam jaringan (edema). Papil yang memanjang melampaui batas permukaan kulit disebut papilomatosis; pada keadaan tertentu papil dapat menghilang atau mendatar.^{20,21,22} Gambaran histopatologi papilomatosis dapat dilihat pada Gambar 22.⁵



Gambar 22. Papilomatosis pada psoriasis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5)

3) Edema dermis

Edema dermis adalah dermis tampak pucat karena adanya akumulasi cairan interstisial, seperti yang tampak pada Gambar 23.²⁰



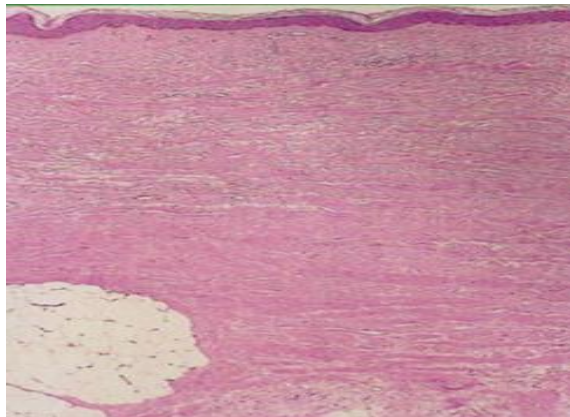
Gambar 23. Edema dermis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

4) Fibrosis

Fibrosis adalah jumlah kolagen bertambah, susunan berubah dan fibroblas bertambah banyak.²²

5) Sklerosis

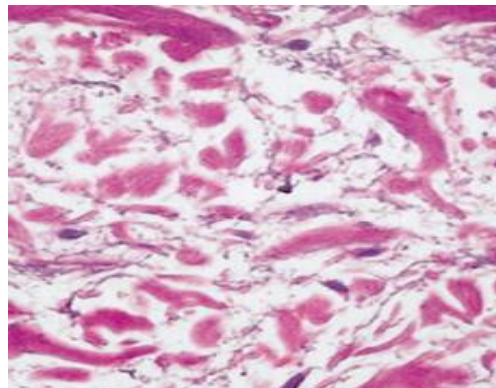
Sklerosis adalah jumlah kolagen terhialinisasi bertambah, susunan berubah, tampak lebih homogen dan eosinofilik seperti degenerasi hialin dengan jumlah fibroblas yang berkurang, seperti yang tampak pada Gambar 24.^{20,22}



Gambar 24. Sklerosis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

6) Perubahan miksomatosa

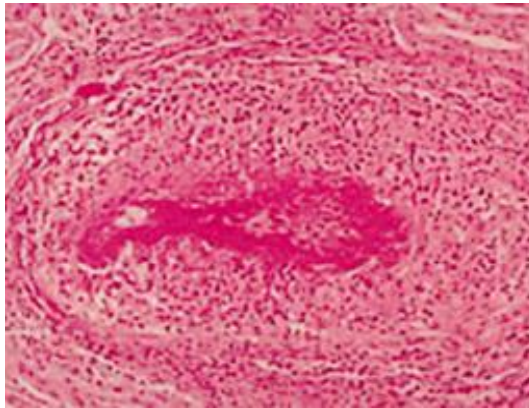
Perubahan miksomatosa adalah adanya mucin dalam jumlah banyak, pada pewarnaan dengan *hematoxylin* dan *eosin* didapatkan warna pucat dan *washed-out area*, seperti yang tampak pada Gambar 25.²⁰



Gambar 25. Perubahan miksomatosa (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

7) Degenerasi fibrinoid

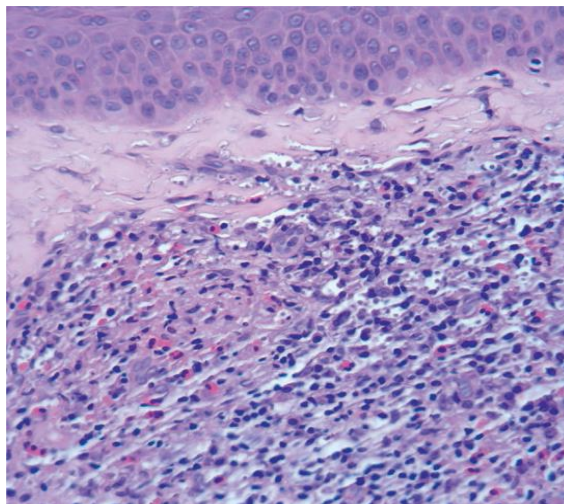
Degenerasi fibrinoid adalah deposisi dari fibrin eosinofilik di dalam dan di sekitar dinding pembuluh darah, seperti yang tampak pada Gambar 26.²⁰



Gambar 26. Degenerasi fibrinoid (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 20)

8) *Grenz zone*

Grenz zone adalah area sempit dari dermis normal yang terletak di antara epidermis dan dermis dengan infiltrat inflamatori atau neoplastik, seperti yang tampak pada Gambar 27.²¹



Gambar 27. Granuloma faciale dengan *Grenz zone* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 21)

9) Likenoid, nodular, dan vaskulitis

Pada proses peradangan berbagai sel dapat ditemukan dalam dermis, misalnya neutrofil, limfosit, sel plasma, histiosit, dan eosinofil. Sel-sel tersebut dapat tersebar di dalam dermis di antara serabut kolagen atau tersusun di sekitar pembuluh darah (perivaskular). Dapat pula tersusun di dermis bagian atas sejajar dengan epidermis sehingga menyerupai pita (*band like*) disertai kerusakan sel basal epidermis, disebut likenoid (*interface dermatitis*), atau mengelompok membentuk bulatan dengan batas tegas seperti bola kecil, disebut nodular. Bila masuk dalam dinding pembuluh darah menyebabkan peradangan pembuluh darah (vaskulitis).^{21,22}

10) Granuloma

Granuloma adalah histiosit yang tersusun berkelompok.^{21,22}

11) Jaringan granulasi

Jaringan granulasi adalah penyembuhan luka yang terdiri atas jaringan edematosa, proliferasi pembuluh darah, dan sel radang campuran.^{21,22}

2.3. Imunofluoresens

Terdapat beberapa kondisi di mana bahkan setelah biopsi yang tepat dari lesi, pemrosesan dan pemotongan jaringan yang sesuai, dan menggunakan teknik pengecatan khusus, diagnosis histopatologi masih sulit untuk ditegakkan. Penggunaan metode imunologik dapat membantu mengidentifikasi antigen, antibodi, dan berbagai macam komponen sel dan jaringan lain, dan dapat membantu dalam menegaskan diagnosis spesifik.²⁴

Teknik imunofluoresens pertama kali ditemukan oleh Coons dan Kaplan. Teknik ini telah banyak digunakan dalam penelitian dan diagnostik klinis. Aplikasi teknik ini meliputi evaluasi sel-sel dalam suspensi, sel yang dikultur, jaringan, dan *microarray* untuk mendeteksi protein spesifik. Dengan teknik ini, antibodi secara kimia dikonjugasikan dengan pewarna fluoresen, seperti *fluorescein isothiocyanate* (FITC) atau *tetramethyl rhodamine isothiocyanate* (TRITC). Antibodi yang dilabeli

ini berikatan secara langsung atau tidak langsung dengan antigen dari potongan sel atau jaringan, di mana dapat divisualisasi menggunakan mikroskop konfokal atau fluoresens, dan dikuantifikasi dengan *flow cytometer*, *array scanner*, atau instrumen pencitraan.²⁴

Pada imunodermatologi klinis, terdapat 2 tipe dasar dari metode pewarnaan imunofluoresens, yaitu pewarnaan imunofluoresens langsung (direk), di mana antibodi primer dilabeli dengan pewarna fluoresens; dan pewarnaan imunofluoresens tidak langsung (indirek), di mana antibodi sekunder dilabeli dengan flurokrom dan digunakan untuk mengenali antibodi primer. Teknik ini mudah untuk dilakukan, dapat dipercaya, dan digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit autoimun.^{24,25}

Keakuratan dalam menegakkan diagnosis penyakit bulosa adalah hal yang penting karena penyakit ini dapat membahayakan nyawa. Walaupun penyakit bulosa dapat memiliki tanda klinis dan histologik yang definitif, diagnosis penyakit ini dikonfirmasi dengan teknik imunofluoresens. Teknik ini merupakan “*gold standard*” dalam investigasi dan manajemen penyakit bulosa. Pada kondisi lain, seperti penyakit jaringan ikat dan vaskulitis, teknik ini bukan bersifat diagnostik, tetapi dapat membantu menegakkan diagnosis.²⁵

Hasil temuan dari teknik imunofluoresens ini membuat dermatologis dapat mengklasifikasikan penyakit bulosa dan untuk mengembangkan teknik baru, seperti *immunoblotting*, mikroskop imunoelektron, dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Dengan menggunakan teknik ini, antigen dikenali oleh autoantibodi dalam penyakit bulosa autoimun. Gen yang dideteksi dapat dikloning dan digunakan untuk memproduksi protein rekombinan, di mana dapat digunakan untuk mempelajari aspek fungsional dari molekul ini.^{24,25}

Penting untuk memahami bahwa imunofluoresens tidak hanya sebagai pengganti pemeriksaan histopatologi, tetapi juga sebagai pelengkap. Tingkat keakuratan diagnostik dipastikan dengan melakukan pemeriksaan klinis, histopatologi, dan imunofluoresens.²⁴

2.3.1. Imunofluoresens Direk

Imunofluoresens direk (*direct immunofluorescence* (DIF)) adalah prosedur satu langkah yang digunakan untuk mendeteksi dan melokalisasi imunoreaktan yang terdeposit *in vivo* dalam kulit dan mukosa pasien. Imunoreaktan meliputi antibodi, komponen komplemen dan fibrinogen.²⁴

Spesimen biopsi harus diambil dari kulit atau membran mukosa normal perilesi. Potong beku dengan ketebalan 4-5 µm dipotong dengan *cryotome* dan diletakkan pada *slide*, dikeringkan dengan kipas elektrik. Apabila proses pengeringan tidak adekuat akan menyebabkan pelepasan spesimen dari *slide* selama proses pencucian. Kemudian, *slide* dicuci dalam PBS pada pH 7,4 untuk menghilangkan komponen *optimum cutting temperature* (OCT). Potongan spesimen dikeringkan dan diinkubasi dalam FITC yang dilabeli IgG, IgA, IgM *antihuman*, fibrinogen, dan komplemen C3 pada suhu 37°C. Sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan dapat dimaksimalkan dengan penggunaan dilusi optimal dari antibodi yang dilabeli. Spesimen dicuci dalam *phosphate buffered saline* (PBS) untuk menghilangkan antibodi yang terikat, dikeringkan, dan dilakukan *mounting* dengan gliserol *buffer*. Lalu, dilihat dengan mikroskop fluoresens.^{8,24} Pemilihan spesimen untuk imunofluoresens indirek dapat dilihat pada Tabel 1.²⁴

Tabel 1. Pemilihan spesimen untuk imunofluoresens direk pada penyakit yang berbeda²⁴

Penyakit bulosa autoimun	Tipe spesimen
Pemfigus (semua bentuk)	Kuit perilesional atau mukosa Hindari erodi, ulkus, dan bula besar
Pemfigoid (semua bentuk)	
Epidermolisis bulosa akuisita	
Dermatitis IgA bulosa	
<i>Chronic bullous disease of childhood</i>	
Dermatitis herpetiformis	Kulit perilesional atau kulit normal
Lupus eritematosus dan penyakit vaskular kolagen lainnya	
Vaskulitis	Eritmetosus atau batas aktif dari lesi baru. Hindari lesi lama dan ulkus.
Porfiria kutaneus tarda	Kuit yang terkena. Hindari lesi lama dan ulkus.

Distribusi dan tipe deposisi imunoreaktan dicatat. Kelas imunoglobulin (Ig) dan ada tidaknya komplemen dicatat. Deposisi fibrin yang berlebihan mengindikasikan bahwa imunoreaktan telah ada selama lebih dari 24-48 jam. Imunoreaktan juga terdeposisi dalam 2 pola utama, yaitu dalam ruang interselular epidermal dan di sepanjang *basement membrane zone* (BMZ). Ruang interselular imunoreaktan dapat ditemukan pada epidermis atau terbatas pada lapisan tertentu. Deposit BMZ dapat *smooth* dan linear, granular, dan diskontinuasi atau kombinasi dari keduanya.^{24,25}

Sejumlah artefak harus dibedakan menggunakan pola pewarnaan spesifik. Autofluoresens dari protein, seperti keratin dan serabut elastik dapat mengganggu hasil. Pewarnaan spesifik yang tidak diinginkan dihasilkan oleh antibodi dengan spesifisitas yang tidak diinginkan dan mengikat konjugat fluoresen dengan struktur yang irelevan.²⁴

2.3.2. Imunofluoresens Indirek

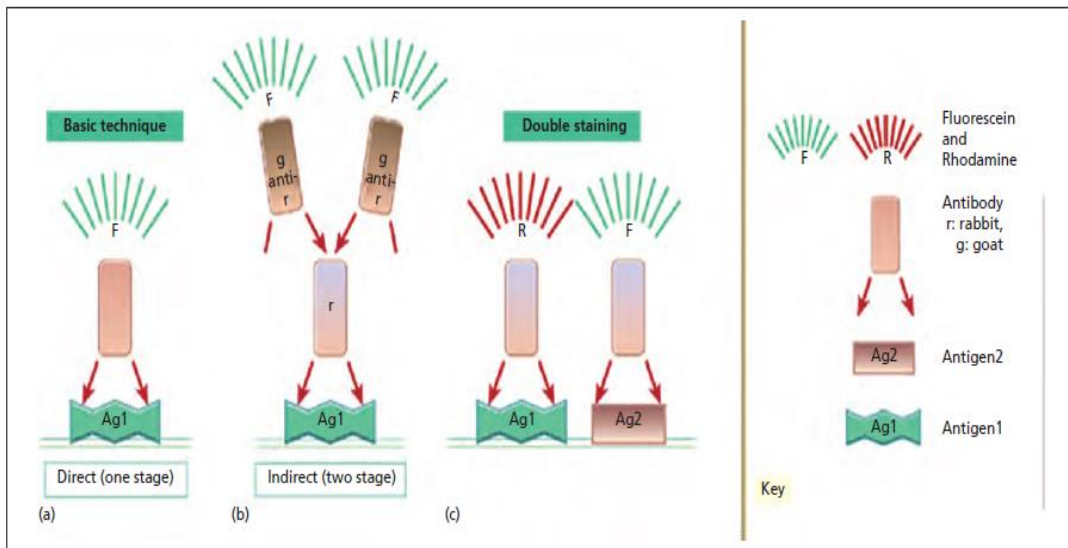
Imunofluoresens indirek (*indirect immunofluorescence* (IIF)) adalah prosedur dua langkah untuk mengidentifikasi autoantibodi sirkulasi terhadap struktur kutaneus atau mukosa dalam serum pasien. Antibodi yang paling umum adalah dari kelas IgG atau IgA.^{24,25}

Untuk skrining rutin serum pasien, dua atau lebih *slide* dengan minimal dua atau lebih potongan beku dengan ketebalan 4-5 μm dari substrat jaringan dibutuhkan. Lalu, dikeringkan dan dicuci dalam PBS dan dikeringkan kembali. Setiap *slide* ditutup dengan serum pasien yang didilusi 1:10 dan 1:100 dalam PBS dan diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah inkubasi, *slide* dicuci dalam salin PBS dan air bersih, lalu dikeringkan sebelum dilakukan *mounting* dengan satu tetes gliserol *buffer* dan dilihat dengan mikroskop elektron.²⁴

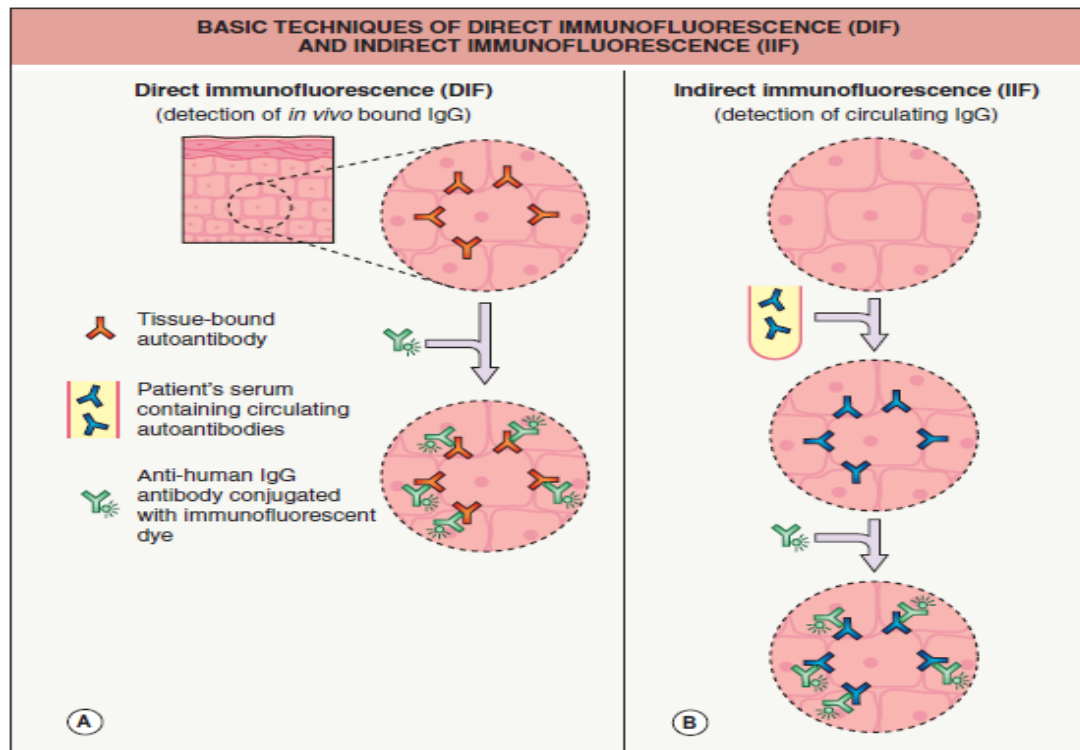
Setiap seri studi IIF harus meliputi kontrol positif dan negatif. Untuk kontrol negatif, potongan diinkubasi dengan serum manusia normal, bukan dengan serum pasien dan dengan *FITC-conjugated antihuman IgG*. Hal ini menunjukkan ikatan non-

spesifik dari imunoglobulin dalam substrat jaringan dan adanya kemungkinan antibodi heterofilik non-spesifik dalam konjugat.²⁴

Banyak substrat epitelial telah digunakan untuk IIF, meliputi esofagus monyet, marmut, dan bibir kelinci, dan esofagus dan kulit normal manusia. Esofagus marmut dan bibir kelinci memberikan hasil yang kurang memuaskan karena tingginya hasil positif palsu. Kulit dari scalp, wajah, lokasi terpapar sinar matahari, dan dahi neonatus tidak digunakan sebagai substrat karena memberikan hasil positif palsu.^{8,24,25} Metode imunofluoresens dapat dilihat pada Gambar 28 dan 29.^{8,24}



Gambar 28. Teknik imunofluoresens yang berbeda. (A) direk, (B) indirek, dan (C) pewarnaan ganda (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 24)



Gambar 29. Teknik dasar untuk DIF dan IIF. A. DIF dilakukan pada spesimen biopsi kulit untuk mendeteksi IgG terikat *in vivo*. B. IIF dilakukan menggunakan serum pasien untuk mendeteksi autoantibodi sirkulasi yang mengikat antigen epitel (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8).

Beberapa metode imunofluoresens indirek, meliputi *split skin indirect technique*, *calcium enhancement indirect technique*, dan *complement binding indirect method*.²⁴

1) *Split Skin Indirect Technique*

Antibodi IgG ant-BMZ sirkulasi adalah tanda dari penyakit bulosa subepidermal didapat. Mikroskop imunoelektron membagi antibodi ini menjadi 2 kelompok berdasarkan lokasi ikatan ultrastruktural masing-masing antibodi. Pada pemfigoid bulosa dan pemfigoid gestasionis, protein target antibodi terdapat pada hemidesmosom dan lamina lusida atas, disebut dengan *epidermal binding*. Pada epidermolisis bulosa akuisita, antibodi mentarget antigen dalam sublamina densa dan disebut dengan *dermal binding*. Maka dari itu, pemeriksaan ini penting untuk membedakan kasus dengan diagnosis klinis dan histologik yang saling tumpang tindih.²⁴

Metode *split skin* adalah metode sederhana dan dapat dipercaya untuk membedakan antara autoantibodi *epidermal binding* dan *dermal binding*. Metode ini menggunakan *splitting skin* melalui lamina lusida, di mana antigen pemfigoid bulosa dan pemfigoid gestasiones melekat pada sisi epidermis dan komponen lamina densa (laminin 332), dan antigen epidermolisis bulosa akuisita (kolagen tipe VII) dan kolagen tipe IV melekat dengan sisi dermis. Pada pemfigoid membran mukosa dan penyakit IgA linear terdapat lebih dari satu antigen dan antigen ini melekat pada sisi epidermis dan dermis.²⁴

Berbagai metode digunakan untuk *split skin* melalui lamina lusida karena area ini paling tidak resisten di BMZ. Metode-metode ini meliputi *suction blister* dan inkubasi dalam natrium klorida dan enzim proteolitik, seperti tripsin dan dispase. Inkubasi kulit dalam 1 M normal salin selama 24-48 jam pada suhu 4°C adalah metode yang paling terpecaya untuk menginduksi pemisahan melalui lamina lusida. Teknik ini dapat digunakan dengan biopsi dari kulit pasien untuk imunofluoresens direk atau sebagai substrat kulit untuk skrining IIF.²⁴

2) *Calcium enhancement indirect technique*

Kalsium yang mengandung *buffer* meningkatkan sensitivitas IIF pada beberapa pasien melalui dua atau dilusi ganda. Hal ini diobservasi pada esofagus monyet dan subtrat kulit manusia. Pada kasus, di mana terjadi peningkatan sensitivitas, kemungkinan dikarenakan autoantibodi desmoglein (Dsg) dan mengikat epitop konformasional sensitif kalsium. Baik desmoglein 1 (Dsg1) dan desmoglein 3 (Dsg3) adalah anggota dari famili kaderin dari molekul adesi tergantung kalsium dan studi sebelumnya menunjukkan epitop konformasional pada Dsg1 dan Dsg3 bersifat bergantung kalsium. Teknik ini tidak akan meningkatkan deteksi antibodi anti-BMZ pada pemfigoid bulosa dan epidermolisis bulosa akuisita.²⁴

3) *Complement binding indirect method*

Prosedur imunofluoresens indirek tiga langkah menilai apakah autoantibodi sirkulasi dapat memfiksasi komplemen. Jika terdapat komplemen, pewarnaan fluoresen dari *complement-fixing antibodies* juga ditingkatkan melalui metode

imunofluoresens konvensional. Peningkatan ini akibat amplifikasi yang didapat melalui ikatan antara lebih dari satu molekul komplemen dengan masing-masing imunoglobulin. Penggunaan utama dari metode ini adalah pada diagnosis pemfigoid (herpes) gestationes, di mana autoantibodi memfiksasi komplemen dan metode ini meningkatkan sensitivitas IIF pada pemfigoid gestationes.²⁴

Potongan jaringan beku dari kulit normal dipersiapkan pada *slide*. Serum pasien didilusi dalam 1:5 atau 1:10 PBS dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Sumber komplemen adalah pada serum manusia yang didilusi pada 1:20 *complement diluting buffer*. Potongan dicuci dengan PBS, dikeringkan, dan ditutup dengan dilusi optimal dari *fluorescein-conjugated anti-C3* selama 30 menit pada suhu 37°C. PBS digunakan untuk mencuci potongan sekali lagi, dikeringkan, dilakukan *mounting* dalam gliserol *buffer* dan diperiksa dengan mikroskop fluoresens.²⁴

2.4. Pemfigus

2.4.1. Definisi dan Klasifikasi Pemfigus

Pemfigus berasal dari kata *pemphix* (bahasa Yunani) yang berarti melepuh.¹ Pemfigus adalah kumpulan penyakit autoimun melepuh pada kulit dan membran mukosa, yang ditandai secara histopatologi dengan adanya bula intraepidermal akibat akantolisis dan secara imunopatologi akibat imunoglobulin *in vivo* dan sirkulasi yang secara langsung melawan permukaan sel keratinosit.⁵ Pemfigus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe, seperti yang tampak pada Tabel 2.⁸

Tabel 2. Klasifikasi pemfigus⁸

Klasifikasi Pemfigus
<ul style="list-style-type: none"> • Pemfigus vulgaris <ul style="list-style-type: none"> - Pemfigus vegetans • Pemfigus foliaceus <ul style="list-style-type: none"> - Pemfigus eritematosus (terlokalisasi) - <i>Fogo selvagem</i> (endemis) • Pemfigus paraneoplastik • Pemfigus herpetiformis • Pemfigus yang diinduksi obat (<i>Drug-induced pemphigus</i>) (Captopril, penisilamin) • Pemfigus IgA

2.4.2. Patogenesis Pemfigus

2.4.2.1. Autoantibodi Patogenik pada Pemfigus

Pada pemfigus terdapat autoantibodi IgG terhadap permukaan sel keratinosit. Autoantibodi pemfigus ditemukan pada serum pasien dan memiliki peran patogenik primer dalam menginduksi hilangnya adesi sel antar keratinosit, lalu diikuti pembentukan bula. Neonatus dari ibu dengan pemfigus vulgaris dapat memiliki penyakit transien yang disebabkan oleh IgG maternal yang melewati plasenta. Ketika antibodi maternal mengalami katabolisasi, penyakit akan menghilang. Fraksi IgG dari pasien dapat menginduksi pembentukan bula tanpa adanya komplemen atau sel-sel inflamatori dari kulit. Selanjutnya, transfer pasif dari IgG juga dapat menyebabkan timbulnya bula. Aktivasi komplemen dan *cross-linking* permukaan tidak esensial untuk terbentuknya bula.^{7,8}

Autoantibodi dalam pemfigus bersifat patogenik. Antibodi anti-desmoglein 1 dan 3 pada pasien pemfigus menyebabkan bula secara langsung dan merupakan agen etiologi dari penyakit. Antibodi anti-desmoglein 1 menyebabkan pemfigus foliaseus, sedangkan antibodi anti-desmoglein 3 menyebabkan pemfigus vulgaris. Serupa dengan pemfigus, toksin eksfoliatin, suatu toksin *staphylococcus* menyebabkan bula pada impetigo bulosa dan *staphylococcal scalded skin syndrome*, memecah desmoglein 1 dan menyebabkan bula dengan histologi serupa atau identik dengan pemfigus foliaseus.^{5,26,27}

Tidak seperti penyakit yang dimediasi autoantibodi lain, seperti pemfigoid dan epidermolisis bulosa akuisita, di mana regio konstan antibodi dibutuhkan untuk pembentukan bula untuk mengaktivasi komplemen atau mengikat reseptor antibodi pada sel inflamatori, pada pemfigus regio antibodi yang bervariasi dapat menyebabkan terjadinya bula. IgG4, di mana tidak memfiksasi komplemen, bersifat patogenik dan merupakan subkelas IgG dominan pada pemfigus foliaseus dan pemfigus vulgaris. Beberapa studi mengenai patofisiologi penyakit ini berpusat pada epitop yang diikat oleh autoantibodi patogenik, di mana regio ini kritikal untuk mempertahankan adesi sel desmosom. Studi pemetaan epitop menunjukkan bahwa

autoantibodi pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus patogenik mengikat epitop sensitif kalsium pada domain ekstraselular terminal amino dari desmoglein, sedangkan antibodi non-patogenik cenderung mengikat domain ekstraselular yang lebih proksimal. IgG pada pemfigus vulgaris menghambat secara langsung desmoglein 3. Hipotesis “*steric hindrance*” menyatakan bahwa antibodi patogenik secara langsung menghambat interaksi adesif desmoglein, dan menyebabkan akantolisis.^{5,7,8}

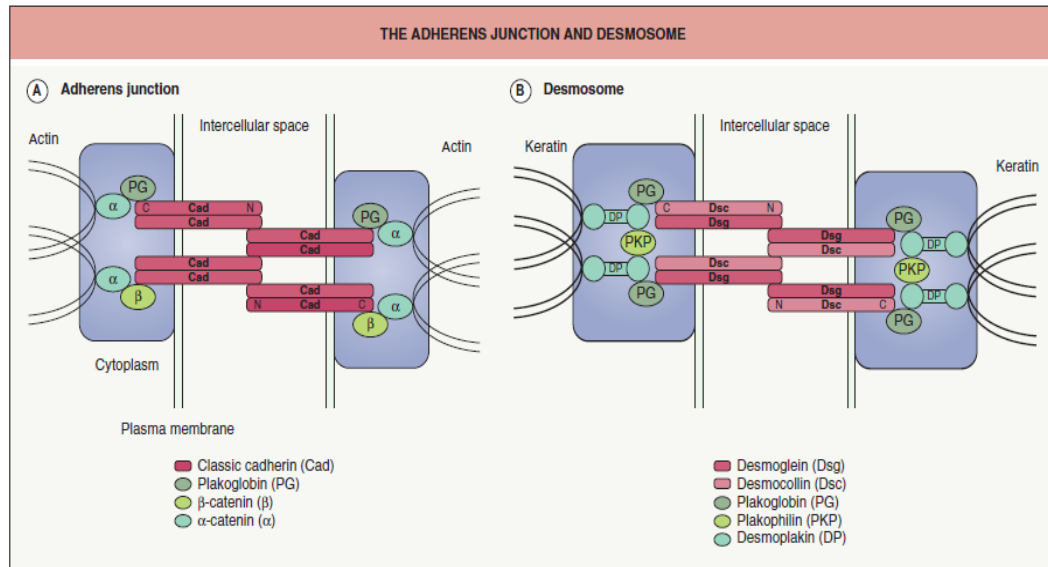
2.4.2.2. Autoantigen Pemfigus

Antigen pemfigus adalah desmoglein, suatu glikoprotein transmembran dari desmosom (struktur adesi antar sel). Desmoglein adalah bagian dari superfamili kaderin dari molekul adesi sel *calcium-dependent*. Anggota original dari famili ini (contoh, kaderin-E) memiliki interaksi adesi homofilik (mengikat antar molekul). Desmoglein juga menggambarkan ikatan homofilik, sedangkan desmokolin, suatu glikoprotein transmembran mayor dari desmosom, menggambarkan ikatan heterofilik.^{5,28}

Kaderin adalah famili dari molekul adesi antar sel tergantung kalsium yang memiliki peran penting dalam pembentukan dan pemeliharaan integritas jaringan kompleks. Kaderin terdiri dari 2 subgrup utama, yaitu kaderin klasik (kaderin-E, P, dan N) dan kaderin desmosomal (desmoglein dan desmokolin). Semua anggota famili kaderin memiliki urutan asam amino berulang (*cadherin repeats*) dengan adanya ikatan kalsium pada domain ekstraselular.^{8,28}

Dua tipe mayor taut adesi dari sel-sel epitelial adalah taut aderen dan desmosom. Taut aderen mengikat bundel mikrofilamen aktin dan mengandung kaderin klasik sebagai komponen transmembran dan katenin- α , katenin- β , dan plakoglobin sebagai komponen sitoplasmik. Sebaliknya, desmosom mengikat filamen *intermediate* (keratin) dan mengandung kaderin desmosomal sebagai komponen transmembran dan plakoglobin, plakofilin, dan desmoplakin sebagai komponen sitoplasmik. Taut aderen bekerja dengan cepat, tetapi memiliki adesi selular yang

lemah, sedangkan desmosom bekerja dengan lambat, tetapi memiliki adesi selular yang kuat.^{5,8} Struktur taut aderen dan desmosom dapat dilihat pada Gambar 30.⁸



Gambar 30. Taut aderen dan desmosom (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

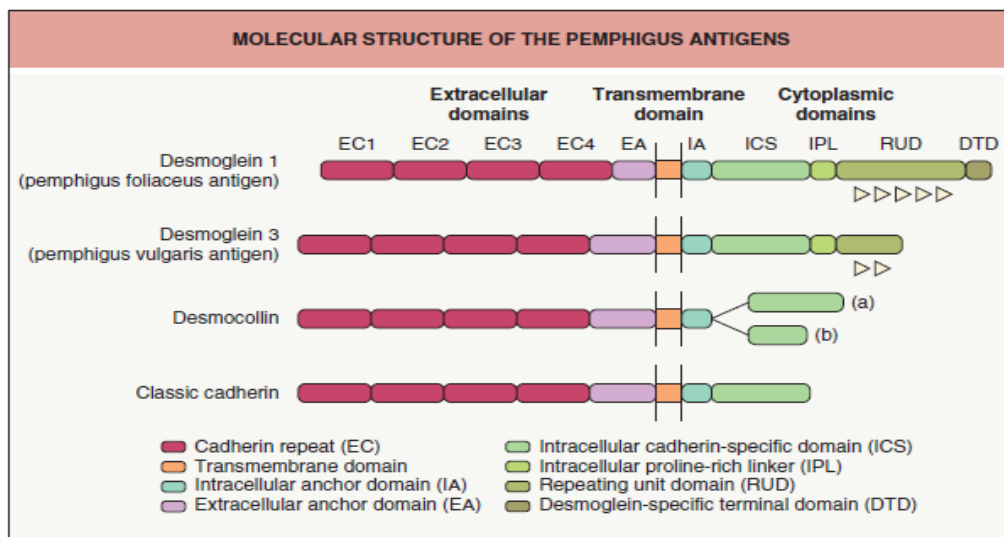
Desmoglein memiliki 4 *cadherin repeat* pada domain ekstraselular. Desmoglein memiliki 4 isoform, yaitu Dsg1-4. Ekspresi Dsg1 dan Dsg3 terbatas pada epitel skuamosa berlapis, di mana terbentuk bula pada pemfigus. Dsg2 diekspresikan pada semua jaringan yang memiliki desmosom, termasuk epitel selapis dan miokardium. Dsg4 memiliki peran adesif penting, terutama pada folikel rambut, dan mutasi gen Dsg4 dapat menyebabkan perkembangan rambut abnormal (contoh. Hipotrikosis terlokalisasi autosomal resesif).^{8,29}

Desmokolin (Dsc1) adalah grup glikoprotein transmembran lain dalam desmosom dan memiliki 3 isoform, yaitu desmokolin 1-3 (Dsc11-3). Desmosom selalu memiliki pasangan desmoglein dan desmokolin, tetapi mekanisme mengapa desmokolin tidak dapat mengkompensasi hilangnya desmosom dalam pemfigus masih belum jelas.^{8,29}

Plakoglobin dan plakofilin, bersama dengan katenin- β , adalah anggota dari famili armadillo dari protein nuklear dan junctional, di mana bukan hanya berperan sebagai molekul *anchoring*, tetapi juga merupakan regulator dinamik dari adesi dan

proliferasi selular. Desmoplakin adalah molekul berbentuk *dumbbell* yang terdiri dari 3 domain, yaitu rantai koil heliks- α sentral, karboksi globular, dan terminal amino. Desmoplakin terdiri dari desmoplakin I (250 kDa) dan II (210 kDa). Desmoplakin, anggota dari famili plakin, memiliki peran penting dalam mengikatkan sitoskeleton dengan lokasi perlekatan filamen pada desmosom.^{8,29}

Antigen pemfigus foliaceus (begitu juga dengan antigen *fogo selvagem*) adalah desmoglein 1, suatu protein 160-kDa. Antigen pemfigus vulgaris adalah desmoglein 3, suatu protein 130-kDa, di mana memiliki urutan asam amino 64% serupa dan 46% identik dengan desmoglein 1. Semua pasien dengan pemfigus vulgaris memiliki antibodi anti-desmoglein 3, dan beberapa pasien juga memiliki antibodi anti-desmoglein 1. Pasien dengan pemfigus vulgaris dominan mukosa cenderung memiliki antibodi anti-desmoglein 3, sedangkan pasien dengan penyakit mukokutaneus memiliki antibodi anti-desmoglein 3 dan anti-desmoglein 1. Pasien dengan pemfigus foliaceus memiliki antibodi hanya terhadap desmoglein 1.^{5,28,30} Plakoglobin, protein plak 85-kDa, dapat membentuk kompleks molekular dengan antigen pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus. Struktur molekular antigen pemfigus dan antigen target pada pemfigus dapat dilihat pada Gambar 31 dan Tabel 3.⁸



Gambar 31. Struktur molekul antigen pemfigus (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

Tabel 3. Antigen target pada pemfigus⁸

Penyakit	Antigen Target pada Pemfigus		
	Autoantibodi	Antigen	Berat molekul (kDA)
Pemfigus vulgaris			
Tipe dominan mukosa	IgG	Desmoglein 3	130
Tipe mukokutaneus	IgG	Desmoglein 3	130
		Desmoglein 1	160
Pemfigus foliaseus	IgG	Desmoglein 1	160
Pemfigus paraneoplastik	IgG	Desmoglein 3	130
		Desmoglein 1	160
		Plektin	500
		Epiplakin	500
		Desmoplakin I	250
		Desmoplakin II	210
		BPAG1	230
		Envoplakin	210
		Periplakin	190
		A1ML1	170
<i>Drug-induced pemphigus</i>	IgG	Desmoglein 3	130
		Desmoglein 1	160
Pemfigus IgA			
Tipe dermatosis pustular subkorneal	IgA	Desmoglein 1	110/100
Tipe neutrofilik intraepidermal	IgA	?	?

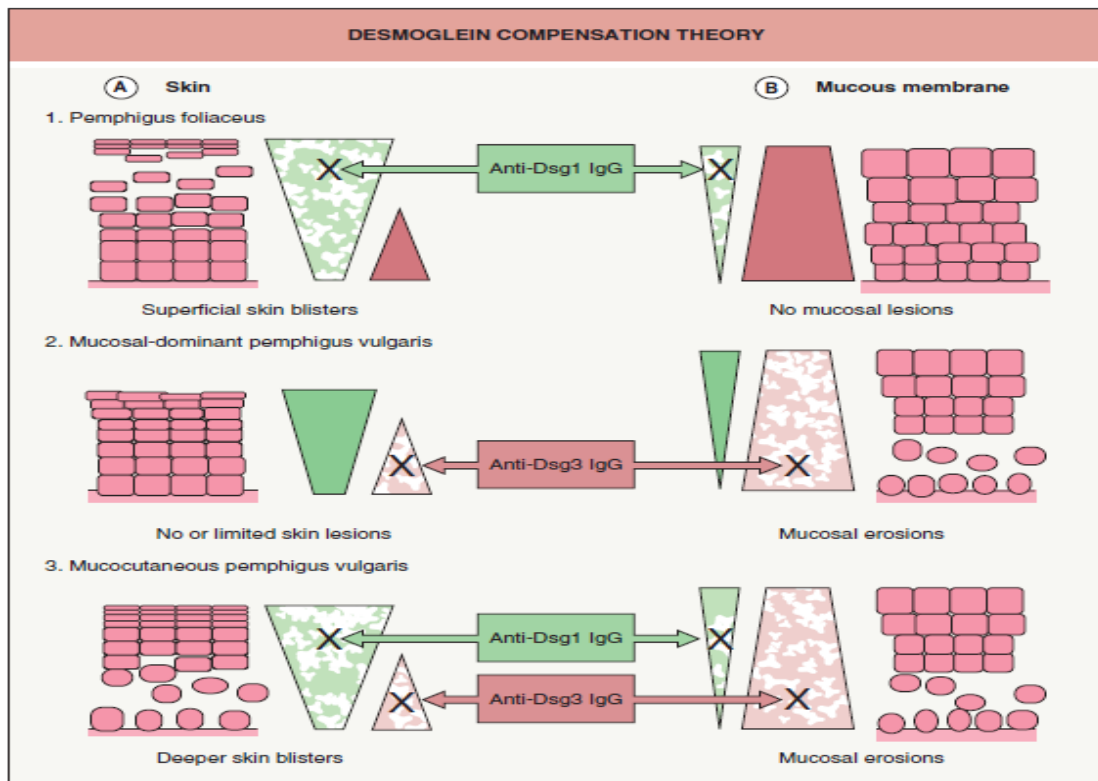
Keterangan: A2ML: *alpha-2-macroglobulin-like-1 protease inhibitor*; BPAG1, *bullous pemphigoid antigen 1*.

Antibodi IgG terhadap kaderin desmosomal lain, desmoglein, dapat ditemukan pada pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans, dan pemfigus atipikal. Molekul permukaan sel lain, seperti reseptor asetilkolin dan kaderin-E juga diidentifikasi sebagai target imunologik dari serum pemfigus, walaupun keterlibatan langsung molekul ini pada patofisiologi pemfigus masih belum divalidasi.^{5,7}

2.4.2.3. Teori Kompensasi Desmoglein

Konsep kompensasi desmoglein berasal dari asumsi bahwa autoantibodi terhadap 1 isoform desmoglein menginaktivasi hanya isoform tersebut dan isoform lain yang diko-ekspresikan pada area yang sama dapat mengkompensasi adesi. Kompensasi desmoglein merupakan penyebab mengapa pemfigus foliaseus pada neonatal jarang terjadi. Kompensasi desmoglein juga menjelaskan adanya perbedaan lokasi terbentuknya bula pada pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus (suprabasal atau superfisial) dan pada area yang terlibat (mukosa dan/atau kulit).^{5,31}

Lokasi bula pada pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus dapat dijelaskan dengan teori kompensasi desmoglein. Dsg1 dan Dsg3 saling mengkompensasi satu sama lain ketika keduanya diekspresikan pada sel yang sama. Pasien dengan pemfigus foliaseus hanya memiliki autoantibodi IgG anti-Dsg1, sedangkan pasien dengan pemfigus vulgaris hanya memiliki autoantibodi IgG anti-Dsg3. Pasien dengan pemfigus vulgaris tipe mukokutaneus memiliki autoantibodi IgG anti-Dsg1 dan anti-Dsg3. Pola ekspresi intraepithelial Dsg1 dan Dsg3 berbeda antara kulit dan membran mukosa. Pada kulit, Dsg1 diekspresikan pada epidermis, terutama pada lapisan superfisial, sedangkan Dsg3 diekspresikan pada lapisan bawah dari epidermis, terutama pada lapisan basal dan parabasal. Berbeda dengan kulit, Dsg1 dan Dsg3 diekspresikan pada lapisan skuamosa dari mukosa, di mana Dsg1 diekspresikan pada lapisan yang lebih rendah daripada Dsg3.^{5,8,31} Gambar teori kompensasi desmoglein dapat dilihat pada Gambar 32.⁸



Gambar 32. Lokalisasi pembentukan bula pada pemfigus dengan teori kompensasi desmoglein (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

Ketika serum pasien hanya mengandung IgG anti-Dsg1, di mana akan mengganggu fungsi Dsg1, bula akan terbentuk hanya pada epidermis superfisial dari kulit karena hanya pada area tersebut terdapat Dsg1 tanpa koekspresi dengan Dsg3. Pada epidermis dalam yang tidak terkena, adanya Dsg3 mengkompensasi hilangnya fungsi Dsg1. Walaupun IgG anti-Dsg1 berikatan dengan mukosa, tidak ada bula yang terbentuk karena adanya koekspresi dengan Dsg3. Serum yang hanya mengandung IgG anti-Dsg1 menyebabkan terjadinya bula superfisial pada kulit tanpa adanya keterlibatan mukosa, seperti yang terjadi pada pasien dengan pemfigus foliaceus.^{5,8,32}

Ketika serum mengandung IgG anti-Dsg1 dan anti-Dsg3, autoantibodi ini mengganggu fungsi Dsg1 dan Dsg3 sehingga menyebabkan terbentuknya bula dan erosi pada kulit dan membran mukosa, seperti yang terjadi pada pasien dengan pemfigus vulgaris tipe mukokutaneus. Hingga saat ini, mekanisme mengapa bula hanya terbentuk pada lapisan basal dan tidak mengenai seluruh lapisan epitel masih belum diketahui. Namun, terdapat beberapa spekulasi yang menyatakan bahwa adhesi antar sel pada lapisan basal dan parabasal lebih lemah daripada lapisan epitel lainnya karena pada lapisan tersebut jumlah desmosom lebih sedikit. Selain itu, autoantibodi yang berasal dari dermis dapat menembus lapisan bawah epidermis dengan lebih baik.^{5,30,32}

Pada ibu hamil dengan pemfigus, autoantibodi dapat melewati plasenta dan berikatan dengan epidermis fetus. Namun, bula akan terbentuk pada neonatus dari ibu dengan pemfigus vulgaris, dan jarang dari ibu dengan pemfigus foliaceus. Hal ini juga dapat dijelaskan dengan teori kompensasi desmoglein. Distribusi Dsg3 pada epidermis neonatus berbeda dengan epidermis dewasa. Dsg3 pada neonatus ditemukan pada permukaan keratinosit pada epidermis, dengan distribusi yang serupa pada membran mukosa. Maka dari itu, serum pemfigus foliaceus yang hanya mengandung IgG anti-Dsg1 tidak cukup untuk menyebabkan bula pada kulit neonatus.^{5,30,32}

Pada pemfigus, gangguan pada adhesi antar sel dimediasi oleh efek kombinasi dari inhibisi langsung oleh antibodi dan transduksi sinyal yang diinduksi oleh ikatan

antibodi. Maka dari itu, terapi yang bertujuan untuk memperkuat adesi keratinosit dengan modulasi jalur pensinyalan dapat bermanfaat untuk pemfigus.^{5,33} Inhibisi langsung dimediasi oleh *steric hindrance*, yaitu ikatan autoantibodi dengan sebagian desmoglein akan mengganggu interaksi adesif desmoglein antara sel. Pada pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus, epitop dominan terlokalisasi pada regio terminal-N dari desmoglein. Anti-Dsg3 patogenik pada tikus atau antibodi monoklonal manusia mengenali permukaan adesif terminal-N dari Dsg3.^{5,8}

Pertubasi pensinyalan sel dapat memediasi dan/atau memodulasi pembentukan bula pada pemfigus. Sebagai contoh, inhibisi dari jalur *p38 mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan aktivasi Rho GTPase dapat mencegah pembentukan bula setelah transfer pasif dari IgG pemfigus.⁵ Peran transduksi sinyal yang diinduksi oleh ikatan antibodi didukung dengan adanya pengamatan secara *in vitro* bahwa IgG dari serum pemfigus vulgaris, ketika dimasukkan kedalam media keratinosit yang dikultur, menyebabkan peningkatan transien dari kalsium intraselular dan/atau inositol 1,4,5-trifosfat, aktivasi protein kinase C, atau fosforilasi dari Dsg3. Selanjutnya, dengan terjadinya pemecahan desmosom, Dsg3 akan terinternalisasi atau terendositososis dari permukaan sel dan terjadi retraksi keratin.^{8,34}

Studi *in vitro* dengan antibodi anti-desmoglein 3 monoklonal dan antibodi pemfigus manusia menunjukkan bahwa akantolisis adalah hasil dari *steric hindrance* dari antibodi monoklonal patogenik dan antibodi poliklonal yang secara tidak langsung menyebabkan *steric hindrance* dan internalisasi desmoglein melalui *crosslinking* akibat pensinyalan MAPK. Deplesi desmoglein oleh antibodi pemfigus dapat menyebabkan hilangnya desmoglein dalam desmosom dan menghasilkan desmosom yang lebih kecil dan/atau fungsi adesi yang defektif, disebut dengan *Dsg nonassembly depletion hypothesis*.^{5,27}

2.4.3. Diagnosis Pemfigus

Diagnosis pemfigus berdasarkan 4 kriteria, yaitu presentasi klinis (anamnesa dan pemeriksaan fisik), pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan imunofluoresens

direk (DIF) dari kulit perilesi dengan mikroskop, dan deteksi serologi dari autoantibodi serum terhadap permukaan sel epitel dengan mikroskop imunofluoresens indirek (IIF), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), imunoblot, dan imunopresipitasi. Dibutuhkan pula pemeriksaan laboratorium dan radiologi sebelum pemberian terapi kortikosteroid atau terapi immunosupresi lain.^{2,35}

Ditemukannya autoantibodi IgG (atau IgA untuk pemfigus IgA) terhadap permukaan sel keratinosit adalah *gold standard* untuk diagnosis pemfigus. Dengan mendeteksi autoantibodi ini, pemfigus dapat dibedakan dengan penyakit vesikobulosa atau penyakit pustular lainnya. Metode untuk mendeteksi autoantibodi pemfigus adalah dengan DIF, IIF, imunopresipitasi, imunoblot, dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).^{8,35}

2.4.3.1. Evaluasi awal Pemfigus

Evaluasi awal pada pemfigus bertujuan untuk membantu menegaskan diagnosis pemfigus dan sekaligus skrining komorbiditas. Tujuan utama dilakukan evaluasi awal pada pemfigus adalah:^{2,35}

- Untuk membantu menegaskan diagnosis pemfigus
- Untuk mencari faktor resiko, faktor yang memperberat, dan komorbiditas potensial berdasarkan anamnesa dan evaluasi klinis inisial
- Untuk menspesifikasi area keterlibatan (kulit, mukosa)
- Untuk mengevaluasi prognosis bergantung pada usia pasien dan keadaan umum pasien (Skor *Karnovsky*)
- Untuk mengukur perluasan dan distribusi lesi dengan *Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score* (ABSIS) atau *Pemphigus Disease and Area Index* (PDAI)
- Untuk memulai terapi

Pemeriksaan klinis pemfigus meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisik, sebagai berikut:

1) Anamnesis

Pada anamnesis, hal-hal yang perlu diperhatikan antara lain:^{2,35,36}

- Waktu onset gejala
- Gejala fungsional, seperti nyeri, pruritus, intensitas disfagia, gejala okular dan telinga, hidung, tenggorokan (THT), dysuria, masalah anogenital, dan turunnya berat badan
- Riwayat hematologi, onkologi, endokrin, kardiovaskular, dan infeksi untuk mencari faktor risiko dari terapi kortikosteroid dan komplikasi yang dapat terjadi dari terapi imunosupresi
- Konsumsi obat akhir-akhir ini yang kemungkinan dapat memicu terjadinya pemfigus, seperti penisilamin, *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitor*, *angiotensin receptor blocker*, *beta blocker*, sefalosporin, fenilbutazon, piritinol, dan tiopronin
- Toleransi psikologis dari efek samping potensial akibat terapi, terutama kortikosteroid
- Evaluasi penyakit yang berdampak pada kualitas hidup

2) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik secara umum meliputi:^{2,35,36}

- Menilai perluasan lesi kulit dan semua membran mukosa, derajat kerusakan mukosa dan gangguan fungsional (disfagia, disfonia, berat badan turun, gangguan penglihatan, dan dyspareunia)
- Menilai keadaan umum pasien dan komorbiditas
- Berat badan
- Tekanan darah arteri
- Keadaan umum (skor *Karnovsky*), komorbiditas (neoplastic, kardiovaskular, musculoskeletal, diabetes, dst.)

- Tanda Nikolsky direk (tipe 1) pada kulit yang tampak normal untuk memonitor aktivitas penyakit: terjadi pelepasan epidermis pada area kulit jauh dari lesi dengan tekanan lateral menggunakan jari tangan
- Tanda Nikolsky marginal (tipe II) pada kulit perilesi untuk diagnosis: terjadi pelepasan epidermis jauh dari keadaan erosi sebelumnya dan meluas ke kulit yang tampak normal dengan menarik sisa bula yang ruptur atau menggosok bagian tepi lesi yang ada

3) *Karnofsky Performance Status Scale*

Karnofsky Performance Status Scale mengklasifikasikan pasien berdasarkan gangguan fungsional yang dimiliki. Skala ini dapat digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi yang berbeda dan untuk menilai prognosis dari masing-masing individu. Makin rendah skor *Karnofsky*, makin buruk prognosis pasien tersebut. Kriteria *Karnofsky Performance Status Scale* dapat dilihat pada Tabel 4.³⁷

Tabel 4. Kriteria *Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating (%)*³⁷

Kemampuan untuk melakukan aktivitas dan pekerjaan normal; tidak membutuhkan perawatan khusus	100	Normal, tidak ada keluhan, tidak ada penyakit
	90	Mampu untuk melakukan aktivitas normal, tanda minor atau gejala penyakit
	80	Aktivitas normal dengan usaha, adanya tanda dan gejala penyakit
Ketidakmampuan untuk bekerja; dapat hidup di rumah dan merawat diri sendiri; terkadang membutuhkan bantuan	70	Dapat merawat diri sendiri, tidak mampu melakukan aktivitas normal atau pekerjaan aktif
	60	Terkadang membutuhkan bantuan, tetapi masih dapat merawat diri sendiri
	50	Membutuhkan bantuan dan pelayanan medis
Ketidakmampuan untuk merawat diri sendiri; membutuhkan perawatan dari rumah sakit atau pelayanan kesehatan lain; penyakit berkembang dengan cepat	40	<i>Disabled</i> , membutuhkan perawatan dan bantuan khusus
	30	<i>Severely disabled</i> , indikasi rawat inap
	20	<i>Very sick</i> , indikasi rawat inap, membutuhkan pengobatan suportif aktif
	10	<i>Moribund</i> , proses fatal berkembang dengan sangat cepat
	0	Meninggal

4) *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS)*

Interval ABSIS adalah dari 0 (tidak ada aktivitas penyakit atau kerusakan) hingga 206, dengan 150 poin untuk aktivitas penyakit atau kerusakan kulit, 11 untuk

adanya keterlibatan mukosa, dan 45 untuk nyeri atau perdarahan oral (pengukuran subyektif dari pasien). Skor ABSIS mengkombinasi aktivitas penyakit dan kerusakan yang terjadi, dengan memberi skor pada kualitas lesi kulit. ABSIS menggunakan "*rule of nines*", di mana mengukur luas penyakit pada area permukaan tubuh (*body surface area* (BSA)), di mana telapak tangan dari pasien sama dengan 1 BSA. Persentase BSA lalu dikalikan dengan skor 0,5 apabila lesi mengalami re-epitelialisasi, 1,0 apabila kulit kering dan erosif, dan 1,5 apabila lesi eksudatif dan erosif. Skor BSA yang paling rendah adalah 1 walaupun pasien hanya memiliki 1 lesi kecil dengan BSA 0,1%. Maka dari itu, apabila pasien memiliki lesi eksudatif dengan BSA 0,1%, skor ABSIS adalah 1,5 ($1\% \text{ BSA} \times 1,5$); bukan 0,15 ($0,1\% \text{ BSA} \times 1,5$).³⁸ Lembar skor ABSIS dapat dilihat pada Gambar 33.³⁹

ABSIS SCORING SHEET

Date:

Patient's weight (kg):

Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):

1.5	Erosive, exudative lesions
1	Erosive, dry lesions
0.5	Reepithelialized lesions

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

<i>Legend for factor of discomfort</i>	
1	Pain/bleeding occurred always
0.5	Pain/bleeding occurred sometimes
0	Never experienced problems

Gambar 33. Lembar skor Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) (Dikuti sesuai dengan kepustakaan no.39)

5) *Pemphigus Disease Area Index (PDAI)*

Aktivitas penyakit skor PDAI adalah berdasarkan lokasi anatomi dan ukuran lesi. Skor maksimum 120 poin untuk aktivitas kulit tanpa keterlibatan skalp, 10 untuk aktivitas skalp, dan 120 poin untuk aktivitas mukosa, dengan skor maksimum 250 poin. Kerusakan atau hiperpigmentasi paska inflamasi diukur terpisah dari skor aktivitas, dengan maksimum 13 poin. PDAI sudah tervalidasi. Lembar skor PDAI dapat dilihat pada Gambar 34.³⁸

Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity	Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >2 cm diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm 3 >3 lesions, none > 6 cm diameter 5 >3 lesions, and/or at least one >6 cm diameter 10 >3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	0 absent 1 present
Ears		
Nose		
Rest of the face		
Neck		
Chest		
Abdomen		
Back, buttocks		
Arms		
Hands		
Legs		
Feet		
Genitals		
Total skin	/120	/12

Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm	0 absent 1 present
Total Scalp (0-10)	/10	/1

Mucous membrane

Anatomical Location	Erosion/Blisters
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 >3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area
Eyes	
Nose	
Buccal mucosa	
Hard palate	
Soft palate	
Upper gingiva	
Lower gingiva	
Tongue	
Floor of mouth	
Labial bucosa	
Posterior pharynx	
Anogenital	
Total Mucosa	/120

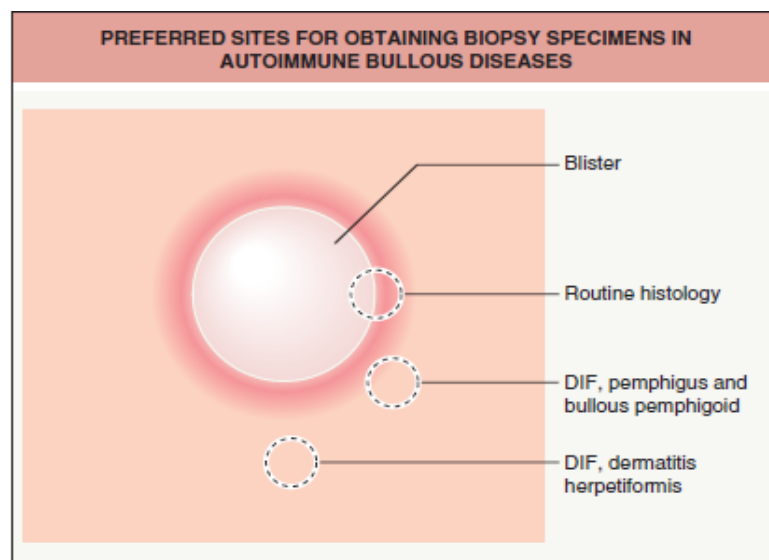
Total Activity Score:

Total Damage Score

Gambar 34. Lembar skor *Pemphigus Disease Area Index (PDAI)* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 38)

2.4.3.2. Pemeriksaan Histopatologi pada Pemfigus

Untuk pemeriksaan histopatologi rutin, paling baik untuk melakukan biopsi pada lesi baru (kurang dari 24 jam), vesikel kecil, atau 1/3 bagian perifer dari vesikel/bula dan 2/3 kulit perilesi, lalu dimasukkan ke dalam larutan formalin 4% atau larutan *buffer* formalin 10%.^{2,33} Jika vesikel cukup kecil, seluruh lesi dapat dibiopsi. Jika vesikel cukup besar, biopsi sebaiknya mencakup tepi dari vesikel atau bula yang masih baru dengan tepi inflamatori, seperti yang tampak pada Gambar 35.⁸



Gambar 35. Lokasi biopsi pada penyakit bulosa autoimun (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

Pada pasien yang hanya memiliki lesi pada mukosa saja, spesimen biopsi sebaiknya mencakup tepi aktif dari area *denuded* karena bula intak jarang ditemukan. Dengan pemeriksaan histopatologi, dapat diketahui lokasi bula terbentuk.^{5,35} Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan akantolisis suprabasal intraepidermal pada pemfigus vulgaris dan pemfigus paraneoplastik, atau akantolisis pada lapisan granular pada pemfigus foliaseus.^{2,40} Selanjutnya, akan dikonfirmasi dengan studi imunokimia untuk mengetahui adanya autoantibodi kulit, baik dengan imunofluoresens direk dari kulit perilesi atau imunofluoresens indirek atau ELISA dari serum pasien.^{5,35}

Pada pemeriksaan sitologik (*Tzanck smear*) dapat ditemukan sel-sel epidermal akantolitik dalam ruang bula. Namun, pemeriksaan ini sebaiknya tidak

menggantikan pemeriksaan histopatologi dan hanya dapat digunakan sebagai alat diagnostik preliminari. Hal ini dikarenakan keratinosit akantolitik juga dapat ditemukan pada berbagai penyakit vesikobulosa akantolitik atau penyakit pustular sebagai akibat dari akantolisis sekunder.^{8,41}

2.4.3.3. Pemeriksaan Imunofluoresens pada Pemfigus

Tanda utama dari pemfigus adalah ditemukan autoantibodi imunoglobulin G terhadap permukaan sel keratinosit. Autoantibodi ini pertama ditemukan pada serum pasien dengan teknik imunofluoresens indirek dan imunofluoresens direk dari kulit pasien.^{5,36}

1) Imunofluoresens direk (DIF)

Pemeriksaan DIF merupakan pemeriksaan non-kuantitatif (positif atau negatif). Sangat penting bahwa biopsi kulit untuk pemeriksaan imunofluoresens direk dilakukan pada kulit perilesi yang tampak normal karena reaktan imun sulit untuk mendeteksi epidermis dengan bula inflamasi, di mana dapat mengarah pada hasil negatif palsu.^{5,25} Biopsi kulit dari kulit perlesi (hingga 1 cm dari lesi baru), kemudian dimasukkan ke dalam kriotub dalam tabung larutan nitrogen atau dalam salin untuk transportasi (kurang dari 36 jam) atau dengan fiksatif *Michel* untuk analisis DIF.²

Pada pemfigus, DIF mendeteksi deposisi IgG yang terikat *in vivo* pada permukaan sel keratinosit dari kulit dan membran mukosa pasien. DIF adalah tes diagnostik yang paling sensitif dan dapat dipercaya untuk semua bentuk pemfigus. Namun, terkadang, pewarnaan permukaan sel non-spesifik dapat pula tampak pada penyakit kulit lain, seperti dermatitis spongiotik, luka bakar, nekrolisis epidermal toksik, sistemik lupus eritematosus, dan liken planus. Jika DIF negatif, diagnosis pemfigus sebaiknya dipertanyakan.^{5,35}

Deposisi IgG tampak pada hampir 100% pasien dengan pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus aktif, di mana terdapat ikatan IgG dengan permukaan sel dari keratinosit pada kulit perilesi.⁵ Pewarnaan permukaan sel epitel untuk deposisi

IgG *in vivo* biasanya berbentuk granular pada DIF dan halus pada IIF.² Deposisi IgM biasanya tidak ditemukan. Deposisi IgA dapat terlihat. Deposisi komplemen (C3) biasanya tidak diobservasi karena subkelas dominan dari IgG adalah IgG4, di mana tidak memfiksasi komplemen. Pola pewarnaan pada pemfigus paraneoplastik ditemukan deposisi IgG dan C3 pada permukaan sel epidermal dan di sepanjang *basement membrane zone* (BMZ). Pada pemfigus IgA, deposisi IgA (bukan IgG) terdeteksi pada permukaan sel keratinosit.⁸ Pada laboratorium khusus, rambut yang dicabut dapat digunakan untuk DIF untuk diagnosis pemfigus.^{2,35}

Pada beberapa kasus pemfigus eritematosus, IgG dan C3 terdeposisi pada *basement membrane zone* (BMZ) dari kulit wajah eritematosus dan didapatkan juga IgG pada permukaan sel epidermis. Hal ini menunjukkan hasil *lupus band test* positif. Hasil positif dari *lupus band test* adalah akibat pemisahan yang diinduksi UV dari Dsg1 dengan akumulasi pada membran basal.^{5,35}

2) Imunofluoresens indirek (IIF)

Pada pemfigus, IIF mendeteksi autoantibodi IgG sirkulasi terhadap permukaan sel epitel dalam serum pasien. Untuk mengoptimalkan sensitivitas, terdapat beberapa substrat yang direkomendasikan berdasarkan autoantibodi tertentu. Sebagian besar pasien pemfigus memiliki *anti-epithelial cell surface* IgG sirkulasi yang dapat dideteksi dengan IIF, kecuali pada beberapa pasien dengan pemfigus yang masih terlokalisasi awal atau yang sudah remisi.⁸

Imunofluoresens indirek dilakukan dengan menginkubasi dilusi serial serum pasien dengan substrat epitel. Hal ini dilaporkan sebagai titer semikuantitatif (mengindikasikan dilusi akhir, di mana serum menunjukkan pola perwarnaan permukaan sel positif). Pemeriksaan ini banyak direkomendasikan oleh laboratorium nasional dan dapat tetap positif selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah lesi kulit mengalami penyembuhan. Hal ini membuat pemeriksaan ini menjadi pemeriksaan diagnostik yang baik jika pasien datang tanpa lesi kulit aktif, misalnya akibat terapi empiris dengan prednison.

Tergantung pada substrat yang digunakan untuk IIF, lebih dari 80% pasien dengan pemfigus memiliki IgG anti-permukaan sel epitel. Substrat yang digunakan untuk mendeteksi antibodi pemfigus berikatan dengan IIF dan mempengaruhi sensitivitas tes.^{5,25,35} Substrat yang direkomendasikan untuk pemeriksaan IIF pada pemfigus dan pemfigoid bulosa dapat dilihat pada Tabel 5.⁸

Tabel 5. Rekomendasi substrat untuk IIF pada pemfigus dan pemfigoid bulosa⁸

Tipe pemfigus	Substrat yang direkomendasikan (autoantibodi)
Pemfigus vulgaris	Esofagus monyet (anti-Dsg3)
Pemfigus foliaseus	Kulit manusia atau esofagus marmut (anti-Dsg1)
Pemfigus paraneoplastik	Esofagus monyet dan marmut (anti-Dsg1, anti-Dsg3) Kandung kemih tikus (anti-plakin)
Pemfigoid bulosa	Kulit manusia, <i>salt-split</i>
Dermatitis bulosa IgA linear	
<i>Mucous membrane (cicatricial) pemphigoid</i>	Kulit manusia, <i>salt-split</i> ; mukosa oral normal, mukosa genital normal, atau konjungtiva normal

Saat ini direkomendasikan menggunakan kombinasi esofagus monyet dan substrat kulit manusia normal untuk skrining IIF dalam pemfigus. Penggunaan dari 2 substrat ini meningkatkan sensitivitas diagnostik dan juga membantu memonitor penyakit dibandingkan dengan penggunaan hanya satu substrat.^{5,42} Pola pewarnaan yang tampak dapat halus dan retikular, disebut dengan “*chicken wire*”, “*honeycomb*”, atau “*fishnet-like*”.² Sebagai tambahan, IIF dapat membantu membedakan antara pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus. Umumnya, esofagus monyet lebih sensitif untuk mendeteksi antibodi pemfigus vulgaris, dan esofagus marmut atau kulit manusia normal adalah substrat yang lebih superior untuk mendeteksi antibodi pemfigus foliaseus. Epitel kandung kemih tikus dipertimbangkan sebagai substrat diagnostik IIF yang paling sesuai untuk mendeteksi autoantibodi pada pasien pemfigus paraneoplastik. Sensitivitas IIF adalah 75-86%, sedangkan spesifisitas IIF adalah 83-98%.^{5,24} Pasien dengan lesi yang terlokalisasi dan dalam remisi biasanya memiliki hasil negatif pada pemeriksaan IIF. Untuk pasien yang demikian, dilakukan pemeriksaan ELISA yang memiliki sensitivitas lebih tinggi.^{5,25}

Pasien dengan pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus biasanya memiliki temuan DIF dan IIF yang serupa, di mana didapatkan IgG pada permukaan sel dari sel epidermis walaupun keduanya memiliki profil autoantigen yang berbeda. Maka dari itu, sulit untuk membedakan antara 2 penyakit ini hanya dari pola imunofluoresens. Terdapat hubungan positif antara titer dari antibodi sirkulasi anti-permukaan sel dan aktivitas penyakit pada pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus. Pada pasien dengan remisi biasanya menunjukkan remisi serologis dengan temuan DIF dan IIF negatif.^{5,25}

2.4.3.4. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) pada Pemfigus*

ELISA makin banyak digunakan untuk mendeteksi autoantibodi spesifik antigen untuk diagnosis pemfigus.⁸ Deteksi autoantibodi IgG positif pada lebih dari 90% kasus.² Untuk mendiagnosis pemfigus, ELISA spesifik antigen memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan imunofluoresens, dan titer ELISA lebih berkaitan dengan aktivitas penyakit daripada imunofluoresens indirek. ELISA juga lebih mudah dilakukan dan lebih tidak subjektif daripada imunofluoresens sehingga pemeriksaan ELISA lebih banyak dipilih daripada imunofluoresens indirek untuk diagnosis pemfigus.^{5,25} Autoantibodi IgG spesifik antigen pada penyakit bulosa autoimun yang dapat dideteksi dengan ELISA dapat dilihat pada Tabel 6.⁸

Tabel 6. ELISA untuk mendeteksi autoantibodi IgG spesifik antigen pada penyakit bulosa autoimun⁸

Autoantigen target	Penyakit bulosa autoimun					
	PV	PF	PNP	BP	MMP	EBA
Dsg1	+	+	+			
Dsg3	+		+			
BP180				+	+	
BP230			+	+	+	
Laminin 332					+	
Kolagen tipe 7					+	+
Envoplakin			+			
Periplakin			+			

Keterangan: BP, pemfigoid bulosa; EBA, epidermolisis bulosa akuisita; MMP: *mucous membrane pemphigoid*; PF, pemfigus foliaceus; PNP, pemfigus paraneoplastik; PV, pemfigus vulgaris

ELISA menggunakan desmoglein 1 dan 3, yang diinkubasikan dengan serum pasien dan reagen IgG *anti-human* sehingga antibodi terhadap Dsg1 dan Dsg3 dapat terdeteksi. Dibandingkan dengan imunofluoresens indirek, ELISA dapat membantu membedakan antara pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus karena profil autoantibodi yang berbeda pada kedua penyakit ini. Pada sebagian besar kasus, ELISA bernilai positif untuk desmoglein 3 (tetapi bukan desmoglein 1) pada pemfigus vulgaris tipe mukosa, dan bernilai positif untuk desmoglein 3 dan 1 pada pemfigus vulgaris tipe mukokutan. ELISA bernilai positif hanya untuk desmoglein 1 dan negatif untuk desmoglein 3 pada pemfigus foliaceus. Pemfigus vulgaris jarang berkembang menjadi pemfigus foliaceus, begitu pula sebaliknya. Hanya sedikit sekali pasien yang memiliki autoantibodi terhadap desmoglein 3 sehingga diagnosis sebaiknya ditegakkan berdasarkan korelasi klinis dan serologis.^{5,25}

Selain itu, skor ELISA juga menunjukkan fluktuasi paralel dengan aktivitas penyakit dan dapat bermanfaat dalam memonitor aktivitas penyakit, jadwal untuk menurunkan kortikosteroid, dan kemungkinan terjadinya kekambuhan atau relaps sebelum timbul presentasi klinis. Saat ini, teknik pemeriksaan yang lebih baru, yaitu *chemiluminescent enzyme immunoassay* (CLEIA) dikembangkan dan merupakan teknik yang lebih sensitif dan lebih cepat untuk mendeteksi autoantibodi IgG pada pasien dengan pemfigus.⁸

Pada beberapa pasien (contoh, dengan pemfigoid bulosa) menunjukkan kadar rendah autoantibodi anti-desmoglein 3, di mana dapat dideteksi dengan ELISA karena sensitivitas ELISA tinggi. Maka dari itu, hasil *indeterminate* dapat merupakan positif sejati atau positif palsu. Positif palsu karena adanya autoantibodi non-patogenik setelah kerusakan epidermis. Pemeriksaan ELISA pada pasien dengan remisi klinis (biasanya dalam pengobatan kortikosteroid) menunjukkan hasil positif walaupun nilai titernya menurun. Namun, dalam menentukan terapi, indikator utama adalah aktivitas penyakit (klinis), bukan hasil ELISA ataupun imunofluoresens.^{5,25}

2.4.3.5. Immunoblot dan Immunopresipitasi

Imunoblot dan imunopresipitasi mendeteksi antigen target sebagai pita protein dengan berat molekul tertentu yang dipisahkan dengan elektroforesis. Imunoblot membutuhkan denaturasi substrat protein, tetapi imunopresipitasi tidak membutuhkan denaturasi substrat protein. Maka dari itu, imunopresipitasi lebih superior dibandingkan imunoblot dalam mendeteksi antibodi yang bereaksi dengan epitop pada struktur 3 dimensi (*conformational epitope*), sedangkan imunoblot mendeteksi antibodi yang bereaksi dengan epitop setelah denaturasi protein (*linear epitope*). Namun, imunoblot lebih mudah untuk dilakukan karena imunopresipitasi membutuhkan radioisotop untuk memberikan label pada substrat protein.^{2,8,25}

Imunoblot dan imunopresipitasi dengan ekstrak keratinosit akan menunjukkan autoantibodi IgG/IgA serum terhadap:^{2,8}

- Envoplakin (210 kDa) dan periplakin (190 kDa)
- Desmoglein 3 (130 kDa), desmoglein 1 (160 kDa), desmoglein, desmoplakin I dan II, BP180/BPAG2, BP230/BPAG1, plektin (500 kDa), dan *alpha-2-macroglobulin-like-1* (A2ML-1, 170 kDa)
- Antibodi IgG terhadap envoplakin dan periplakin dan/atau A2ML mengkonfirmasi diagnosis klinis dari pemfigus paraneoplastik (PNP) atau *paraneoplastic autoimmune syndrome* (PAMS). IgG terhadap desmoplakin I dan II, BP230/BPAG1, dan plektin dapat pula ditemukan pada bentuk lain dari pemfigus
- Mengkombinasikan 2 dari 3 pemeriksaan serologi (IIF pada kandung kemih tikus, imunoblot dan imunopresipitasi) cukup untuk menegakkan diagnosis PNP/PAMS (sensitivitas hampir 100%)

2.4.3.6. Mikroskop Elektron

Studi ultrastruktur dari bula pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus berpusat pada penampilan desmosom, karena desmosom adalah taut adesi antar sel

yang utama pada epitel skuamosa. Hampir semua studi mengkonfirmasi bahwa ketika terjadi akantolisis, desmosom mengalami destruksi. Namun, studi mikroskop elektron menyatakan bahwa mekanisme destruksi desmosom bervariasi. Beberapa studi menyatakan bahwa kejadian patologik pertama pada pemfigus adalah perluasan interselular dari membran sel interdesmosomal, dengan taut desmosom intak. Studi lain menunjukkan bahwa pemisahan desmosom terjadi tanpa retraksi tonofilamen keratin. Hal ini menunjukkan bahwa autoantibodi pemfigus secara langsung mengganggu desmosom trans-adesif, dan retraksi keratin terjadi sekunder terhadap hilangnya adesi interselular. *Half-desmosome* tanpa kolaps tonofilamen juga dapat terjadi.⁵

Studi lain menyatakan bahwa retraksi keratin adalah kejadian patogenik primer pada pemfigus, dipicu oleh pensinyalan selular setelah ikatan autoantibodi pemfigus vulgaris. Temuan mikroskop elektron dapat berbeda bergantung pada lokasi yang dianalisa. Pada bula baru, terdapat *half-desmosome* tanpa retraksi keratin. Pada lesi lama, terjadi retraksi keratin dari *half-desmosome*. Pada kulit tanpa bula spongiotik, terjadi perluasan interselular dengan taut desmosomal intak. Pemetaan mikroskop elektron berskala besar (*nanotomy*) mengidentifikasi adanya *half-desmosome* dan desmosom dengan ukuran lebih kecil pada pasien pemfigus. Mikroskop resolusi super mengindikasikan bahwa desmosom berukuran lebih kecil pada pasien pemfigus vulgaris. Saat ini, studi mikroskop elektron tidak lagi menjadi bagian dalam diagnostik klinis untuk pemfigus.⁵

2.4.3.7. Pemeriksaan Penunjang Lain

Pada pemfigus, pemeriksaan penunjang lain dapat dilakukan sebelum pemberian kortikosteroid atau terapi imunosupresif lain. Pemeriksaan penunjang lain yang dilakukan, antara lain:^{2,33,35}

1) Pemeriksaan penunjang rutin:^{2,33,35}

- Darah lengkap

- Kreatinin
 - Elektrolit darah
 - Transaminase, gamma GT, alkaline fosfatase
 - Protein serum total, albumin
 - Glukosa puasa serum
 - Hepatitis B, C, dan HIV
 - Foto thorax
- 2) Pemeriksaan penunjang lain sesuai indikasi (opsional):^{2,33,35}
- Defisiensi IgA serum harus disingkirkan sebelum pemberian terapi IVIG
 - Analisis aktivitas tiopurin metiltransferase direkomendasikan sebelum pemberian azatioprin
 - USG abdomen (opsional)
 - Kuantiferon atau tes *putified protein derivative* (PPD) direkomendasikan untuk kasus dengan resiko tinggi TB
 - Aktivitas serum G6PD, bilirubin, retikulosit jika dipertimbangkan pemberian dapson
 - B-HCG untuk menyingkirkan kehamilan
 - Osteodensitometri direkomendasikan sebelum terapi glukokortikoid
 - Pemeriksaan okular (glaucoma, katarak) direkomendasikan

2.4.4. Diagnosis Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris (PV) merupakan penyakit autoimun berpotensi mengancam jiwa dengan manifestasi berupa lepuhan pada permukaan kulit dan membran mukosa. Pemfigus vulgaris adalah tipe pemfigus yang paling berat, terjadi akibat produksi autoantibodi IgG terhadap desmoglein 1 dan 3 sehingga menyebabkan pelepasan sel-sel epidermal yang dikenal dengan akantolisis.^{3,43,44} Pada pemfigus vulgaris, bula terbentuk pada bagian dalam dari epidermis, tepat di atas stratum basal.⁵

Pemfigus vulgaris adalah bentuk tersering dari pemfigus. Sekitar 80% kasus pemfigus merupakan pemfigus vulgaris.^{19,43} Rata-rata PV mengenai usia 40-60 tahun.^{3,34,41} PV jarang terjadi pada anak-anak, kecuali pada daerah endemis.⁵ PV tersebar di seluruh dunia dan dapat mengenai semua ras dan bangsa. Prevalensi dari PV adalah sekitar 30.000 kasus di Amerika Serikat dengan insiden 1-10 kasus baru per 1 juta orang. PV lebih banyak mengenai bangsa Ashkenazi Yahudi, India, dan Timur Tengah.³⁴ PV lebih sering mengenai wanita, dengan rasio pria:wanita adalah 1:1,5 di Israel dan Iran hingga 1:4 di Tunisia.³ Penelitian Nuraini, dkk di RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan 43 kasus pemfigus vulgaris dalam kurun 5 tahun (1997 – 2001).⁴

2.4.4.1. Gambaran Klinis Pemfigus Vulgaris

Manifestasi klinis dari pemfigus vulgaris (PV) dapat terjadi di mukosa (*mucosal-dominant type*) atau mukokutaneus (tipe mukokutaneus). Hampir semua pasien PV mengalami lesi mukosa, terutama pada mukosa oral. Lesi oral adalah manifestasi pertama pada 50-70% kasus dan terjadi pada 90% pasien PV selama perjalanan penyakitnya. Lesi pada mukosa oral ditandai dengan bula yang jarang intak dan mudah pecah dan erosi yang nyeri. Lesi oral sering mengenai mukosa bukal dan palatum, bibir, lidah, dan gusi. Erosi multipel, dengan ukuran yang bervariasi, dan bentuk iregular. Lesi dapat meluas ke perifer dan reepiteliasinya tertunda. Lesi juga dapat meluas ke batas *vermilion* dari bibir, membentuk krusta hemoragik dan fisura. Lesi oral membuat pasien menjadi sulit makan sehingga mempengaruhi keadaan umum dan status nutrisi pasien. Membran mukosa lain yang juga dapat terkena adalah konjungtiva, mukosa nasal, faring, laring, esofagus, uretra, vagina, penis, dan anus. Lesi oral dapat bertahan hingga beberapa bulan sebelum lesi meluas mengenai kulit dan membran mukosa lainnya.^{3,19,33,41,45} Gambaran klinis lesi oral pada pemfigus vulgaris dapat dilihat pada Gambar 36.⁸



Gambar 36. Lesi oral pada pemfigus vulgaris (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

Lesi PV pada kulit dapat terjadi bersamaan dengan lesi mukosa atau terjadi setelah beberapa minggu atau bulan. Lesi pada kulit dapat timbul secara lokalisata atau generalisata. Lesi kulit paling sering mengenai kulit kepala, wajah, leher, batang tubuh (trunkus), ketiak, inguinal, dan lokasi yang mudah terkena gesekan mekanik. Lesi PV dapat pula mengenai kuku pada 47% kasus. Telapak tangan dan telapak kaki biasanya tidak terkena.^{3,19,33,41} Lesi PV pada kulit dapat berupa bula berdinding kendor, erosi dan krusta, dan sebagian besar area menjadi kehilangan lapisan epidermis. Sebagian besar pasien mengalami bula berdinding kendor, berisi cairan jernih, dengan dasar kulit yang eritem. PV juga ditandai dengan adanya *Nikolsky sign*, di mana erosi atau bula dapat timbul pada kulit normal dengan menggosok tepi lesi atau bula yang telah ada sebelumnya. Terdapat pula *Asboe-Hansen sign*, di mana dengan penekanan langsung pada bagian tengah dari bula akan terjadi perluasan lateral dari bula. Proses penyembuhan mukosa dan kulit diikuti dengan adanya hiperpigmentasi paska inflamasi, tetapi tidak didapatkan skar.^{19,32,33} Gambaran klinis lesi kulit pada pemfigus vulgaris dapat dilihat pada Gambar 37.⁵



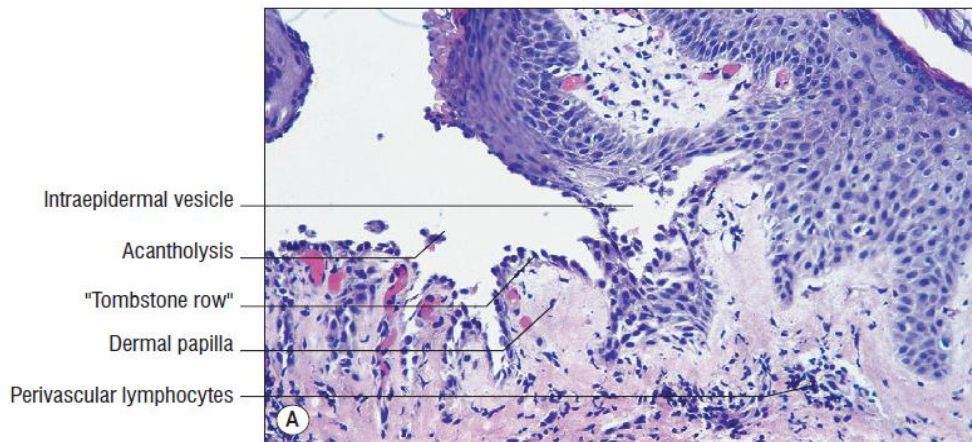
Gambar 37. Lesi kulit pada pemfigus vulgaris (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5)

2.4.4.2. Histopatologi Pemfigus Vulgaris

Karena bula pada pemfigus vulgaris mudah pecah, jika tidak memungkinkan, biopsi dapat dilakukan pada area di tepi lesi sehingga atap dari bula masih melekat pada kulit yang berdekatan dan tidak terlepas selama proses histopatologi. Jaringan biopsi sebaiknya difiksasi dalam formalin 10% (*buffered formalin* lebih disukai).³

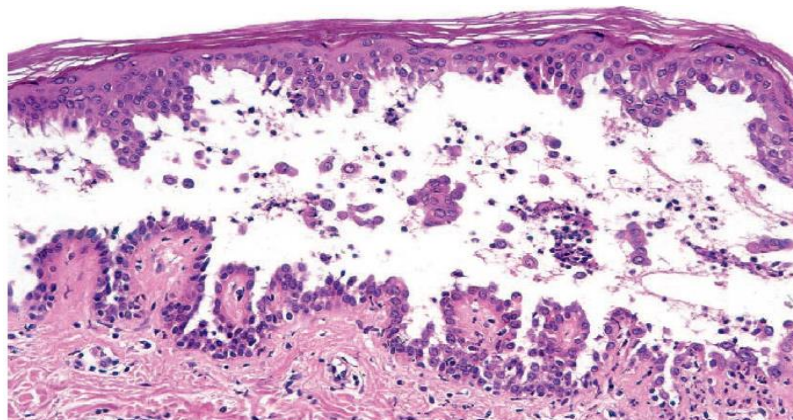
Karakteristik temuan histopatologi pada PV adalah bula suprabasal dengan akantolisis. Tepat di atas lapisan sel basal, sel epidermis kehilangan hubungan antar sel yang normal dan terbentuk bula. Beberapa keratinosit berbentuk bulat (akantolitik) dapat ditemukan pada rongga bula. Sel basal tetap melekat pada membran basal, tetapi dapat kehilangan kontak dengan sekitarnya sehingga tampak seperti “*row of tombstones*”, yang juga menunjukkan prognosis yang buruk dari penyakit ini. “*Row of tombstones*” melekat pada papila dermis (menyerupai villi gastrointestinal) dan terjadi karena PV mempengaruhi desmosom, tetapi tidak

mempengaruhi hemidesmosom. Tampak pula edema dan hilangnya jembatan interselular. Biasanya, epidermis atas (1 atau 2 lapisan sel di atas sel basal) tetap intak, di mana sel-sel tersebut tetap mempertahankan adesi antar sel. Pada PV, terdapat keterlibatan folikular.^{5,21,42} Gambaran histopatologi pemfigus vulgaris dapat dilihat pada Gambar 38.⁴²



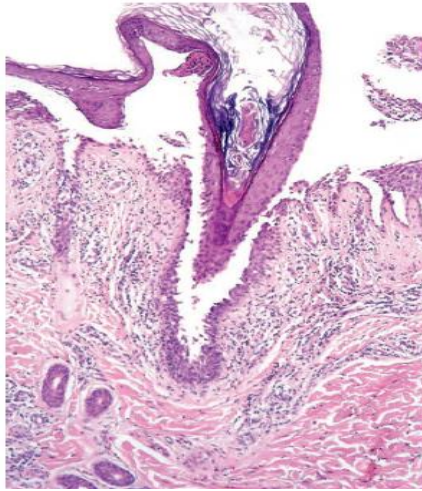
Gambar 38. Histopatologi pemfigus vulgaris (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 42)

Akantolisis terjadi karena adanya kerusakan jembatan interselular. Sel akantolitik berbentuk bulat dan memiliki sitoplasma eosinofilik, nukleus piknotik, dan halo perinuklear. Lesi awal PV menunjukkan celah suprabasal yang terkadang mengandung sel akantolitik. Bula yang mengandung kumpulan sel akantolitik dapat dilihat pada Gambar 39.¹⁹



Gambar 39. Pemfigus vulgaris: terdapat sel akantolisis dan neutrofil di dalam ruang bula. Papila dermis menonjol ke dalam rongga sebagai villi (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19).

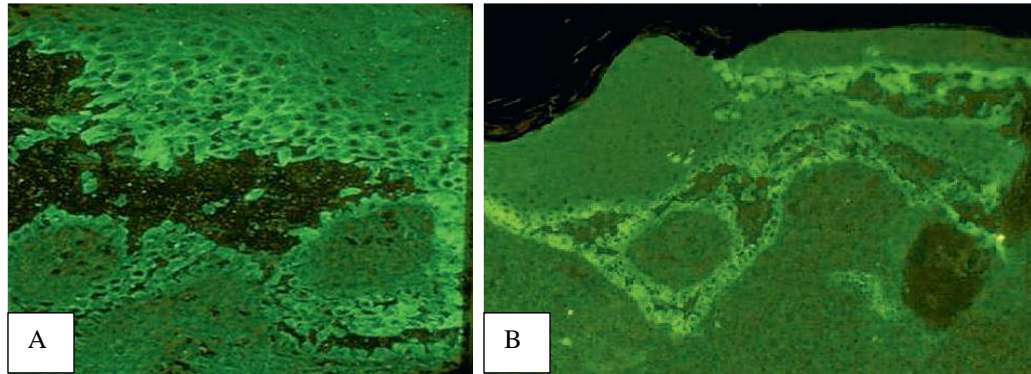
Bentuk papila dermis biasanya normal dengan papila yang menonjol ke dalam rongga bula. Terkadang dapat ditemukan spongiosis yang eosinofilik, terutama ada lesi awal. Rongga bula biasanya mengandung sel-sel inflamatori (eosinofil) dan pada dermis didapatkan infiltrat sel inflamatori kronik dengan banyak eosinofil walaupun terkadang tidak ditemukan. Lesi pada membran mukosa memiliki gambaran histopatologi yang serupa. Proses akantolisis umumnya melibatkan epitel adneksa, di mana dapat digunakan sebagai salah satu ciri diagnostik pada lesi dengan sedikit atap bula (Gambar 40).¹⁹



Gambar 40. Pemfigus vulgaris: keterlibatan folikular (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

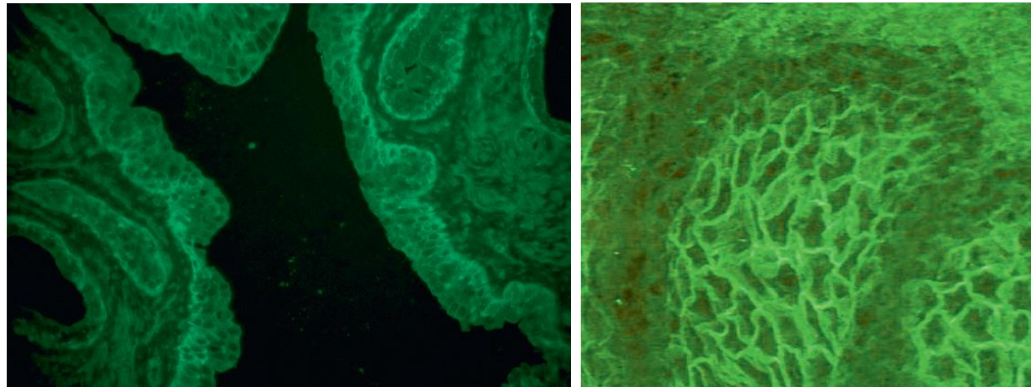
2.4.4.3. Immunopatologi pada Pemfigus Vulgaris

Pada pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF) pada lesi kulit atau mukosa, ditemukan IgG4 dan IgG1 dengan atau tanpa C3 pada permukaan keratinosit pada pertengahan ke bawah atau seluruh epidermis, tampak sebagai “*net-like*” atau pola retikular atau “*chicken wire*”, di mana terjadi ikatan antara autoantibodi IgG dan desmoglein.^{6,21} Gambar pemeriksaan DIF pada pemfigus vulgaris dapat dilihat pada Gambar 41.²¹



Gambar 41. Immunofluoresens direk pada pemfigus vulgaris. A. PV kutaneus, B. PV mukosa (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 21)

Pada pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) menggunakan substrat dari kulit manusia normal atau esofagus monyet, paling baik dengan esofagus monyet. Pada IIF tampak IgG antiepitelial sirkulasi dan deposisi *lace-like*.^{6,21} Gambar pemeriksaan IIF pada pemfigus vulgaris dapat dilihat pada Gambar 42.²¹



Gambar 42. Immunofluoresens indirek pada pemfigus vulgaris (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 21)

Pemeriksaan ELISA dapat dilakukan untuk mencari autoantibodi terhadap desmoglein 1 (130 k-Da) dan desmoglein 3 (160 k-Da) dalam serum.^{5,34} Desmoglein adalah antigen lain yang juga berperan pada beberapa pasien pemfigus.^{6,46}

2.4.4.4. Penyakit Terkait

Miastenia gravis dan abnormalitas timus, termasuk timoma benigna dan maligna, dan hiperplasia timus berkaitan dengan pemfigus vulgaris. Abnormalitas

timus dapat mendahului atau setelah onset pemfigus. Gangguan umum lainnya yang berkaitan pula dengan pemfigus vulgaris adalah sistemik lupus eritematosus (SLE), pemfigoid bulosa, dan pemfigus foliaceus.^{5,6,47}

2.4.5. Diagnosis Pemfigus Vegetans

Pemfigus vegetans adalah varian vegetatif jarang dari pemfigus vulgaris, pola reaktif pada kulit sebagai akibat dari gangguan autoimun dari pemfigus vulgaris.⁸ Pemfigus vegetans meliputi 1-2% dari seluruh pasien pemfigus. Pemfigus vegetans dapat mengenai semua usia, terutama pada wanita usia pertengahan, dengan rasio wanita dan pria adalah 14:3.^{6,48} Faktor presipitasi untuk pemfigus vegetans ini masih belum diketahui, kemungkinan berkaitan dengan inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE), kaptopril, dan enalapril.¹⁹

2.4.5.1. Gambaran Klinis Pemfigus Vegetans

Pemfigus vegetans ditandai dengan adanya bula berdinding kendur yang menjadi erosi dan membentuk vegetasi fungoid atau proliferasi papilomatosa, terutama pada area intertriginosa, skalp, atau wajah. Pada lesi awal lebih banyak ditemukan pustul daripada vesikel, yang kemudian berkembang menjadi plak vegetatif. Lidah menunjukkan perubahan serebriformis (*tongue cerebriform pattern*). Terdapat 2 sub tipe dari pemfigus vegetans, yaitu tipe Neumann yang berat dan tipe Hallopeau yang ringan dan jarang relaps. Tipe Hallopeau diawali dengan lesi pustular yang kemudian pecah dan perlahan-lahan berkembang menjadi erosi vegetasi, sedangkan tipe Neumann diawali dengan lesi vesikel dan bula yang mudah pecah, lalu membentuk erosi granulasi dan massa vegetasi. Keterlibatan mukosa tidak selalu terlihat.^{8,48,49,50,51} Pemfigus vegetans jarang mengenai kuku. Gambaran klinis pemfigus vegetans dapat dilihat pada Gambar 43.⁵



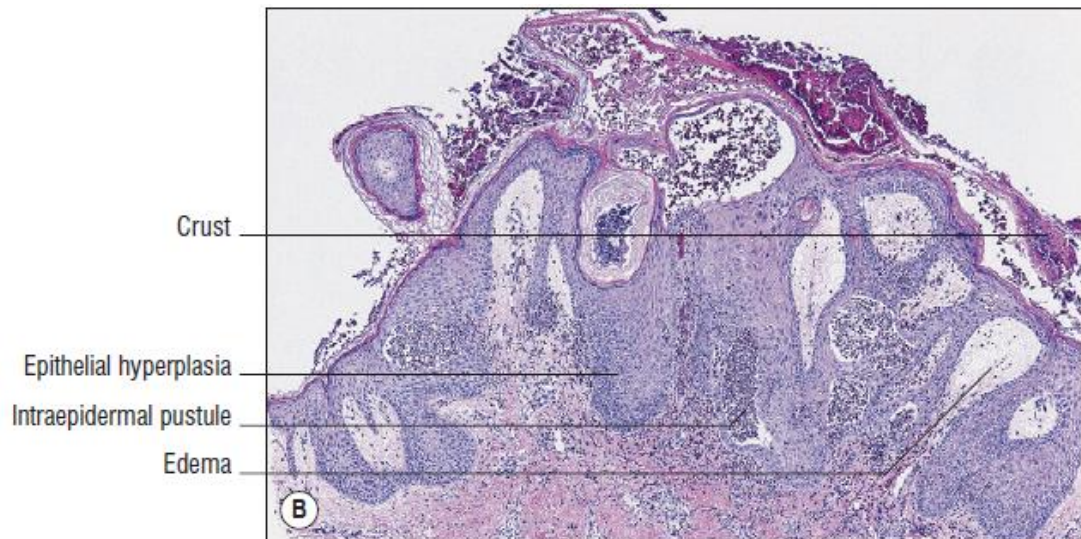
Gambar 43. Gambaran klinis pemfigus vegetans (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no.5 dan 8)

Pada pemfigus vegetans, perjalanan penyakitnya panjang, terdapat periode remisi dan rekurensi. Tipe Hallopeau bersifat jinak, sedangkan tipe Neumann sering refrakter terhadap terapi. Terkadang, respon vegetatif juga ditemukan pada lesi pemfigus vulgaris yang cenderung resisten terhadap terapi dan lesi tetap berada pada 1 lokasi untuk waktu yang lama. Salah satu komplikasi yang sering adalah terjadinya infeksi bakteri sekunder, malnutrisi, dan kakeksia. Prognosis dari pemfigus vegetans ini lebih baik. Pemfigus vegetans merupakan penyakit yang lebih ringan dengan remisi yang lebih tinggi daripada pemfigus vulgaris.^{5,48,49,50,51}

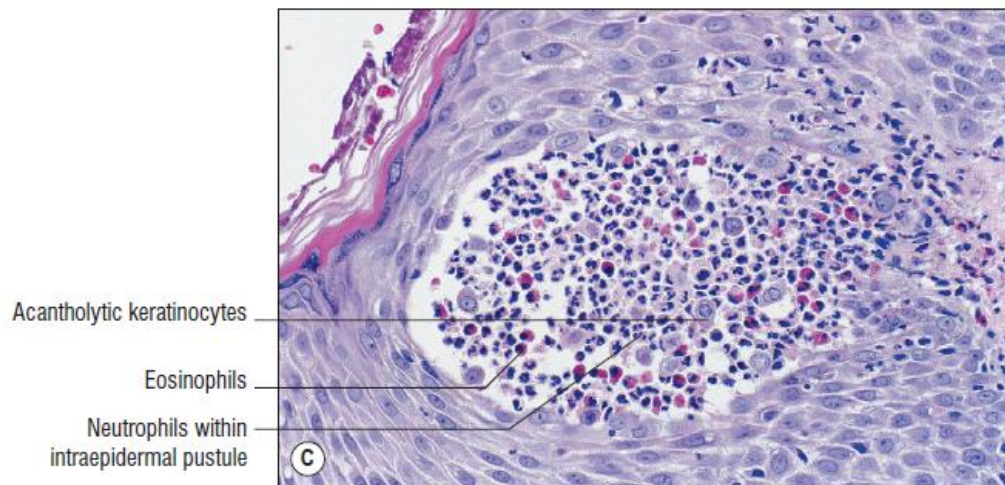
2.4.5.2. Histopatologi Pemfigus Vegetans

Walaupun merupakan varian dari pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans memiliki tanda histopatologi yang berbeda. Terdapat akantolisis suprabasal yang tidak begitu jelas dan sering tertutup dengan proliferasi epitel skuamosa yang terkadang tampak sebagai hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Proliferasi epitelial melibatkan epidermis dan epitel folikular infundibular. Terdapat pula infiltrat sel inflamatori yang mengandung sejumlah eosinofil dan mikroabses intraepidermal. Tampak spongiosis eosinofilik. Terkadang tampak kristal *Charcot-Leyden* heksagonal eosinofilik berukuran 10-40 μm di dalam mikroabses yang kaya akan

eosinofil.^{19,21} Gambaran histopatologi pemfigus vegetans dapat dilihat pada Gambar 44 dan 45.⁴²



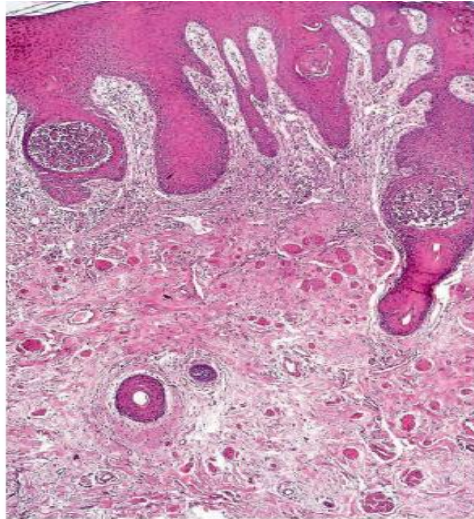
Gambar 44. Pemfigus vegetans (pembesaran kecil) (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no.42)



Gambar 45. Pemfigus vegetans (pembesaran besar) (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 42)

Pada lesi vegetasi tampak gambaran hiperkeratosis, papilomatosis, akantosis prominen dengan proliferasi *rete ridges*; akantosis paling mudah ditemukan di sekitar folikel. Gambaran histopatologi lesi awal dari tipe Hallopeau adalah spongiosis eosinofilik dan mikroabses eosinofilik, sedangkan pada tipe Neumann adalah vesikel

intraepidermal, tidak ada abses eosinofil.²¹ Gambaran histopatologi pemfigus vegetans dengan keterlibatan folikular dapat dilihat pada Gambar 46.¹⁹



Gambar 46. Pemfigus vegetans: keterlibatan folikular (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

2.4.5.3. Immunopatologi Pemfigus Vegetans

Pemeriksaan DIF dan IIF pada pemfigus vegetans sulit dibedakan dengan pemfigus vulgaris. Pemfigus vegetans merupakan varian dari pemfigus vulgaris karena kedua sub tipe ini sama-sama berkaitan dengan deposisi IgG dan C3 pada ruang interselular epidermal pada imunofluoresens direk. Pemfigus vegetans ditandai dengan adanya antibodi terhadap kaderin desmosomal, yaitu desmoglein 3 (160 k-Da). Terdapat pula antibodi terhadap desmokolin 1 dan 2, serta periplakin. Antibodi IgA terhadap Dsg3 juga terdeteksi.^{6,19,49}

2.4.5.4. Penyakit Terkait

Terdapat beberapa laporan yang menunjukkan bahwa pemfigus vegetans berkaitan dengan malignansi dan infeksi HIV.⁶

2.4.6. Diagnosis Pemfigus Foliaseus

Pemfigus foliaseus (PF) berasal dari bahasa Latin, di mana kata *folium* yang berarti “leaf” adalah bentuk superfisial dari pemfigus. Prevalensi PF universal dan terjadi secara sporadik, di mana bentuk PF yang endemis terutama di Brazil disebut dengan *fogo selvagem* atau *wild fire*. Varian PF yang lain yang terlokalisasi disebut dengan pemfigus eritematosus. Usia rata-rata terkena PF adalah 40-60 tahun dan lebih banyak mengenai wanita.^{6,10}

2.4.6.1. Gambaran Klinis Pemfigus Foliaseus

Pemfigus foliaseus adalah bentuk penyakit yang benigna dan hanya mengenai kutaneus saja. Gejalanya tidak seberat pemfigus vulgaris. Perjalanan penyakit kronik, remisi terjadi temporer. Karakteristik lesi klinis dari pemfigus foliaseus adalah erosi berkrusta, skuama dengan dasar eritematosus. Pada penyakit yang lebih terlokalisasi dan masih awal, lesi ini biasanya berbatas jelas dan tersebar sesuai dengan distribusi seboroik, yaitu wajah, skalp, dan trunkus atas. Kemudian menjalar simetris dan mengenai seluruh tubuh setelah beberapa bulan. Lesi primer berupa bula berdinding kendur dan kecil biasanya tidak ditemukan. Penyakit ini dapat tetap terlokalisasi selama bertahun-tahun, atau dapat berkembang menjadi generalisata dan menyebabkan eritroderma eksfoliatif. Yang khas adalah terdapat eritema yang menyeluruh disertai banyak skuama yang kasar, sedangkan bula yang berdinding kendur hanya sedikit, dan agak berbau.^{5,6,52} Gambaran klinis pemfigus foliaseus dapat dilihat pada Gambar 47.⁵

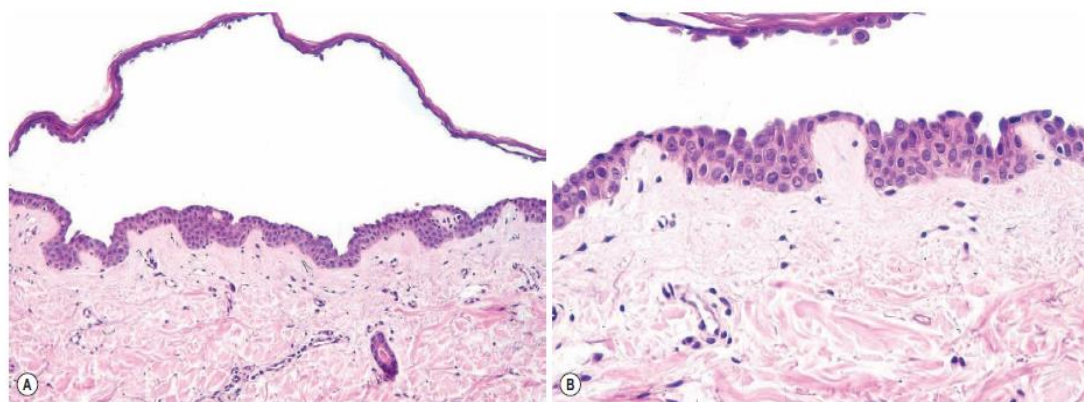


Gambar 47. Gambaran klinis pemfigus foliaseus (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 5)

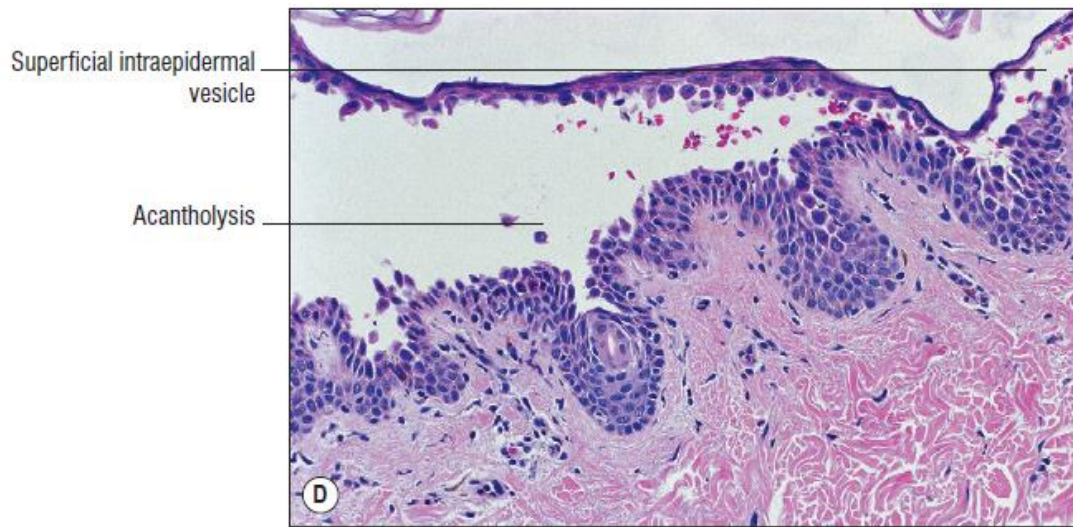
Seperti pada pemfigus vulgaris, pemfigus foliaseus juga diperberat oleh radiasi ultraviolet. Pasien dengan pemfigus foliaseus sering mengeluh nyeri dan terbakar pada lesi kulit. Sebaliknya, pasien dengan pemfigus foliaseus sangat jarang mengalami lesi pada membran mukosa.^{5,6,10}

2.4.6.2. Histopatologi Pemfigus Foliaseus

Karena bula pada pemfigus foliaseus superfisial, bula tersebut rapuh sehingga sulit untuk mendapatkan lesi yang intak untuk diagnosis. Pasien biasanya datang dengan erosi tanpa bula sehingga klinisi sering tidak mencurigai bahwa pasien menderita penyakit bulosa. Bula superfisial letak tinggi pada lapisan granular atau di bawah stratum korneum, dengan fibrin, neutrofil, dan sel-sel akantolitik tersebat; tidak ada bakteri, berbeda dengan impetigo, di mana ditemukan bakteri. Atap bula rapuh sehingga sering tidak tampak. Akantolisis sulit untuk dideteksi, namun sedikit sel-sel akantolitik dapat ditemukan pada atap atau dasar bula. Pada kasus di mana tidak ditemukan bula, inspeksi dengan teliti pada folikel rambut dapat menunjukkan adanya akantolisis fokal.^{19,21,42} Gambaran histopatologi pemfigus foliaseus dapat dilihat pada Gambar 48 dan 49.^{19,42}

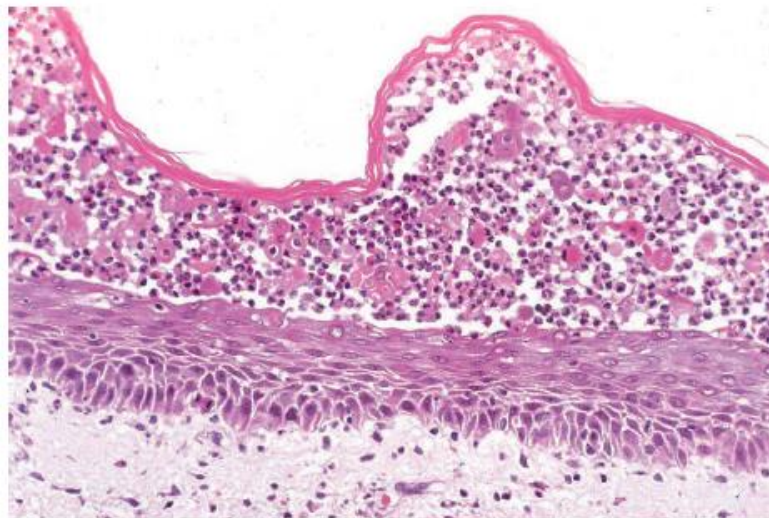


Gambar 48. Histopatologi pemfigus foliaseus. A. Bula subkorneal, B. Sel akantolitik pada atap bula (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)



Gambar 49. Histopatologi pemfigus foliaceus (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 42)

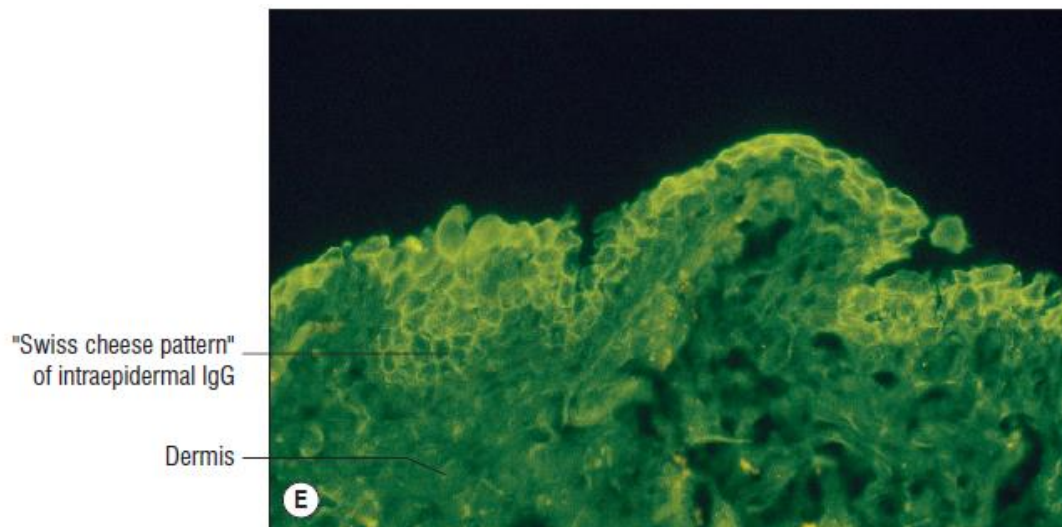
Terkadang, bula mengandung sejumlah sel-sel inflamatori akut, terutama neutrofil, seperti yang tampak pada Gambar 50, sehingga sulit dibedakan dengan gangguan pustual subkorneal, termasuk impetigo bulosa, infeksi dermatofita, kandidiasis, psoriasis pustular, dan dermatosis pustual subkorneal. Spongiosis eosinofilik juga dapat terlihat.¹⁹



Gambar 50. Pemfigus foliaceus: ruang bula mengandung banyak neutrofil (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

2.4.6.3. Immunopatologi Pemfigus Foliaseus

Serupa dengan varian pemfigus lainnya, pemfigus foliaseus merupakan penyakit yang dimediasi imunologik. Pemeriksaan pada kulit perilesi dengan teknik imunofluoresens direk (DIF) menunjukkan imunoglobulin *in vivo* (biasanya IgG) dan komplemen C3 dengan pola “*chicken wire*” atau “*Swiss cheese pattern*” pada ruang interselular dari epidermis. Banyak terdapat antigen dari selubung akar luar folikular dan matriks germinal pada pemfigus dengan keterlibatan skalp.^{10,19,21} Gambaran DIF pada pemfigus foliaseus dapat dilihat pada Gambar 51.⁴²



Gambar 51. Pemfigus foliaseus (imunofluoresens IgG) (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 42)

Pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) pada pemfigus foliaseus paling baik menggunakan substrat esofagus marmut. IIF menunjukkan bahwa serum pasien dengan pemfigus foliaseus mengandung antibodi IgG yang bereaksi dengan regio interselular dari epitelium skuamosa normal. Imunoglobulin yang paling banyak ditemukan adalah IgG4, lalu diikuti oleh IgG1. Terkadang tampak pula IgG3. Hal ini penting karena IgG3 adalah aktivator komplemen yang paling efisien. 60-70% pasien memiliki imunofluoresens indirek yang positif.^{10,19,21}

Antibodi pemfigus foliaseus berikatan dengan kaderin desmosomal 160-kD, yaitu desmoglein 1 (Dsg1). Serum dari pasien pemfigus foliaseus berikatan dengan

domain ekstraselular Dsg1, sedangkan pada pemfigus vulgaris dan pemfigus vegetans berikatan dengan domain intraselular dari Dsg1. Dibandingkan dengan pemfigus vulgaris, studi imunofluoresens dari serum pemfigus foliaseus menunjukkan epidermis superfisial yang lebih berwarna, sedangkan serum pasien dengan pemfigus vulgaris memiliki afinitas yang lebih pada epidermis bawah. Antibodi anti-Dsg1 bersifat patogenik. Akantolisis merupakan hasil dari respon selular yang dimediasi antibodi. Bula terbentuk sebagai hasil dari aktivasi protein kinase mitogen p38 oleh antibodi IgG. Terkadang ditemukan pula serum pasien yang mengandung antibodi IgG terhadap desmoglein 3 (Dsg3) dan adanya tambahan antibodi IgA terhadap Dsg1 dan Dsg3. Selain antibodi anti-Dsg1, ditemukan pula antibodi terhadap antigen1 pemfigoid bulosa (BP230) dan protein 190-kD, serta periplakin.^{19,21}

2.4.6.4. Penyakit Terkait

Pemfigus foliaseus dapat berkaitan dengan miastenia gravis dan timoma. Pada beberapa kasus pemfigus foliaseus terjadi dengan psoriasis, malignansi, dan penyakit Grave. Terdapat pula beberapa laporan kasus radiasi ultraviolet dan radioterapi menginduksi pemfigus foliaseus.⁶

2.4.7. Diagnosis Pemfigus Eritematosus

Pemfigus eritematosus (PE), dikenal pula dengan sindrom Senear-Usher, adalah bentuk terlokalisasi dari pemfigus foliaseus. PE terutama mengenai populasi usia lanjut. Pemeriksaan klinis dan imunologik dari PE menyerupai pemfigus foliaseus dan lupus eritematosus kutaneus.^{6,53}

2.4.7.1. Gambaran Klinis Pemfigus Eritematosus

Pada tahun 1962, Francis Senear dan Barney Usher mendeskripsikan 11 pasien dengan tanda overlap dari pemfigus dan lupus eritematosus (sindrom Senear-Usher). Selama beberapa dekade, terjadi perdebatan apakah pasien mengalami lupus eritematosus, pemfigus, dermatitis seboroik, atau kombinasi ketiganya. Lalu, Senear

menyimpulkan bahwa penyakit tersebut merupakan varian dari pemfigus, dan disebut dengan pemfigus eritematosus, dengan tanda klinis plak eritematosus, erosi berkrusta dengan distribusi seperti kupu-kupu (hidung/malar) dan area seboroik, lesi diskoid *lupuslike* yang hilang timbul dengan skuama “*carpet-tack*”. Pemfigus eritematosus adalah bentuk terlokalisasi dari PF dengan prognosis yang lebih baik.^{5,53} Gambaran klinis pemfigus eritematosus dapat dilihat pada Gambar 52.⁸



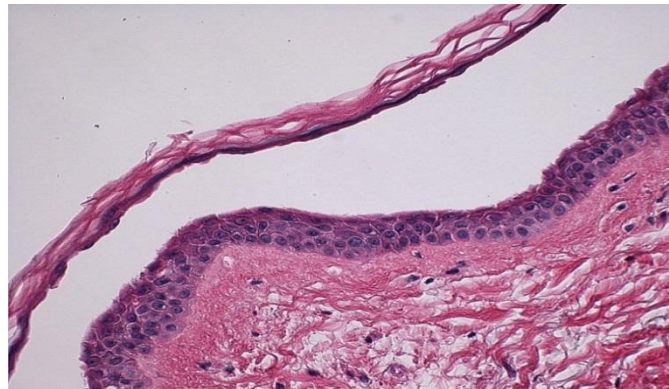
Gambar 52. Gambaran klinis pemfigus eritematosus
(Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

Pada pemfigus eritematosus, 30% memiliki tes ANA (antibodi antinuklear) positif dan 80% memiliki *lupus band test* positif. *Lupus band test* positif disebabkan karena adanya deposisi IgG dan *cleaved desmoglein 1 ectodomain* pada *basement membrane zone*, di mana terjadi setelah paparan sinar ultraviolet. Karena sebagian besar pasien dengan pemfigus eritematosus tidak mengalami gejala dan tanda sistemik dari lupus, sebagian dapat berkembang dari penyakit yang terlokalisasi menjadi pemfigus foliaseus generalisata, maka diagnosis pemfigus eritematosus adalah berdasarkan riwayat klinis daripada tanda klinis.^{5,53}

2.4.7.2. Histopatologi Pemfigus Eritematosus

Pemfigus eritematosus memiliki perubahan histologik yang serupa dengan pemfigus foliaseus dan *fogo selvagem*. Karena bula superfisial, sulit untuk mendapatkan lesi intak untuk diagnosis. Biasanya, bula terletak dalam lapisan granular atau di bawah stratum korneum (bula subkorneal) dengan sel-sel akantolitik

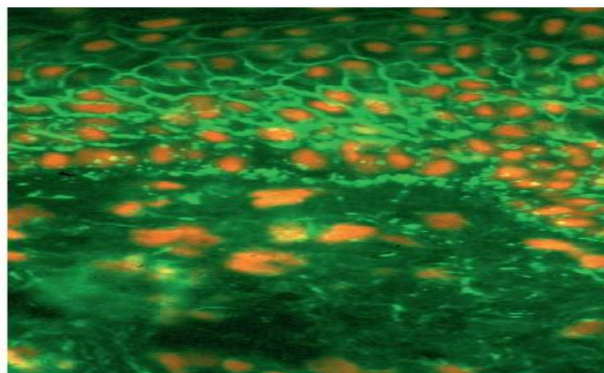
yang jarang. Seperti bentuk pemfigus superfisial lainnya, akantolisis sulit untuk dideteksi, tetapi beberapa sel akantolitik dapat ditemukan pada atap atau dasar dari bula. Bula dapat mengandung sejumlah sel inflamatori akut, terutama neutrofil, sehingga sulit dibedakan dengan gangguan pustular subkorneal.^{19,21,54} Gambaran histopatologi pemfigus eritematosus dapat dilihat pada Gambar 53.⁵⁴



Gambar 53. Pemfigus eritematosus dengan akantolisis superfisial (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 54)

2.4.7.3. Imunopatologi Pemfigus Eritematosus

Pada pemeriksaan imunofluoresens direk, pemfigus eritematosus menunjukkan adanya deposisi granular IgG dan komplemen (C3) di sepanjang *basement membrane zone* (BMZ) intraselular dan granular (*lupus band test* positif), seperti yang tampak ada Gambar 54. Antibodi pemfigus biasanya tampak pada pemeriksaan imunofluoresens indirek.^{19,53}



Gambar 54. Pemfigus eritematosus: imunofluoresens tampak IgG pada BMZ (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 53)

Antibodi anti-ds-DNA dan antibodi antinuklear (ANA) negatif, kecuali pada pasien dengan tanda sistemik lupus eritematosus. Seperti pada pemfigus foliaseus, antibodi bereaksi dengan Dsg1.¹⁹

2.4.8. Diagnosis Pemfigus Foliaseus Endemik (*Fogo Selvagem*)

Bentuk pemfigus foliaseus yang endemis terutama di Brazil (Amerika selatan) disebut dengan *fogo selvagem* (FS) atau *wild fire*. Tidak seperti pemfigus foliaseus yang umumnya mengenai usia 40-60 tahun, FS sering mengenai anak-anak, remaja, dan dewasa muda. FS dapat mengenai wanita dan pria, dengan rasio wanita lebih besar daripada pria. FS berkaitan dengan genetik dari anggota keluarga. Pada beberapa studi, telah dilaporkan bahwa *black fly* (*Simulium nigrimanum*) dapat sebagai vector yang membawa molekul yang memicu anti-Dsg1 melalui mimikri antigen atau reaktivitas silang.^{6,55}

2.4.8.1. Gambaran Klinis *Fogo Selvagem*

Gambaran klinis *fogo selvagem* menyerupai pemfigus foliaseus, rasa terbakar pada kulit, eksaserbasi penyakit oleh sinar matahari, dan lesi berkrusta yang membuat pasien tampak seperti mengalami luka bakar. Lesi kutaneus primer pada *fogo selvagem* adalah vesikel atau bula superfisial yang berisi cairan kekuningan, menyerupai lesi impetigo. Vesikel atau bula berdinding kendur sehingga mudah pecah, menjadi erosi atau erosi berkrusta. Biasanya dimulai dari kepala, leher, trunkus atas, dan area seboroik dari kulit, lalu menyebar ke distal. Mukosa oral, telapak tangan dan telapak kaki biasanya jarang terkena. Baik pada pemfigus foliaseus dan *fogo selvagem*, lesi dapat menjadi konfluen dan berkembang menjadi eritoderma eksfoliativa. Pada semua bentuk aktif *fogo selvagem*, tanda Nikolsky positif.^{5,6,55}

Gambaran klinis *fogo selvagem* terdiri dari bentuk lokalisata dan bentuk generalisata. Pada bentuk lokalisata, lesi berupa vesikel kecil yang mudah pecah, meninggalkan erosi eritematosus berkrusta pada area seboroik (wajah, skalp, trunkus atas). Pada wajah, dapat berbentuk seperti kupu-kupu. Terkadang dapat pula berupa

plakat keratotik, berkrusta dengan permukaan kecoklatan. Lesi terlokalisasi ini dapat bertahan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, dan resolusi spontan mungkin dapat terjadi. Gambaran klinis *fogo selvagem* lokalisata dapat dilihat pada Gambar 55.⁵⁵



Gambar 55. *Fogo selvagem* lokalisata (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 55)

Fogo selvagem bentuk generalisata atau disseminata dibagi menjadi 4 varian klinis, yaitu:⁵⁵

- 1) Vesikobulosa atau bulosa-eksfoliatif: onset cepat dari lesi vesikobulosa berdinding kendur, dengan erosi multipel, terkadang berisi pustular.
- 2) Ertirodermik: lesi eritematosus dan mengalami deskuamasi, dengan adanya area krusta eksudatif, erosi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan histopatologi dan imunologi.
- 3) Keratotik: bentuk resisten terhadap terapi, tampak plakat keratotik generalisata. Merupakan varian yang jarang.
- 4) Herpetiformis: selain *fogo selvagem*, bentuk ini juga dapat terjadi akibat pemfigus foliaceus dan pemfigus vulgaris. Bentuk ini ditandai dengan plakat eritematosus, urtikariaformis, dengan vesikel dan/atau pustul dalam konfigurasi zosteriformis, dan terdapat rasa gatal.

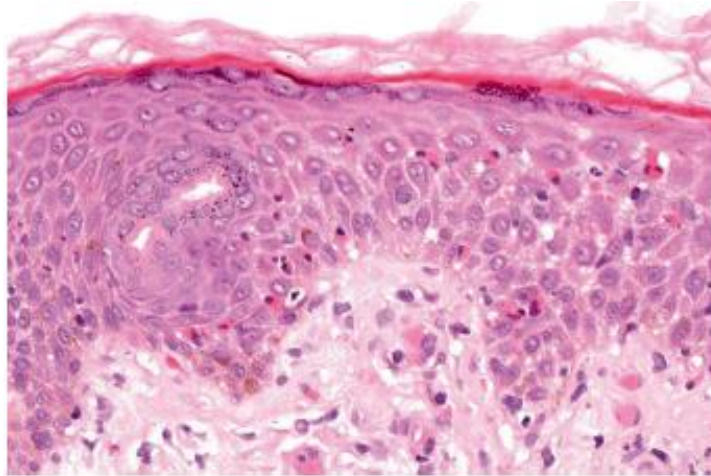
Gambaran klinis *fogo selvagem* generalisata dapat dilihat pada Gambar 56.⁵⁵



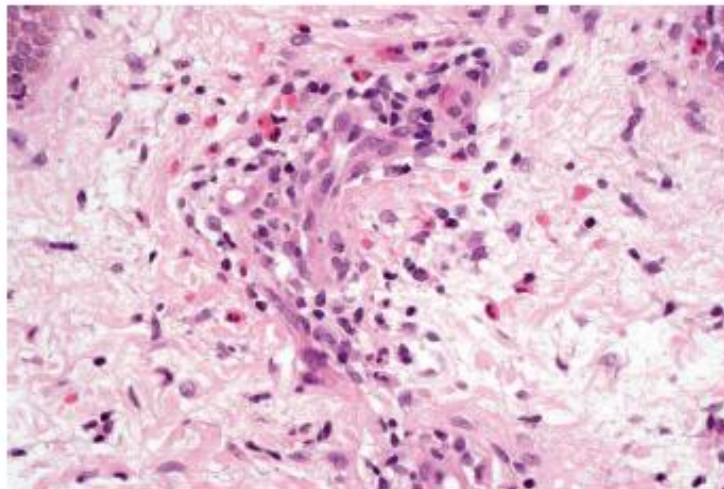
Gambar 56. *Fogo selvagem* generalisata (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 51)

2.4.8.2. Histopatologi *Fogo Selvagem*

Perubahan histologik pada *fogo selvagem* serupa dengan bentuk lain dari pemfigus superfisial (pemfigus foliaseus dan pemfigus eritematosus). Karena bula superfisial, erosi non-bulosa sering tampak pada pemeriksaan histologik. Sangat sulit untuk mendapatkan lesi intak untuk diagnosis. Celah atau bula berada dalam lapisan granular atau di bawah stratum korneum. Akantolisis biasanya sulit dilihat, tetapi beberapa sel akantolitik dapat ditemukan pada dasar bula. Atap bula biasanya sudah tidak ditemukan. Bula dapat mengandung sejumlah sel inflamatori, terutama neutrofil. Hal ini sulit dibedakan dengan infeksi atau gangguan pustular subkorneal lain. Spongiosis eosinofilik juga terkadang tampak, terutama apabila biopsi dilakukan pada lesi dini.^{19,21,42} Gambaran histopatologi *fogo selvagem* dapat dilihat pada Gambar 57 dan 58.¹⁹



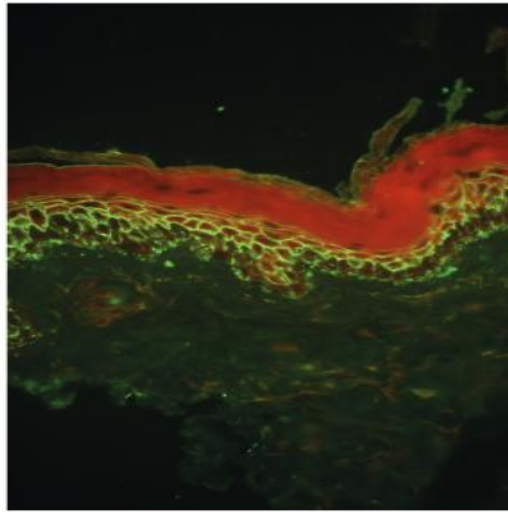
Gambar 57. Pemfigus foliaceus Brazilian: pada lesi dini, tampak spongiosis eosinofilik (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)



Gambar 58. Pemfigus foliaceus Brazilian: terdapat edema dermis superficial dan infiltrat sel inflamatori perivaskular (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

2.4.8.3. Imunopatologi *Fogo Selvagem*

Tanda imunologik dari *fogo selvagem* serupa dengan pemfigus foliaceus. Pada pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF), ditemukan deposit IgG dan/atau IgG4 dan C3 pada ruang interselular epidermis pada 100% kasus aktif, seperti yang tampak pada Gambar 59. Biopsi harus dilakukan pada kulit perilesi. Apabila DIF negatif, diagnosis perlu dipertanyakan.^{19,55}



Gambar 59. Imunofluoresens *fogo selvagem*
(Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 55)

Pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) menggunakan serum pasien untuk mendeteksi autoantibodi anti-Dsg sirkulasi. Titrasi dari IIF berkaitan dengan aktivitas penyakit dan luasnya keterlibatan kutaneus. IIF menunjukkan serum pasien dengan *fogo selvagem* mengandung antibodi IgG4 yang bereaksi dengan desmoglein 1. Antibodi IgG1 dan IgG2 titer rendah juga dapat ditemukan. Antibodi IgG1 non-patogenik ditemukan pada individu yang sehat dan pada pasien dalam tahap preklinis di area endemis. Antibodi IgG dapat menyertai antibodi IgM, di mana antibodi IgM lebih banyak ditemukan pada *fogo selvagem* daripada pada pemfigus foliaceus.^{19,55}

Secara histologik, *fogo selvagem* sulit dibedakan dengan pemfigus foliaceus non-endemis. Yang membedakan keduanya adalah pada *fogo selvagem* terdapat antibodi yang mengenali epitope ektodomain dari Dsg1. Pasien memiliki sel T memori CD4+ dalam sirkulasi dengan sitokin Th2 yang berproliferasi sebagai respon terhadap Dsg1, yang kemudian akan menstimulasi sel B untuk memproduksi autoantibodi. Hal ini penting pada inisiasi dan progresi penyakit.^{19,55}

Pada pemeriksaan ELISA, serum pasien diperiksa menggunakan rekombinan desmoglein-1 sebagai sumber antigen, di mana memiliki sensitivitas yang tinggi (lebih besar dari 90%) dan spesifisitas yang tinggi. Dapat digunakan untuk *follow up*

pasien. Tes serologi tambahan, seperti imunopresipitasi dan imunoblot juga dapat dilakukan sesuai indikasi.⁵⁵

2.4.9. Diagnosis Pemfigus Paraneoplastik

Pemfigus paraneoplastik (PNP) adalah pemfigus yang ditandai dengan adanya erosi mukosa yang terasa nyeri dan lesi kutaneus polimorfik. Insiden PNP lebih jarang daripada pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus. PNP banyak terjadi pada pasien yang lebih tua, sekitar usia 45-70 tahun.⁶ PNP berkaitan dengan neoplasma maligna dan beningna. Neoplasma yang paling sering berkaitan dengan PNP adalah limfoma Non-Hodgkin dan leukemia limfositik kronik, lalu penyakit *Castleman*, timoma maligna dan beningna, sarcoma, dan makroglobulinemia *Waldenstrom*. Limfoma Non-Hodgkin dan leukemia limfositik kronik berkaitan dengan sekitar 2/3 pasien PNP. Penyakit *Castleman* adalah gangguan limfoproliferatif yang sangat jarang, biasanya mengenai anak dan remaja.^{8,56}

2.4.9.1. Gambaran Klinis Pemfigus Paraneoplastik

Gambaran klinis pemfigus paraneoplastik yang selalu adalah stomatitis kronik atau *intractable*. Stomatitis berat adalah tanda awal yang sering muncul, dan setelah terapi, stomatitis akan tetap ada dan biasanya resisten terhadap terapi. Stomatitis ini terdiri dari erosi dan ulserasi yang mengenai semua permukaan orofaring dan dapat meluas hingga *vermilion* bibir. Sebagian besar pasien memiliki konjungtivitis pseudomembranosa berat, di mana dapat berkembang menjadi skar dan obliterasi forniks konjungtiva. Lesi nasofaring, esofagus, vagina, labia, penis, dan perianal juga dapat terlihat.^{6,8,56}

Temuan kutaneus cukup polimorfik dan berupa makula eritematosa, bula berdinding kendur, dan erosi yang menyerupai pemfigus vulgaris, bula berdinding tegang yang menyerupai pemfigoid bulosa, lesi menyerupai eritema multiforme, dan erupsi likenoid. Adanya bula dan lesi menyerupai eritema multiforme pada telapak tangan dan telapak kaki dapat membedakan pemfigus paraneoplastik dengan pemfigus

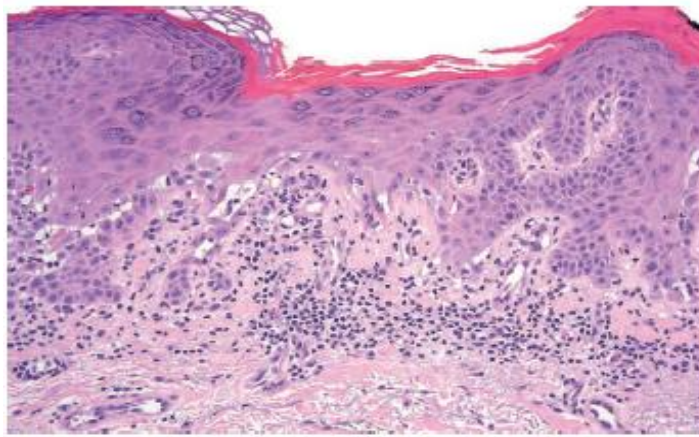
vulgaris. Pada pemfigus paraneoplastik bentuk kronis, erupsi likenoid lebih sering muncul daripada bula. Beberapa pasien dengan pemfigus paraneoplastik mengalami bronkiolitis obliterans, di mana dapat berakibat gagal nafas. Saat onset bronkiolitis obliterans, foto toraks dan CT-scan dapat normal, tetapi tes fungsi pulmonal menunjukkan adanya sedikit obstruksi jalan pernafasan yang tidak dapat dikembalikan dengan bronkodilator.^{6,8,57} Gambaran klinis pemfigus paraneoplastik dapat dilihat pada Gambar 60.⁸



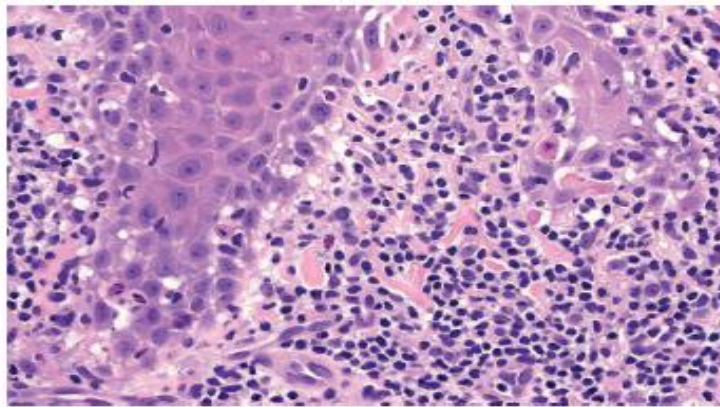
Gambar 60. Gambaran klinis pemfigus paraneoplastik (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

2.4.9.2. Histopatologi Pemfigus Paraneoplastik

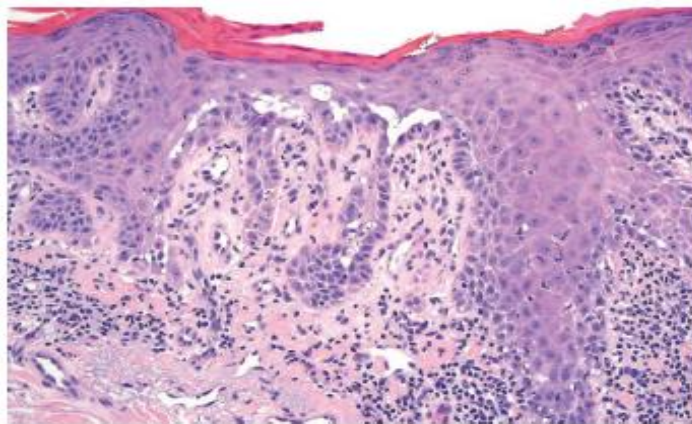
Temuan histopatologik pada pemfigus paraneoplastik sangat bervariasi, tetapi ditandai dengan akantolisis suprabasal, menyerupai pemfigus vulgaris, dengan pembentukan celah atau vesikel (terkadang melibatkan epitel adneksa), dan perubahan *interface* dengan degenerasi likuefaksi sel basal, keratinosit diskeratotik, dan eksositosis limfositik. Sering tampak spongiosis. Infiltrat sel inflamatori kronik likenoid dan perivaskular sering terlihat pada dermis superfisial. Jarang terdapat eosinofil. Terkadang terdapat inkontinensia pigmen. Perubahan seperti akantolisis juga tampak pada epitel yang melapisi bronkus dan bronkiolitis.^{19,21,42} Gambaran histopatologi pemfigus paraneoplastik dapat dilihat pada Gambar 61-63.¹⁹



Gambar 61. Pemfigus paraneoplastik: akantolisis suprabasal dan perubahan *interface* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)



Gambar 62. Pemfigus paraneoplastik: degenerasi hidrofik sel basal dan *cytolysis*. Terdapat infiltrat limfohistiositik (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19).

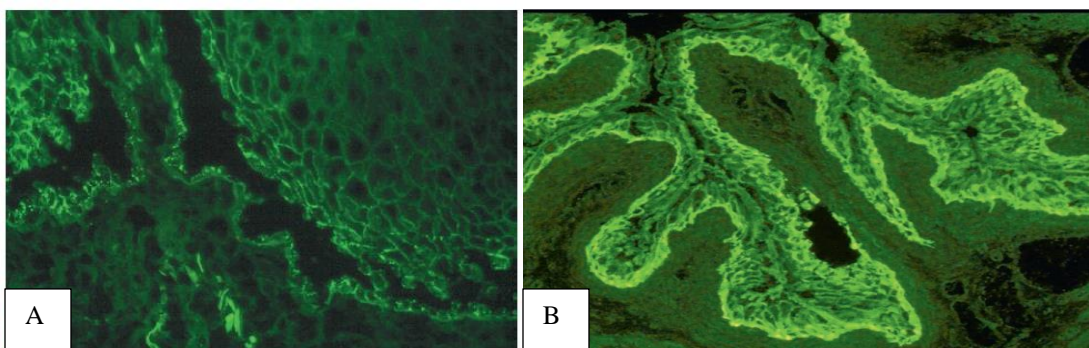


Gambar 63. Pemfigus paraneoplastik: akantolisis dengan pembentukan celah suprabasal (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

2.4.9.3. Imunopatologi Pemfigus Paraneoplastik

Pada pemfigus paraneoplastik, antibodi sirkulasi berikatan dengan anggota famili desmosomal dan hemidesmosomal, termasuk antigen 250-kD (desmoplakin I), 230-kD (antigen pemfigoid bulosa), 210-kD (envoplakin), dan 190-kD (periplakin). Adanya antibodi terhadap envoplakin dan periplakin (keduanya merupakan bagian dari amplop keratin) adalah temuan spesifik untuk pemfigus paraneoplastik. Antibodi terhadap Dsg1 dan 3 juga tampak. Antibodi anti-Dsg penting dalam inisiasi lesi, merusak membran sel, dan pembentukan autoantibodi, dapat dideteksi dengan imunopresipitasi.^{6,19}

Pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF) menunjukkan deposisi IgG pada seluruh ketebalan epidermis, sedangkan C3 hanya ditemukan pada lapisan epidermis bawah. Pada pemfigus paraneoplastik, pewarnaan interselular sering hanya fokal dan pucat. Komplemen terdapat di sepanjang regio membran basalis. Deposisi imunoglobulin pada epitel respirasi juga ditemukan. Pada pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) didapatkan antibodi sirkulasi. IIF menggunakan substrat epitel kandung kemih tikus yang memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi untuk pemfigus paraneoplastik. Selain itu dapat pula menggunakan esofagus monyet (sensitivitas 86%).^{6,19} Gambaran imunofluoresens pemfigus paraneoplastik dapat dilihat pada Gambar 64.¹⁹



Gambar 64. Imunofluoresens pemfigus paraneoplastik. A. DIF tampak IgG dengan distribusi interselular. B. IIF pada epitel kandung kemih tikus (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

Pada pemfigus paraneoplastik, selain berikatan dengan epitel skuamosa berlapis, antibodi juga berikatan dengan epitel transisional, epitel respirasi berlapis semu, mukosa intestinal, epitel tiroid, miokardium, dan otot skeletal. Epitel kandung kemih tikus sangat spesifik untuk pemfigus paraneoplastik. Serum pasien biasanya juga mengandung antibodi IgA terhadap Dsg3. Tipe pemfigus ini sering menyerupai pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus, tetapi apabila pada pasien didapatkan malignansi, klinis sebaiknya mencurigai pemfigus paraneoplastik.^{6,19}

2.4.9.4. Penyakit Terkait

Pemfigus paraneoplastik biasanya mendahului diagnosis malignansi yang mendasari. Pada 1/3 kasus, malignansi belum terdiagnosa pada saat diagnosis pemfigus paraneoplastik ditegakkan. Maka dari itu, saat diagnosis pemfigus paraneoplastik ditegakkan, pemeriksaan komprehensif untuk mencari malignansi yang mendasari wajib dilakukan. Malignansi hematologik berkaitan dengan 84% pasien pemfigus paraneoplastik. Malignansi hematologik yang paling umum dilaporkan adalah limfoma non-Hodgkin (38,6%), leukemia limfositik kronik (18,4%), penyakit *Castleman* (18,4%), dan timoma (5,5%).^{6,53}

2.4.10. Diagnosis Pemfigus Herpetiformis

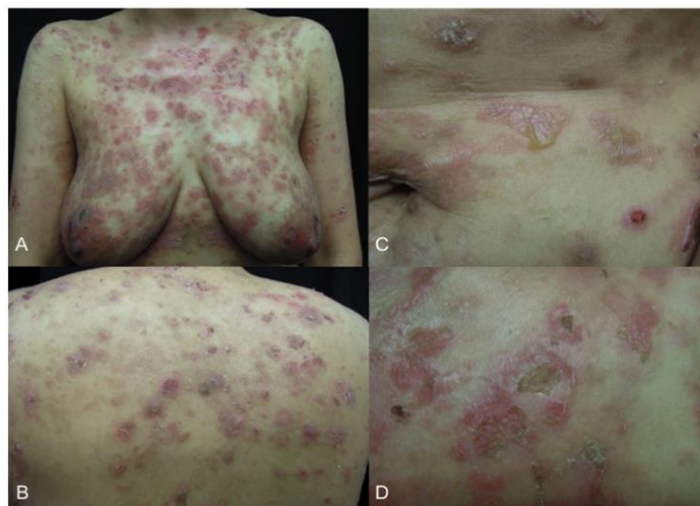
Pemfigus herpetiformis (PH) adalah pemfigus yang jarang dan merupakan bentuk pemfigus yang berbeda. PH pertama dideskripsikan pada pasien dengan gambaran klinis menyerupai dermatitis herpetiformis, tetapi secara histopatologi dan imunologik didapatkan tanda-tanda pemfigus. PH meliputi 6-7% kasus pemfigus dan dapat mengenai pria dan wanita dengan rasio sama.^{6,58}

2.4.10.1. Gambaran Klinis Pemfigus Herpetiformis

Sebagian pasien dengan pemfigus herpetiformis memiliki varian klinis dari pemfigus foliaceus dan pemfigus vulgaris. Pemfigus tipe ini ditandai dengan adanya:^{8,59}

- Plakat urtikaria eritematosus dan vesikel berdinding tegang dengan konfigurasi herpetiformis
- Spongiosis eosinofilik dan pustul subkorneal dengan akantolisis minimal atau tidak ada secara histologik
- Autoantibodi IgG terhadap permukaan sel dari keratinosit
- Antigen target adalah Dsg1 pada sebagian besar kasus dan Dsg3 pada kasus lainnta.

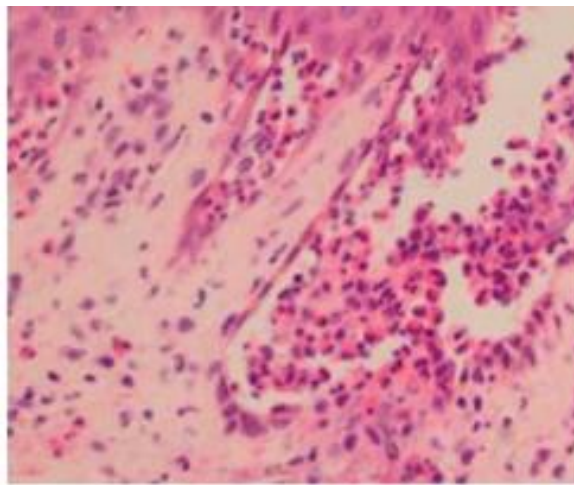
Beberapa pasien dengan pemfigus herpetiformis memiliki gejala dan tanda seperti pemfigus foliaseus dan pemfigus vulgaris selama perjalanan penyakit, dan pada beberapa pasien dapat berkembang menjadi pemfigus foliaseus atau pemfigus vulgaris. Pasien biasanya memiliki lesi eritematosus, anular, dan polisiklik dengan kumpulan pustul, vesikel dalam pola herpetiformis. Gambaran klinis pemfigus herpetiformis dapat atipikal dan menyerupai penyakit bulosa lain. Didapatkan pruritus. Biasanya tidak ada keterlibatan mukosa. Diperkirakan aktivitas autoantibodi IgG yang menyebabkan terbentuknya bula pada pemfigus herpetiformis lebih lemah daripada bentuk klasik dari pemfigus. Walaupun secara klinis lebih ringan daripada pemfigus vulgaris, perjalanan penyakit pemfigus herpetiformis lebih kronis.^{6,8,59,60} Gambaran klinis pemfigus herpetiformis dapat dilihat pada Gambar 65.¹²



Gambar 65. Gambaran klinis pemfigus herpetiformis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 12)

2.4.10.2.Histopatologi Pemfigus Herpetiformis

Temuan histopatologi bervariasi dan biasanya non-spesifik. Spongiosis eosinofilik dapat ditemukan, baik berupa campuran eosinofil dan neutrofil, atau infiltrat predominan dengan neutrofil. Vesikel dan pustul intraepidermal juga sering tampak dengan mikroabses neutrofil papilar. Akantolisis minimal atau tidak ada akantolisis. Sel-sel akantolitik biasanya dapat diidentifikasi.^{19,21,42} Gambaran histopatologi pemfigus herpetiformis dapat dilihat pada Gambar 66.¹⁶

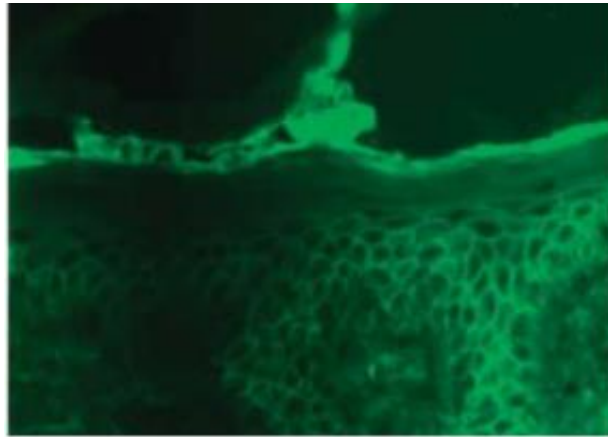


Gambar 66. Histopatologi pemfigus herpetiformis. Tampak bula suprabasal yang mengandung sel akantolitik, neutrofil, dan eosinofil. Tampak spongiosis eosinofilik (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 16).

2.4.10.3.Imunopatologi Pemfigus Herpetiformis

Pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF) menunjukkan deposisi IgG dan C3 pada epidermis dalam pola interselular. Pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) menunjukkan autoantibodi IgG sirkulasi. Pada sebagian besar pasien, Dsg1 (antigen pemfigus foliaseus) merupakan target autoantigen. Namun, pada beberapa pasien, antibodi terhadap Dsg3 (antigen pemfigus vulgaris) juga dapat ditemukan. Selain itu, pada beberapa pasien dapat pula ditemukan antibodi IgG dan IgA terhadap Dsg1 dan IgG terhadap desmoglein 3. Pada pemfigus herpetiformis juga didapatkan IL-8 kemoatraktan neutrofil sehingga gambaran histopatologi dari pemfigus

herpetiformis kaya akan neutrofil. Pada pemeriksaan imunoblot, ditemukan Dscl1, Dscl3, dan protein yang belum diketahui dengan berat molekul 178-kDa.^{6,19,61} Gambaran imunofluoresens direk pada pemfigus herpetiformis dapat dilihat pada Gambar 67.¹⁶



Gambar 67. Imunofluoresens direk dari pemfigus herpetiformis: tampak distribusi IgG dan C3 pada seluruh epidermis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 16)

2.4.10.4. Penyakit Terkait

Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara pemfigus herpetiformis dengan beberapa penyakit, seperti SLE, anemia hemolitik autoimun, psoriasis, dan beberapa malignansi (prostat, esofagus).^{6,58,59}

2.4.11. Diagnosis *Drug-induced Pemphigus*

Walaupun terdapat beberapa laporan kasus pemfigus yang terkait beberapa obat yang berbeda, penisilamin dan kaptopril adalah yang paling signifikan. Prevalensi pemfigus pada konsumsi penisilamin adalah sekitar 7%. Pemfigus foliaceus (termasuk pemfigus eritematosus) lebih umum daripada pemfigus vulgaris pada pasien yang mengkonsumsi penisilamin, dengan rasio 4:1.^{5,8}

2.4.11.1. Gambaran Klinis *Drug-induced Pemphigus*

Gambaran klinis *Drug-induced pemphigus* menyerupai gambaran klinis pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaceus. Riwayat konsumsi obat, terutama kaptopril dan penisilamin penting untuk diperoleh. Identifikasi bula berdingk kendur atau lesi erosi sebaiknya meliputi mukosa oral, mukosa vagina, dan seluruh bagian tubuh. Didapatkan pula tanda Nikolsky positif. Gambaran klinis *drug-induced pemphigus* dapat dilihat pada Gambar 68.⁶²



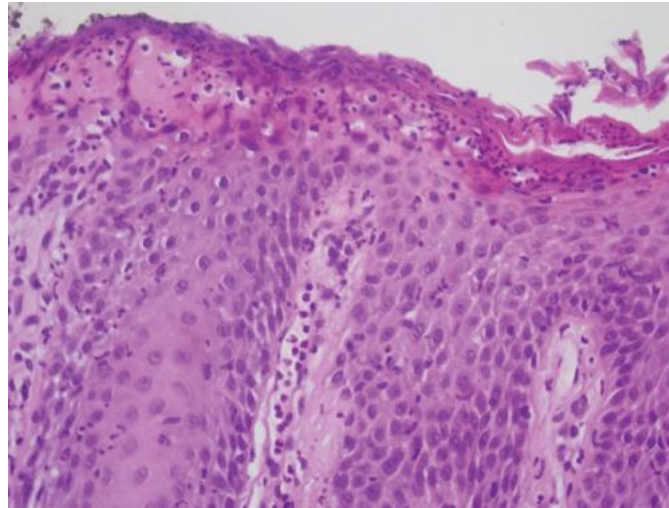
Gambar 68. Gambaran klinis *drug-induced pemphigus*
(Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 62)

Suatu laporan anekdotal menunjukkan adanya hubungan intake diet dan pemfigus, dengan hipotesis bahwa makanan yang mengandung thiol, seperti bawang putih, bawang perai, dan bawang bombai dapat memicu terjadinya pemfigus. Beberapa jenis makanan juga dapat memperberat lesi oral. Namun, adanya intervensi diet saja sepertinya tidak akan memicu terjadinya pemfigus pada sebagian besar pasien.^{5,63}

2.4.11.2. Histopatologi *Drug-induced Pemphigus*

Pemeriksaan histopatologi dari biopsi bula atau erosi menunjukkan adanya pemisahan keratinosit di atas lapisan sel basal atau lapisan granular epidermis.

Vesikel dapat terlihat mengandung keratinosit pada epidermis suprabasal. Gambaran histopatologi *drug-induced pemphigus* dapat dilihat pada Gambar 69.⁶²



Gambar 69. Histopatologi *drug-induced pemphigus* (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 62)

2.4.11.3. Imunopatologi *Drug-induced Pemphigus*

Temuan imunofluoresens direk dan indirek positif pada sebagian besar pasien. Berdasarkan temuan imunofluoresens dan imunokimia, pasien dengan *drug-induced pemphigus* menyerupai pemfigus sporadik lainnya.⁵

Pemeriksaan imunofluoresens direk positif, terdapat antibodi terhadap Dsg1 dan Dsg3. Pewarnaan antibodi ini biasanya difus pada pemfigus yang diinduksi obat. Penisilamin dan kaptopril mengandung gugus sulfhidril yang dapat berinteraksi dengan gugus sulfhidril dari desmoglein 1 dan 3 sehingga menyebabkan pemfigus dengan berikatan secara langsung dengan molekul adesi ini, atau dengan memodifikasi molekul ini sehingga menjadi lebih antigenik.^{5,62}

2.4.11.4. Penyakit Terkait

Penggunaan obat ini juga mengarah pada disregulasi respon imun yang generalisata, karena penisilamin juga menyebabkan onset dari beberapa penyakit yang dimediasi autoantibodi lainnya, yaitu miastenia gravis, sindrom *Goodpasture*,

dan vaskulitis antibodi sitoplasmik anti-neurofil. Pasien dengan *drug-induced pemphigus* mengalami remisi setelah pasien berhenti mengonsumsi obat terkait.^{5,63}

2.4.12. Diagnosis Pemfigus IgA

Pemfigus IgA adalah kelompok penyakit vesikobulosa intraepidermal autoimun yang ditandai dengan erupsi vesikobulosa, infiltrasi neutrofilik pada kulit, dan autoantibodi IgA terhadap permukaan sel keratinosit, tidak tampak IgG. Pemfigus IgA dibagi menjadi 2 sub tipe utama, yaitu tipe dermatosis pustular subkorneal (*subcorneal pustular dermatosis/SPD*) (pemfigus foliaceus IgA) dan tipe dermatosis IgA neutrofilik intraepidermal (*intraepidermal neutrophilic/IEN*) (pemfigus vulgaris IgA). Pemfigus IgA merupakan bentuk pemfigus yang jarang, biasanya mengenai dewasa muda atau orang tua dengan rata-rata usia 48 tahun, tetapi ada pula yang melaporkan pada anak-anak. Pemfigus IgA sedikit lebih banyak pada wanita.^{6,8,19}

2.4.12.1. Gambaran Klinis Pemfigus IgA

Pemfigus IgA dibagi menjadi 2 sub tipe utama, yaitu varian Pemfigus IgA dibagi menjadi 2 sub tipe utama, yaitu varian dermatosis pustular subkorneal (SPD) (pemfigus foliaceus IgA) dan varian dermatosis IgA neutrofilik intraepidermal (IEN) (pemfigus vulgaris IgA). (SPD) (pemfigus foliaceus IgA) dan varian dermatosis IgA neutrofilik intraepidermal (IEN) (pemfigus vulgaris IgA). Pasien dengan kedua tipe pemfigus IgA tersebut mengalami vesikel ber dinding kendur atau pustul pada dasar kulit yang normal atau eritematosa. Pada kedua tipe, pustul cenderung mengalami koalesen dan membentuk pola anular atau sirsinata dengan krusta pada bagian tengah lesi. Pustul dengan konfigurasi seperti bunga matahari (*sunflower-like*) adalah tanda karakteristik dari tipe IEN, seperti yang tampak pada Gambar 70.^{6,8,64}



Gambar 70. Pemfigus IgA tipe IEN. Bula berdinding kendur dan pustul dengan konfigurasi “sunflower-like” (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 64).

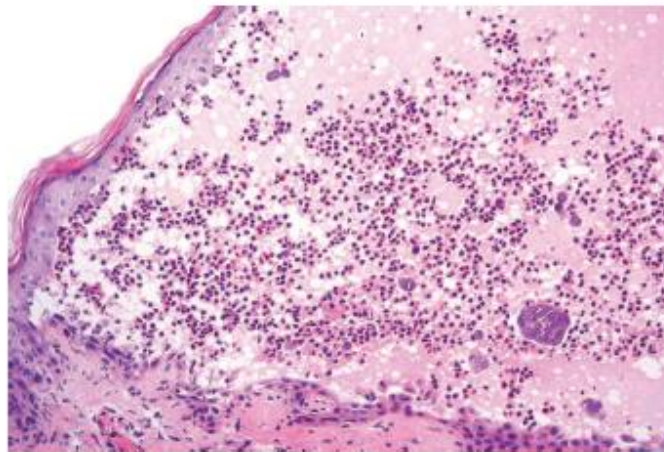
Lokasi yang paling sering terkena adalah aksila dan inguinal, tetapi lesi juga dapat mengenai trunkus dan ekstremitas proksimal. Keterlibatan membran mukosa jarang terjadi dan pruritus adalah gejala yang signifikan. Karena tipe dermatosis pustular subkorneal sulit dibedakan secara klinis dan histopatologi dengan dermatosis pustular subkorneal klasik (penyakit Sneddon-Wilkinson), evaluasi imunologik diperlukan untuk membedakan kedua penyakit ini.^{6,8,64,65} Gambaran klinis pemfigus IgA tipe SPD dapat dilihat pada Gambar 71.⁸



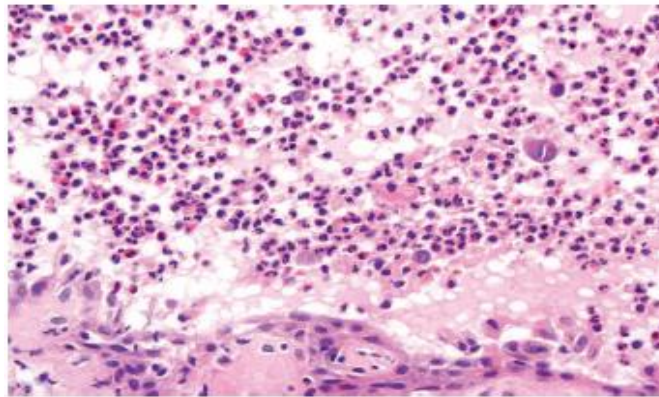
Gambar 71. Pemfigus IgA tipe SPD. A. Sejumlah pustul supefisial yang mudah ruptur di atas kulit eritematosa. B. Pustul berkoalesen untuk membentuk konfigurasi anular dengan krusta di bagian tengah (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 8)

2.4.12.2. Histopatologi Pemfigus IgA

Secara histopatologi, pada tipe dermatosis pustular subkorneal (SPD), vesikel biasanya ditemukan pada lokasi subkorneal, berkaitan dengan infiltrat neutrofil. Neutrofil “*attracted*” dan ditemukan di dalam bula, tidak banyak di luar bula. Adanya IgA berhubungan dengan respon neutrofil karena IgA berkaitan dengan kemotaksis neutrofil. Pada tipe neutrofilik intraepidermal (IEN), pustul dapat terdistribusi di sepanjang lapisan epidermis dan dapat melibatkan folikel rambut. Sel akantolitik biasanya tampak. Sel diskeratotik prominen. Pada tipe IEN, terkadang ditemukan eosinofil yang cukup signifikan. Terdapat pula mikroabses papilari dermal neutrofil, terkadang disertai dengan spongiosis neutrofil. Infiltrat perivaskular dari neutrofil, limfosit, and histiosit mengelilingi pleksus vaskular superfisial dan kadang terdapat eosinofil.^{19,21,65} Gambaran histopatologi pemfigus IgA dapat dilihat pada Gambar 72 dan 73.¹⁹



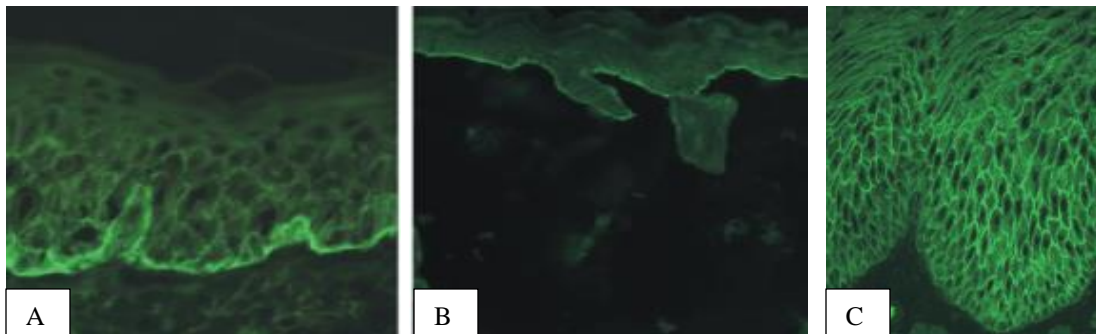
Gambar 72. Histopatologi pemfigus IgA: biopsi dari tepi bula. Infiltrat sel inflamatori dan akatolisis fokal (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)



Gambar 73. Histopatologi pemfigus IgA: ruang bula terdiri dari neutrofil dan eosinofil (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 19)

2.4.12.3. Imunopatologi Pemfigus IgA

Pada semua kasus pemfigus IgA, tampak deposisi IgA pada permukaan sel keratinosit epidermis, di mana dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF). Pada pemeriksaan imunofluoresens indirek (IIF) dideteksi autoantibodi IgA dirkulasi. Pada tipe DPS, didapatkan autoantibodi IgA yang cenderung bereaksi terhadap permukaan epidermis atas, sedangkan pada tipe IEN, didapatkan autoantibodi IgA pada seluruh lapisan epidermis. Subkelas dari autoantibodi IgA adalah IgA1. Juga didapatkan distribusi subkorneal linear. Biasanya tidak didapatkan komplemen dan IgG dan IgM juga tidak ada.^{8,19,64,65} Gambaran imunofluoresens pemfigus IgA dapat dilihat pada Gambar 74.⁶⁴



Gambar 74. Imunofluoresens pada pemfigus IgA. A. DIF menunjukkan deposisi IgA interselular intraepidermal, B. *Salt-split-skin* pada IIF, C. IIF menggunakan esofagus monyet, tmapak autoantibodi IgA sirkulasi pada sisi epidermis dan permukaan keratinosit epidermis (Dikutip sesuai dengan kepustakaan no. 64)

Pada tipe DPS, imunoglobulin terutama pada ruang ekstraselular di antara keratinosit, pada desmosom, sedangkan pada tipe IEN, imunoglobulin terutama pada ruang interselular pada area non-desmosom. Kedua sub tipe ini adalah hasil dari produksi autoantibodi terhadap protein desmosom yang berbeda. Pasien dengan tipe DPS menunjukkan reaktivitas terhadap desmoglein 1. Sebaliknya, antibodi IgA anti-Dsg1 dan anti-Dsg3 ditemukan pada varian IEN. Target autoimun dari pemfigus IgA cukup heterogen. Mekanisme patogenik autoantibodi IgA dalam menginduksi pemfigus IgA masih belum diketahui dengan jelas.^{8,19,64,65}

2.4.12.4. Penyakit Terkait

Tipe DPS umumnya berkaitan dengan gamopati IgA monoklonal. Lesi kutaneus dapat mendahului IgA monoklonal atau terdeteksi selama perjalanan penyakit. Penyakit lain yang berkaitan adalah myeloma multipel, limfoma, penyakit Crohn, dan kolitis ulseratif.^{6,64,65}

BAB III

KESIMPULAN

Kulit adalah organ terbesar dari tubuh manusia. Kulit dan appendiks kulit membentuk sistem integumentari. Permukaan tubuh dilindungi oleh kulit tebal dan tipis. Kulit, atau integumen, terdiri dari 3 lapisan, yaitu epidermis superfisial, dermis, dan hipodermis atau lapisan subkutan. Apabila terjadi dermatosis, seperti vesikobulosa, akan terjadi perubahan histopatologi pada kulit.¹⁸

Pemfigus berasal dari kata *pemphix* (bahasa Yunani) yang berarti melepuh.¹ Pemfigus adalah kumpulan penyakit autoimun melepuh pada kulit dan membran mukosa, yang ditandai secara histopatologi dengan adanya bula intraepidermal akibat akantolisis dan secara imunopatologi akibat imunoglobulin in vivo dan sirkulasi yang secara langsung melawan permukaan sel keratinosit.⁵

Pemfigus terdiri dari 3 varian utama, yaitu pemfigus vulgaris, pemfigus foliaseus, dan pemfigus paraneoplastik, yang kemudian memiliki sub tipe masing-masing.⁶⁶ Pemfigus vulgaris dan pemfigus foliaseus adalah bentuk klasik dari pemfigus.^{8,67} Terdapat pula varian baru yang jarang dari pemfigus, yaitu pemfigus herpetiformis, *drug-induced pemphigus*, dan pemfigus IgA. Klasifikasi pemfigus ini berdasarkan manifestasi klinis, histopatologi, imunofluoresens, dan profil autoantibodi dari penyakit.⁶

Pada pemfigus terdapat autoantibodi IgG terhadap permukaan sel keratinosit. Autoantibodi pemfigus ditemukan pada serum pasien dan memiliki peran patogenik primer dalam menginduksi hilangnya adesi sel antar keratinosit, lalu diikuti pembentukan bula.⁸ Antigen pemfigus adalah desmoglein, suatu glikoprotein transmembran dari desmosom (struktur adesi antar sel). Desmoglein adalah bagian dari superfamili kaderin dari molekul adesi sel *calcium-dependent*. Anggota original dari famili ini (contoh, kaderin-E) memiliki interaksi adesi homofilik (mengikat antar molekul).⁵

Diagnosis pemfigus berdasarkan 4 kriteria, yaitu presentasi klinis (anamnesa dan pemeriksaan fisik), pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan imunofluoresens direk (DIF) dari kulit perilesi dengan mikroskop, dan deteksi serologi dari autoantibodi serum terhadap permukaan sel epitel dengan mikroskop imunofluoresens indirek (IIF), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), imunoblot, dan imunopresipitasi. Dibutuhkan pula pemeriksaan laboratorium dan radiologi sebelum pemberian terapi kortikosteroid atau terapi imunosupresi lain.²

Ditemukannya autoantibodi IgG (atau IgA untuk pemfigus IgA) terhadap permukaan sel keratinosit adalah *gold standard* untuk diagnosis pemfigus. Dengan mendeteksi autoantibodi ini, pemfigus dapat dibedakan dengan penyakit vesikobulosa atau penyakit pustular lainnya. Metode untuk mendeteksi autoantibodi pemfigus adalah dengan DIF, IIF, imunopresipitasi, imunoblot, dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).⁸

Pemfigus merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Tingkat keparahan pemfigus berdasarkan perjalanan penyakit yang progresif, di mana disertai dengan peningkatan katabolisme tubuh, hilangnya cairan tubuh dan protein, serta infeksi bakteri dan virus sehingga menyebabkan sepsis dan gagal jantung. Maka dari itu, diagnosis pemfigus sebaiknya ditegakkan dengan tepat dan sedini mungkin sehingga terapi imunosupresif dapat dimulai secara dini pada pasien pemfigus.^{5,6,68}

Rencana dibaca pada tanggal 14 Januari 2021

Pembimbing,

Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagaraju B, Ramu A, Vidhyadhara S, dkk. A Case Study on Pemphigus Vulgaris. *Indian J Pharm Pract*. 2016;9(4):266-8.
2. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, dkk. Pemphigus. S2 Guideline for Diagnosis and Treatment – Guided by the European Dermatology Forum (EDF) in Cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol*. 2015; 29: 405-14.
3. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, dkk. Pemphigus Vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
4. Nuraini YN, Tanasal H, Indrayanti S, dkk. Kasus kegawatdaruratan penyakit kulit di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama 5 tahun (periode Januari 1997 – Desember 2001). Dalam: Abstrak Konas X Perdoski Medan, Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK USU / RSUP H Adam Malik dan RS Dr. Pringadi Medan serta Perdoski cabang Medan; 2002: 199.
5. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, dkk, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. Volume 1. New York: McGraw-Hill Education; 2019: 907-33.
6. Kilic A. Pemphigus: Subtypes, Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *IntechOpen*; 2018: 1-23.
7. Dimarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. *Rhode Island Med J*. 2016;99(12):28-31.
8. Amagai M. Pemphigus. Dalam: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editor. *Dermatology*. Edisi 4. New York: Elsevier; 2018:494-509.
9. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Vulgaris. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012; 32: 233-43.
10. Porro AM, Filho GH, Santi CG. Consensus on the Treatment of Autoimmune Bullous Dermatoses: Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(2 Suppl 1): S20-32.
11. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18: 105-26.
12. Perez-Prieto I, Tirado-Sanchez A, Fierro-Arias L. Pemphigus Herpetiformis: Case Report. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2016; 79(1): 17-20.
13. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Derm*. 2011; 29: 455.
14. Wu B, Hon A, Oakley A. Drug-induced Pemphigus. *DermNet NZ*. 2017. Tersedia di: <https://dermnetnz.org/topics/drug-induced-pemphigus/>
15. Aslanova M, Yarrarapu SNS, Zito PM. IgA Pemphigus. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

16. Porro AM, Maehara L, Caetano L, Enokihara M. Non-classical Forms of Pemphigus: Pemphigus Herpetiformis, IgA Pemphigus, Paraneoplastic Pemphigus and IgG/IgA Pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1): 96-117.
17. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97:607-11.
18. Eroschenko VP. Atlas of Histology with Functional Correlations. Edisi ke-13. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017: 273-98.
19. Calonje E, Brenn T, Lazar A, dkk. McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Edisi ke-4. USA: Elsevier; 2012.
20. Ghaznawie M. Handbook Kursus Dermatopatologi. Makassar: IAPI Cabang Makassar; 2015.
21. Johnston RB. Weedon's Skin Pathology Essentials. Edisi ke-2. USA: Elsevier; 2017: 88-133.
22. Sularsito SA, Pandjaitan-Sirait S. Histopatologi Kulit. Dalam: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W, editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Cetakan ke-2. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017: 22-33.
23. Shimizu H. Shimizu's Textbook of Dermatology. Hokkaido: Hokkaido University Press. 2007.
24. Calonje E, Bhogal BS. Histopathology of the Skin: General Principles. Dalam: Griffiths CEM, Barker J, dkk, editor. Rook's Textbook of Dermatology. Edisi ke-9. Volume 1. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016: 3.1-3.46.
25. Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpí C. Usefulness of Specific Anti-desmoglein 1 and 3 Enzyme-linked Immunoassay and Indirect Immunofluorescence in the Evaluation of Pemphigus Activity. *Int J Dermatol*. 2015; 54: 1261-8.
26. Raju KL, Nambiar KS, Haragannavar VC, dkk. Immunopathogenesis of Pemphigus Vulgaris: A Brief Review. *J Med Radio Pathol Surg*. 2017;4(3):14-6.
27. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, Müller EJ, Borradori L. Immune Response in Pemphigus and Beyond: Progresses and Emerging Concepts. *Semin Immunopathol*. 2016; 38: 57-74.
28. Hasan S, Ahmed S, Kiran R. Pemphigus Vulgaris: An Update on Etiopathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment Modalities. *Int Res J Pharm*. 2019;10(3):1-6.
29. Zamiri M, Munro CS. Inherited Acantholytic Disorders. Dalam: Griffiths CEM, Barker J, dkk, editor. Rook's Textbook of Dermatology. Edisi ke-9. Volume 2. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016: 66.1-66.14.
30. Schmidt T, Willenborg S, Hünig T, et al. Induction of T Regulatory Cells by the Superagonistic Anti-CD28 Antibody D665 Leads to Decreased Pathogenic IgG Autoantibodies Against Desmoglein 3 in a HLA-transgenic Mouse Model of Pemphigus Vulgaris. *Exp Dermatol*. 2016; 25: 293-8.

31. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenic vs Multipathogenic Explanations of Pemphigus Pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2016; 25: 839-46.
32. Handa H, Khare P, Sharva V. A Comprehensive Review on Pemphigus Vulgaris. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2017;1(6):1796-9.
33. Schmidt E, Kaperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394:882-94.
34. Sanders WJ. A Brief Review of Pemphigus Vulgaris. *Biomed Dermatol*. 2017;1(7):1-5.
35. Murrell DF, Pena S, Joly P, dkk. Diagnosis and Management of Pemphigus: Recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(3): P575-585.E1.
36. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and Classification of Autoimmune Blistering Diseases. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 482-9.
37. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and Proposal of a Simple Algorithmic System for Its Evaluation. *BMC Medical Inform Decis Mak*. 2013; 13(72): 1-7.
38. Krain RL, Kushner CJ, Tarazi M, dkk. Assessing the Correlation Between Disease Severity Indices and quality of Life Measurement Tools in Pemphigus. *Front Immunol*. 2019; 10(2571): 1-7.
39. Daniel BS, Hertl M, Werth VP, dkk. Severity Score Indexes for Blistering Diseases. *Clin Dermatol*. 2012; 30(1): 108-13.
40. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, dkk. Pemphigus Vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
41. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune Bullous Skin Disease, Pemphigus and Pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1031-47.
42. Rapini RP. *Practical Dermatopathology*. Edisi ke-2. USA: Elsevier; 2012: 87-100.
43. Syuhar MA. A 56 Years Old Man With Pemphigus Vulgaris. *J Medula Unila*. 2014;1(2):64-72.
44. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, dkk. Management of Pemphigus Vulgaris: Challenges and Solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:521-7.
45. Wahyuni IS, Dewi TS, Herawati E. Profil Lesi Oral pada Penderita Penyakit Autoimun. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2016;2(3):147-54.
46. Kamiya K, Aoyama Y, Wakashima C, dkk. Atypical Pemphigus with Immunoglobulin G Autoantibodies Against desmoglein 3 and desmocollin 3. *The Journal of Dermatology*. 2016; 43: 429-31.
47. Nagaraju B, Ramu A, Vidhyadhara S, dkk. A Case Study on Pemphigus Vulgaris. *Indian J Pharm Pract*. 2016;9(4):266-8.
48. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A. Pemphigus Vegetans of the Folds (Intertriginous Areas). *Clin Dermatol*. 2015; 33: 471-6.
49. Mergler R, Kerstan A, Schmidt E, Goebeler M, Benoit S. Atypical Clinical and Serological Manifestation of Pemphigus Vegetans: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Dermatol*. 2017; 9: 121-30.

50. Mori M, Marioti G, Grandi V, Gunnella S, Maio V. Pemphigus Vegetans of the Scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 368-70.
51. Mendes-Bastos P, Amaro C, Fernandes C. Cobblestone mouth: An Exuberant Oral Presentation of Pemphigus Vegetans. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 72-73.
52. Wiryadi BE. Dermatosi Vesikobulosa Kronik. Dalam: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W, editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Cetakan ke-2. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017: 234-47.
53. Makino T, Seki Y, Hara H, et al. Induction of Skin Lesions by Ultraviolet B Irradiation in a Case of Pemphigus Erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 487-8.
54. Payne AS. Pemphigus Erythematosus. *Dermatology Advisor*. 2017. Tersedia di: <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/pemphigus-erythematosus/>
55. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. *Fogo Selvagem: Endemic Pemphigus Foliaceus*. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(5): 638-50.
56. Gong H, Zhou S, Hu Y, et al. Recurrent Corneal Melting in the Paraneoplastic Pemphigus Associated with Castleman's Disease. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16: 106.
57. Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K. Paraneoplastic Pemphigus Associated with Fatal Bronchiolitis Obliterans and Intractable Mucosal Erosions: Treatment with Cyclosporine in Addition to Steroid, Rituximab and Intravenous Immunoglobulin. *J Dermatol*. 2016; 43: 419-22.
58. Kasperkiewicz M, Kowalenski C, Jablonska S. Pemphigus Herpetiformis: From First Description Until Now. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 780-7.
59. Laws P, Heelan K, Al-Mohammed F, dkk. Pemphigus Herpetiformis: A Case Series and Review of the Literature. *Int J Dermatol*. 2015: 1-9.
60. Karray M, Badri T. Pemphigus Herpetiformis. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
61. Matsukura S, Takahashi K, Hirokado M, dkk. Recalcitrant Pemphigus Herpetiformis with High Titer of Immunoglobulin G Antibody to Desmocollin 3, Elevating Thymus and Activation-regulated Chemokine. *Int J Dermatol*. 2013: 1365-4632.
62. Pile HD, Yarrarapu SNS, Crane JS. Drug Induced Pemphigus. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
63. Scott D. Drug-induced pemphigus. *Medscape*. 2016. Tersedia di: <http://emedicine.medscape.com/article/1063684-overview>
64. Kern JS, Gehring W, Kreisel W, dkk. Overlap of IgA Pemphigus and Linear IgA Dermatitis in a Patient with Ulcerative Colitis: A Mere Coincidence? *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 228-30.

65. Kridin K, Patel PM, Jones VA, dkk. IgA Pemphigus: A Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6): 1386-92.
66. Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic Variations in Epidemiology of Two Autoimmune Bullous Diseases: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015; 307: 291-8.
67. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune Bullous Diseases with Skin and Eye Involvement: Cicatricial Pemphigoid, Pemphigus Vulgaris, and Pemphigus Paraneoplastica. *Clin Dermatol*. 2016; 34: 205-13.
68. Krain RL, Kushner CJ, Tarazi M, dkk. Assessing the Correlation Between Disease Severity Indices and Quality of Life Measurement Tools in Pemphigus. *Front Immunol*. 2019; 10(2571): 1-7.