



Diagnosis dan Tata Laksana Dermatitis Herpetiformis

Prayogi Miura Susanto

RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid, Kota Bekasi, Indonesia

ABSTRAK

Dermatitis herpetiformis (DH) merupakan penyakit kulit autoimun kronik-residif akibat proses sekunder hipersensitivitas terhadap gluten. Kejadian DH tinggi pada populasi dengan predisposisi genetik HLA-DQ2 atau DQ8. Manifestasi klinis DH berupa lesi polimorfik ruam papulo-vesikular atau papul-eskoriazi didominasi rasa gatal. Baku emas diagnosis DH adalah pada pemeriksaan DIF didapatkan deposit imunoglobulin (Ig)-A granular di stratum papilla dermis. Diet bebas gluten merupakan tata laksana utama. *Dapsone* menjadi obat pilihan pertama. Prognosis baik dengan diagnosis dan tata laksana yang tepat.

Kata kunci: *Dapsone*, dermatitis herpetiformis, gluten

ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis (DH) is a chronic-recurrent autoimmune skin disease caused by secondary hypersensitivity to gluten. The incidence of DH is high in population with genetic predisposition to HLA-DQ2 or DQ8. Clinical manifestations of DH are polymorphic lesions, papulo-vesicular rash or papules-excoriations, dominated by itching. The gold standard for diagnosis is the presence of granular immunoglobulin (Ig)-A deposits in the stratum papilla dermis on DIF examination. A gluten-free diet is the mainstay of treatment. *Dapsone* is the drug of choice. Prognosis is good with proper diagnosis and treatment. **Prayogi Miura Susanto.** **Diagnosis and Management of Dermatitis Herpetiformis**

Keywords: *Dapsone*, dermatitis herpetiformis, gluten



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

LATAR BELAKANG

Dermatitis herpetiformis (DH), atau dikenal dermatitis *Duhring-Brocq*, merupakan penyakit kulit autoimun bersifat kronis dan residif akibat proses sekunder hipersensitivitas terhadap zat gluten.¹⁻³ Manifestasi klinis DH berupa lesi ruam papulo-vesikular atau papul eskoriazi yang didominasi rasa gatal.^{1,3,4} Dermatitis herpetiformis dapat terjadi pada semua usia, lebih sering pada dewasa muda usia 30-40 tahun.^{3,4} Kejadian DH lebih sering pada kelompok ras Kaukasia, terutama di Skandinavia dan Amerika Utara, jarang pada ras Asia dan Afrika.^{3,4} Prevalensi DH di Finlandia mencapai 75 kasus per 100.000 penduduk.^{1,4} Insiden kasus DH di Skotlandia dan Swedia sebesar 11,5 dan 19,6 – 39,2 per 100.000 penduduk per tahun.² Studi retrospektif Handa, dkk.⁶ pada 686 pasien di India mendapatkan kasus DH sekitar 9,47%, dengan rata-rata usia 44,35 ± 15,52 tahun.

Diagnosis DH berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan serologi, histopatologi, dan imunopatologi.^{1,2,4} Diet bebas gluten merupakan tata laksana lini pertama kasus

DH. Obat golongan *sulfonamide*, yaitu *diaminodifenil sulfon* (DDS) yang dikenal sebagai *dapsone* dapat digunakan untuk mengontrol aktivitas penyakit DH.^{1,4}

ETIOPATOGENESIS

Dermatitis herpetiformis merupakan penyakit autoimun yang melibatkan interaksi faktor genetik, imunologi, dan lingkungan.^{1,4} Dermatitis herpetiformis berhubungan dengan enteropati pada *celiac disease* (CD), yang disebabkan oleh hipersensitivitas terhadap zat gluten.^{3,4} Etiopatogenesis DH didasari pada beberapa temuan klinis dan pemeriksaan penunjang yang berhubungan dengan CD, yaitu hubungan predisposisi genetik HLA genotip DQ, derajat *gluten sensitive enteropathy* (GSE) yang ditemukan pada biopsi usus halus, deposisi IgA granular di sepanjang stratum papillare jaringan dermis pada pemeriksaan imunofluoresensi, dan infiltrasi neutrofil pada papila dermis pada pemeriksaan histopatologi.^{1,4,8}

A. Predisposisi Genetik

Gen spesifik HLA yang berinteraksi dengan

reseptor sel-T diperkirakan mempunyai spesifitas antigen yang sama pada pasien CD dan DH. Gen yang mengkode HLA-DQ2 dan DQ8 terdapat baik pada pasien CD maupun DH.^{4,9} Meskipun terdapat kemiripan gen asal, faktor lingkungan juga berpengaruh terhadap terjadinya penyakit ini.¹

B. *Gluten-Sensitive Enteropathy* (GSE)

Faktor lingkungan yang paling berperan dalam patogenesis DH dan CD adalah paparan zat gluten, kelompok famili protein serat pada *wheat, rye, barley*, dan *hybrids*, tetapi tidak pada *oats*.⁷ Gluten terdiri dari dua gugus peptida, yaitu gliadin dan glutenin. Gliadin merupakan fraksi larut alkohol dari gluten dan merupakan komponen antigen yang berperan dalam patogenesis penyakit ini. Gliadin dibagi menjadi empat kelompok yaitu, á, â, ä, dan ë. Fraksi yang berhubungan dengan penyakit intestinal adalah kelompok á-gliadin.^{1,7} Abnormalitas intestinal atau enteropati pada DH dan CD disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas terhadap zat tersebut.^{1,4,7} Pada biopsi usus halus, lebih dari 90% pasien DH menunjukkan derajat GSE.

Alamat Korespondensi email: prayogi.miura@yahoo.com



TINJAUAN PUSTAKA



Spektrum keterlibatan intestinal bervariasi, terdiri dari infiltrasi minimal lamina propria oleh sel limfosit dengan villi normal, atrofi minimal dari jejunum disertai dengan infiltrasi limfosit intraepitelial, dan atrofi total villi dari usus halus.⁷

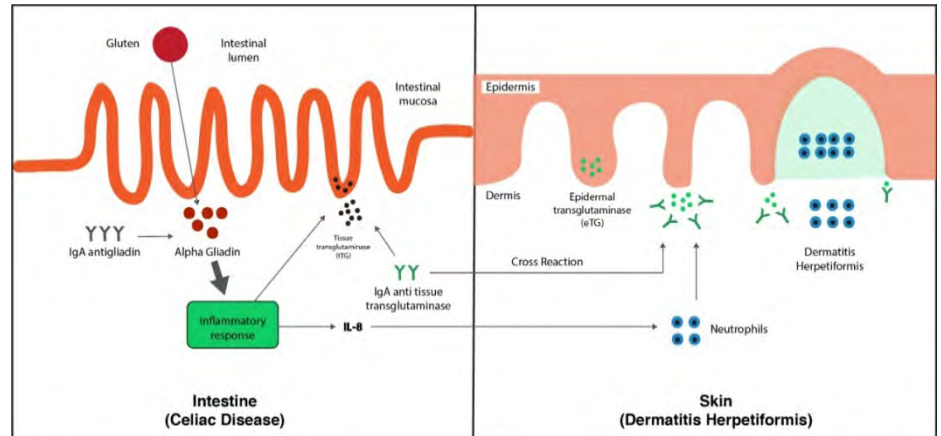
C. Respons Immunologi

Transglutaminase merupakan protein yang menjadi target utama antigen autoantibodi IgA pada DH dan CD. Transglutaminase terdiri dari sembilan jenis protein berbeda, yang diekspresikan pada berbagai variasi jenis sel. Dua di antaranya berkaitan dengan DH dan CD, yaitu *tissue transglutaminase* (tTG atau TG-2) dan *epidermal transglutaminase* (eTG atau TG-3).¹ *Tissue transglutaminase* terdapat di dalam lumen gastrointestinal yang merupakan antigen utama pada CD, sedangkan *epidermal transglutaminase* terdapat di permukaan kulit yang merupakan antigen pada DH.^{1,4,9} Pada individu normal, eTG ditemukan di lapisan superfisial keratinosit epidermis dan bukan di taut dermo-epidermal yang merupakan lokasi utama deposit IgA. Terdapat dua hipotesis mengenai fenomena ini. Pertama, adanya proses trauma pada permukaan kulit, menyebabkan keratinosit melepaskan eTG yang akan mengalami deposit pada membran basalis dan autoantibodi akan berikatan dengan antigen pada lokasi deposit tersebut. Kedua, keratinosit melepaskan eTG ke dalam sirkulasi darah, yang kemudian akan membentuk kompleks imun dengan autoantibodi dan terdeposit dalam stratum papila dermis.^{1,10}

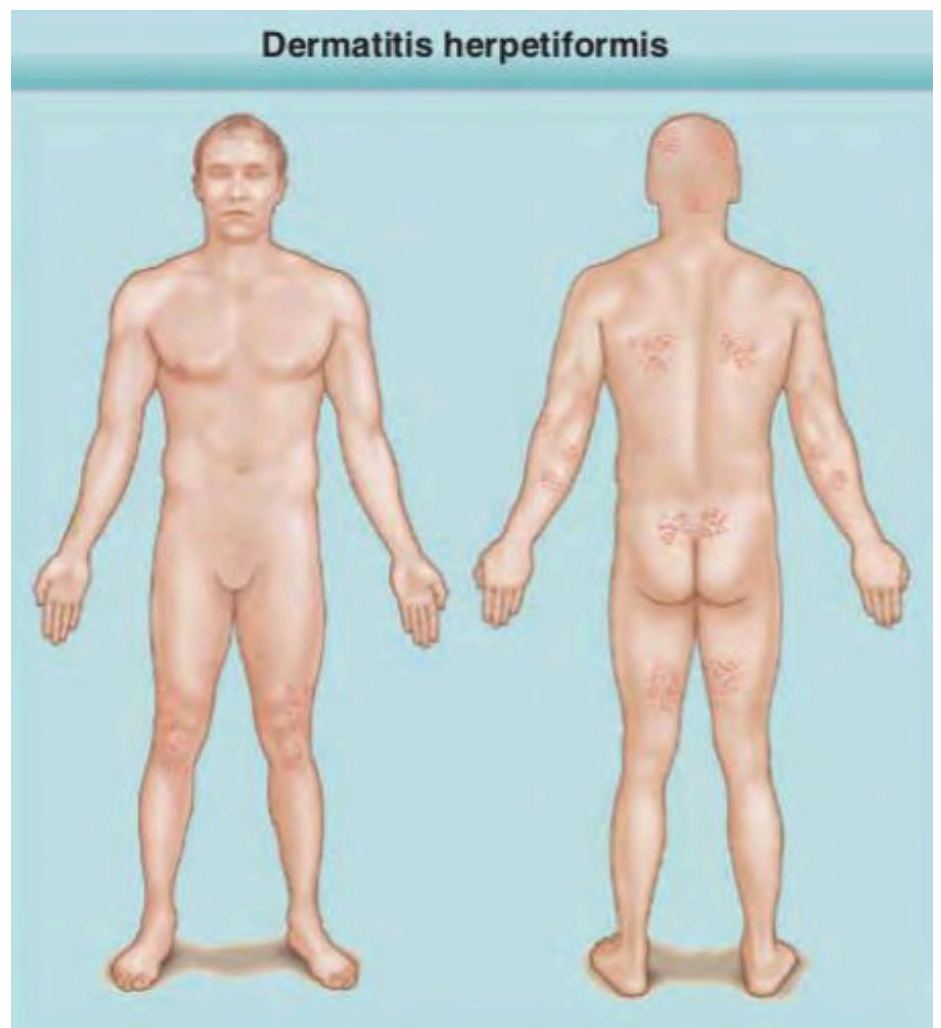
Gliadin dalam gluten berperan dalam respons imunologi pada DH dan CD. Gluten yang diabsorpsi oleh lumen intestinal akan dipecah menjadi α -gliadin di dalam lamina propria usus halus. Zat tersebut kemudian mengalami deaminasi oleh tTG yang menghasilkan residu glutamin. Residu ini mempunyai afinitas dengan HLA-DQ2 atau DQ8 pada sel dendritik sebagai sel penyaji antigen yang kemudian berinteraksi dengan sel-T CD4+ dan menyebabkan proses inflamasi serta kerusakan pada mukosa saluran intestinal. Sel-T CD4+ yang berinteraksi dengan residu tersebut juga menstimulasi sel-B, yang akan mengalami diferensiasi menjadi sel plasma dan memproduksi autoantibodi IgA terhadap tTG.^{1,8,10} Autoantibodi dalam sirkulasi tersebut bereaksi silang dengan eTG pada kulit yang membentuk kompleks imun dan mengalami

deposit pada stratum papila dermis. Kompleks imun tersebut menyebabkan proses inflamasi lokal yang didominasi oleh infiltrasi neutrofil.^{4,9} Kesamaan struktur homolog 64% pada molekul tTG dan eTG menyebabkan reaksi silang dapat terjadi.^{1,4} (Gambar 1) Afinitas

autoantibodi terhadap eTG pada pasien DH lebih tinggi dibandingkan pasien CD, sehingga kompleks imun yang mengalami deposit di stratum papila dermis menyebabkan inflamasi lokal dan memberikan gambaran manifestasi pada kulit.⁴



Gambar 1. Patogenesis dermatitis herpetiformis¹



Gambar 2. Distribusi dan predileksi lesi kulit pada dermatitis herpetiformis¹⁰



TINJAUAN PUSTAKA



Infiltrat inflamasi yang terdiri dari neutrofil ditemukan pada lesi kulit stratum papilare dermis pasien DH. Interleukin (IL)-8 merupakan sitokin yang berperan sebagai aktivator poten dari sel neutrofil tersebut. Faktor pencetus DH lainnya, seperti sinar UVB dan trauma, dapat menginduksi produksi IL-8. Sedangkan, diet bebas gluten dapat mengurangi kadar interleukin dalam plasma. Sel neutrofil memproduksi berbagai sitokin lain, seperti kolagenase dan *stromelysin-1* yang menyebabkan destruksi lapisan membran basalis. Komponen membran basalis, seperti kolagen tipe IV dan VII, serta laminin-1 yang mengalami degradasi, menyebabkan terbentuknya lesi vesikobulosa subepidermal pada pasien DH.^{1,10}

MANIFESTASI KLINIS

Dermatitis herpetiformis mempunyai manifestasi lesi polimorfik pada kulit, berupa papul eritema, plak urtikaria, dan vesikel.^{1,2} Distribusi lesi simetris dengan predileksi pada bagian ekstensor tubuh, yaitu siku, bahu, punggung, bokong, dan lutut yang dapat timbul secara bersamaan. (Gambar 2) Lesi juga dapat muncul pada regio tubuh lain, seperti *scalp*, area *nuchal* posterior, wajah, dan inguinal.^{2,4,5} (Gambar 3) Studi Cinats, dkk.¹¹ melaporkan kasus DH dengan predileksi pada wajah dan pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan gambaran khas DH. Lesi pada membran mukosa, telapak tangan, dan kaki jarang terjadi.^{4,10} Anokhina, dkk.¹² melaporkan kasus DH dengan manifestasi lesi vesikel berukuran 0,1x0,1 cm dan erosi hanya pada mukosa oral, tanpa ada lesi kulit.

Lesi pada pasien DH menimbulkan gejala subjektif, berupa sensasi gatal yang hebat, rasa tersengat, atau terbakar. Gejala subjektif menyebabkan pasien cenderung menggaruk lesi tersebut. Erosi, ekskoriiasi, dan papul berkrusta merupakan lesi sekunder akibat siklus gatal-garuk. Lesi akan sembuh tanpa meninggalkan jaringan parut dan menyebabkan hiperpigmentasi pasca-inflamasi.^{2,4,5} Gejala subjektif dapat menjadi tanda untuk memprediksi erupsi lesi dalam 8 – 12 jam.¹⁰

Manifestasi klinis DH juga dapat atipikal. Lesi atipikal DH dapat berupa lesi petekie dan purpura pada area palmo-plantar, keratosis palmo-plantar, lesi urtikaria kronik, atau lesi menyerupai prurigo pigmentosa.^{2,4,5} Simpson,

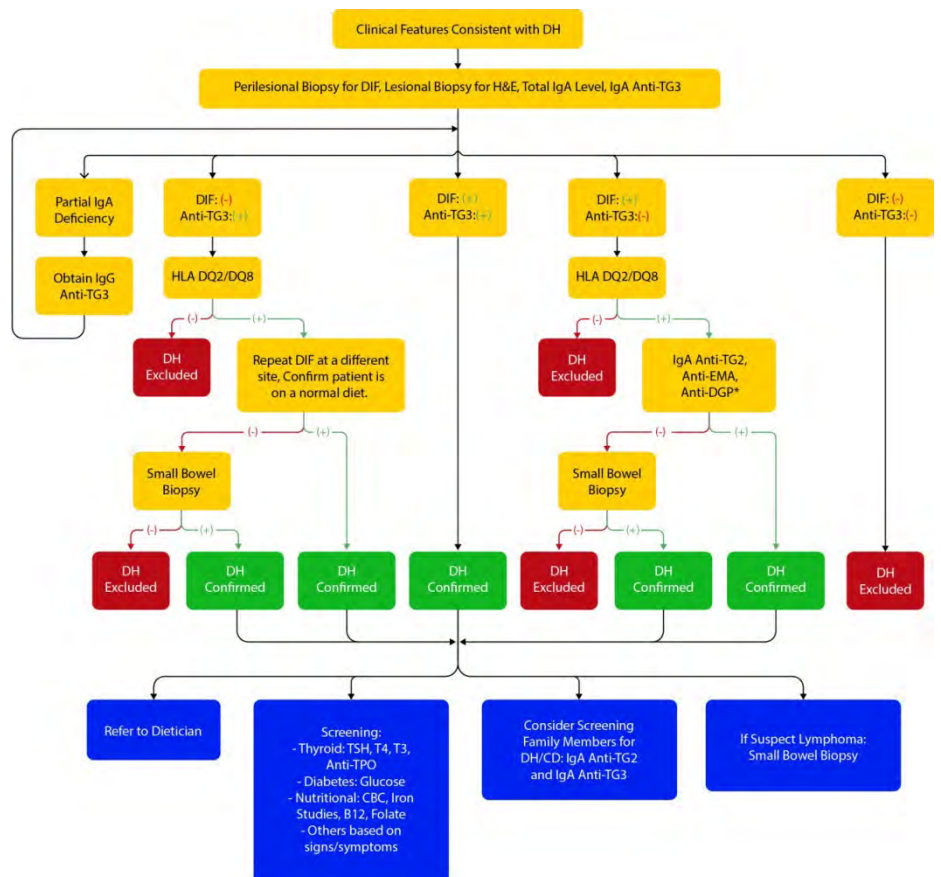
dkk.¹³ mendapatkan tiga kasus DH dengan manifestasi lesi atipikal, berupa dua kasus lesi petekie pada sisi lateral jari telunjuk tangan kanan dan satu kasus lesi petekie serta papul hemoragik di jari, telapak, dan pergelangan tangan. Weiss, dkk.¹⁴ menemukan kasus DH dengan manifestasi lesi petekie pada sebagian ujung jari tangan. Pemeriksaan imunohistokimia lesi menunjukkan adanya deposit IgA granular pada papila dermis.^{13,14} Kern, dkk.¹⁵ juga melaporkan kasus DH dengan manifestasi atipikal berupa lesi plak eritema dan purpura yang tersebar di regio punggung,

paha, lutut, hingga tungkai bawah anterior.

Pasien DH dapat menunjukkan gejala abnormalitas organ gastrointestinal yang disebabkan oleh hipersensitivitas terhadap gluten. Gejala umumnya lebih ringan dibandingkan pada CD, seperti kembung, diare, konstipasi, *steatorrhea*, dan malabsorpsi. Komplikasi malabsorpsi pada pasien DH dapat menyebabkan anemia sekunder akibat defisiensi zat besi atau folat, penurunan berat badan, dan osteoporosis.^{2,4,10}



Gambar 3. Manifestasi klinis DH pada area punggung, lutut, dan bokong.¹⁰



Gambar 4. Algoritma diagnostik untuk pasien DH.⁴



Dermatitis herpetiformis mempunyai korelasi dengan penyakit autoimun lain; yang paling sering adalah penyakit autoimun tiroid (tiroiditis Hashimoto) dan diabetes melitus tipe-1. Penyakit autoimun lain yang mempunyai hubungan dengan DH namun lebih jarang, antara lain anemia pernisiiosa, gastritis atrofi, penyakit Addison, sindrom Sjögren, *systemic lupus erythematosus* (SLE), vitiligo, alopesia areata, dermatomiositis, sklerosis multipel, psoriasis, dermatitis atopik, dan reumatoid artritis.^{2,4,5,9} Pasien DH juga mempunyai risiko tinggi terkena limfoma, terutama limfoma non-Hodgkin, seperti pada pasien CD.^{1,2,9} Diet restriksi gluten pada pasien DH dapat mencegah risiko ini.^{1,2} Stimulasi limfosit lokal jangka panjang akibat paparan gluten secara sekunder diduga menjadi patogenesis limfoma pada pasien DH.¹ Studi di Jepang,¹⁶ menunjukkan hubungan antara DH dan penyakit autoimun lain, yaitu diabetes melitus (8,8%), limfoma (3,3%), penyakit tiroid (1,1%), serta sindrom Sjögren (1,1%). Studi Antiga, dkk.¹⁷ di Italia, mendapatkan kejadian DH dengan penyakit autoimun, antara lain gastritis atrofi (15%) dan hipoklorida (15%), tiroiditis autoimun (25%), alopesia areata (6%), anemia pernisiiosa (4%), serta vitiligo (3%). Lee, dkk.¹⁸ melaporkan kejadian DH pada pasien psoriasis kronis dengan manifestasi lesi vesikel multipel pada batas plak psoriasis, dengan temuan imunohistokimia menunjukkan deposit IgA granular pada papila dermis.

DIAGNOSIS

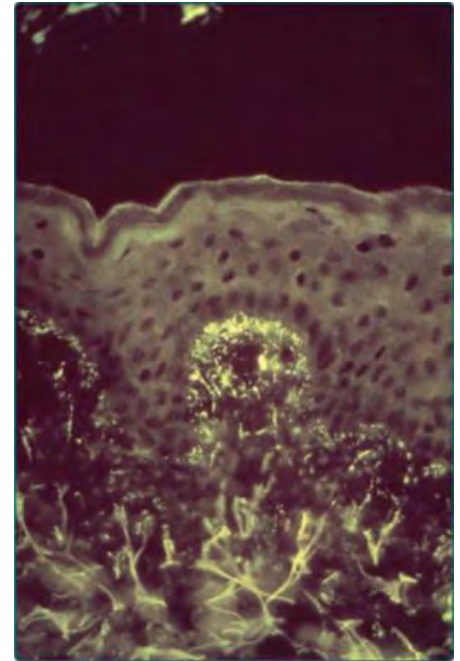
Diagnosis DH ditegakkan berdasarkan temuan klinis yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan *direct immunofluorescence* (DIF). Sensitivitas DIF mencapai 90 – 95% dan spesifisitas 95 – 100%, digunakan sebagai baku emas diagnosis DH.^{4,9} Pemeriksaan penunjang lain, seperti histopatologi dan serologi, dapat menunjang diagnosis DH dan membantu menyingkirkan diagnosis banding lain. Nguyen, dkk.⁴ membuat algoritma diagnostik DH (**Gambar 4**)

Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin* dan eosin (H&E) dilakukan pada lesi vesikel atau eritema yang intak dan aktif.^{4,9,10} Temuan histopatologi DH memberikan gambaran vesikel dan bula subepidermal dengan akumulasi neutrofil pada puncak papila dermis. Sel neutrofil juga dapat membentuk mikroabses pada bagian papila dermis.^{1,2,4,5} Hasil pemeriksaan

histopatologi ini tidak dapat digunakan sebagai baku emas diagnosis, karena dapat ditemukan pada beberapa penyakit vesikobulosa lainnya. Kemiripan temuan histopatologi didapatkan pada kasus linear IgA dermatosis, epidermolisis bulosa akuisita, dan erupsi bula pada lupus eritematosus.^{1,2,4} Eosinofil juga dapat ditemukan dalam infiltrat inflamasi yang menyerupai temuan histopatologi pada kasus pemfigoid bulosa.^{2,5} Pemeriksaan histopatologi harus dikombinasikan dengan DIF yang merupakan baku emas diagnosis DH.² (**Gambar 5**)

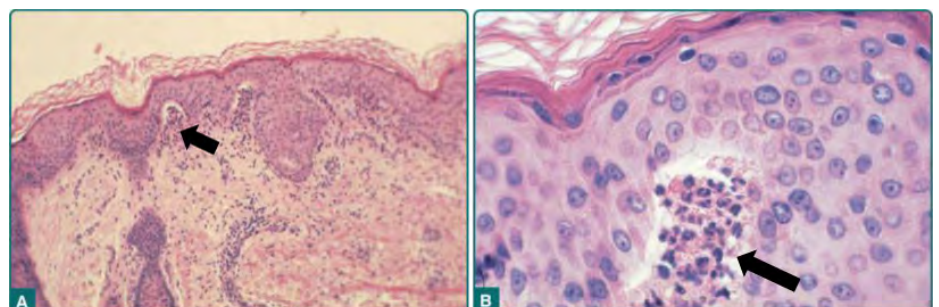
Direct immunofluorescence (DIF) dilakukan dengan biopsi jaringan kulit yang tampak normal di perilesi yang aktif (1 cm dari lesi).^{1,4,10} Pada lokasi tersebut, imunoglobulin tidak mengalami degradasi oleh enzim proteolitik.¹ Tanda patognomonik DH pada DIF adalah ditemukannya deposit IgA granular pada papila dermis dan atau taut dermo-epidermal^{4,9,10} (**Gambar 6**). Studi Antiga, dkk.¹⁷ pada pasien DH menunjukkan gambaran deposit IgA granular pada puncak papila dermis (35%), taut dermo-epidermal (20%), dan kedua lokasi tersebut (45%). Deposit IgA dengan pola fibrilar (*linear streaks*) pada puncak papila dermis lebih jarang ditemukan.^{4,5,10} Ohata, dkk.¹⁶ menunjukkan 36,3% dari 91 pasien DH di Jepang mempunyai gambaran imunohistokimia berupa deposit IgA fibrilar pada papila dermis.

Pasien yang akan menjalani pemeriksaan DIF harus melakukan diet normal, karena deposit IgA dapat menghilang dari kulit dalam periode minggu hingga bulan pada diet restriksi bebas gluten. Biopsi dilakukan setelah minimal satu bulan diet normal.^{1,2} Jika hasilnya negatif DIF, lokasi biopsi harus dipertimbangkan ulang. Kasus DH sangat jarang menunjukkan hasil DIF negatif.^{2,4}



Gambar 6. Gambaran deposit IgA granular pada pemeriksaan DIF pasien DH.¹⁰

Pasien DH biasanya menunjukkan antibodi spesifik pada pemeriksaan serologi seperti pada pasien CD.² Pemeriksaan serologi tidak lazim dilakukan untuk diagnosis DH, digunakan untuk evaluasi kasus diduga kuat DH.⁹ Imunoglobulin (Ig)-A anti-tTG merupakan pemeriksaan lini pertama serologi yang paling sensitif (95%) dan spesifik (>90%) dalam evaluasi pasien yang dicurigai DH. Antibodi tersebut menjadi *marker* kerusakan intestinal pada DH atau CD. Pemeriksaan anti-tTG dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sangat efisien dan tidak mahal.^{2,4} *Marker* serologi lain untuk DH adalah IgA anti-endomisium antibodi (EMA), IgA, dan IgG *anti-deamidated synthetic gliadin-derived peptides* (DGP), dan IgA anti-eTG.² EMA mempunyai spesifisitas mendekati 100% dan sensitivitas 52-100% untuk diagnosis DH. Pemeriksaan serologi EMA termasuk mahal,



Gambar 5. Gambaran infiltrat neutrofil dan eosinofil pada pemeriksaan histopatologi pada pasien DH¹⁰



TINJAUAN PUSTAKA



tidak efisien, dan bersifat *operator dependent* dibandingkan anti-tTG. Anti-DGP antibodi menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah dibandingkan anti-tTG dan EMA. Anti-DGP antibodi bermanfaat untuk diagnosis CD pada anak usia di bawah 2 tahun. Anti-eTG antibodi mempunyai sensitivitas sebesar 52-100% dan spesifisitas lebih dari 90%, untuk DH, mirip dengan anti-tTG antibodi. Namun, pemeriksaan anti-eTG sangat jarang dilakukan dan belum tersedia luas di laboratorium kesehatan karena keterbatasan alat. Pemeriksaan anti-tTG, anti-eTG, dan EMA dapat digunakan untuk *monitoring* aktivitas penyakit.^{2,4,5,10}

Mayoritas penderita DH dan CD mempunyai predisposisi genetik berupa alel HLA-DQ2 (90%) atau DQ8 (10%).⁴ Pemeriksaan *haplotype* HLA-DQ2 atau DQ8 mempunyai nilai prediktif negatif tinggi, sehingga hasil tes negatif dapat menyingkirkan diagnosis DH. Namun, 30-40% populasi umum mempunyai alel sama, menyebabkan spesifisitas untuk DH rendah, sehingga hasil positif tidak bisa mendiagnosis DH. Pemeriksaan genetik tidak direkomendasikan untuk diagnosis pasien DH.^{1,2,4}

Biopsi intestinal tidak rutin dilakukan seperti pada pasien CD. Pemeriksaan dilakukan pada kasus yang dicurigai terdapat komplikasi gastrointestinal berat, termasuk limfoma. Perubahan histopatologi pada biopsi usus pasien DH lebih ringan dibandingkan pada pasien CD. Biopsi usus halus pada pasien DH dapat menemukan atrofi sebagian atau total vili usus, elongasi kriptas, penurunan rasio vili dan kriptas, serta infiltrasi sel plasma, limfosit, sel *mast*, eosinofil dan basofil ke dalam lamina propria.^{2,4}

Dengan mempertimbangkan insiden penyakit autoimun lain yang berhubungan dengan DH, diperlukan pemeriksaan serial lain; antara lain pemeriksaan darah lengkap, antibodi anti-tiroperoksidase (anti-TPO), kadar gula darah, serum besi, serta pemeriksaan autoimun lainnya.⁴

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis DH dapat ditegakkan berdasarkan temuan klinis, pemeriksaan histopatologi, dan DIF. Temuan lesi polimorfik dan gambaran pemeriksaan DIF berupa deposit IgA granular pada papila dermis dapat didiagnosis banding

dengan beberapa penyakit kulit kronik lain, yaitu dermatitis kronik, dermatitis atopik, skabies, prurigo kronik, urtikaria, atau penyakit vesikobulosa autoimun lainnya, seperti linear IgA dermatosis dan pemfigoid bulosa.^{3,8}

TATA LAKSANA

Dermatitis Herpetiformis merupakan manifestasi ekstraintestinal dari CD, sehingga diet bebas gluten merupakan tata laksana pilihan pertama. Diet bebas gluten harus berlangsung seumur hidup. Pasien dianjurkan menghindari makanan mengandung gluten, seperti *wheat, barley, rye, dan malt*.⁴

Makanan bebas gluten didefinisikan sebagai makanan yang mengandung <20 ppm gluten (bebas gluten) atau <100 ppm gluten (kadar gluten sangat rendah).^{2,4} Diet bebas gluten dapat mengurangi manifestasi gastrointestinal dan kulit, juga dapat mencegah limfoma. Efek diet bebas gluten dalam mengurangi gejala gastrointestinal dalam rata-rata 3-6 bulan, sedangkan efek terhadap manifestasi kulit berlangsung rata-rata 1-2 tahun. Imunoglobulin (Ig)-A dapat menghilang dari taut dermo-epidermal setelah beberapa tahun diet bebas gluten. Dari semua jenis gluten hanya *oats* yang aman dikonsumsi penderita DH.^{2,4,10} Diet bebas gluten saja tidak cukup dalam mengontrol gejala DH, terutama dalam bulan pertama setelah diagnosis atau saat fase inflamasi.

Beberapa obat untuk tata laksana penyakit DH, seperti *dapsone*, obat golongan *sulfonamide* lain, atau *steroid*.^{2,4,10} Obat pilihan

utama adalah *diaminodifenil sulfon* (DDS) atau *dapsone*, termasuk golongan *sulfonamide* yang mempunyai efek anti-inflamasi dan anti-bakteri. *Dapsone* merupakan derivat anilin (*sulfon*) yang mempunyai struktur sulfur dan karbon. *Dapsone* bekerja sebagai anti-bakteri dengan cara menghambat sintesis asam dihidrofolat dan berkompetisi dengan asam para-aminobenzoat. Sedangkan, sebagai anti-inflamasi *dapsone* bekerja menghambat migrasi neutrofil dan mencegah produksi mediator inflamasi.¹⁹

Dapsone per oral akan diabsorpsi di usus dengan bioavailabilitas melebihi 86%. Puncak konsentrasi serum diperoleh setelah 2 hingga 8 jam dan waktu paruh sekitar 30 jam. *Dapsone* akan melalui siklus enterohepatik, dimetabolisme oleh hepar serta sel leukosit polimorfonuklear ataupun mononuklear. *Dapsone* dimetabolisme melalui proses asetilasi dengan *N-acetyltransferase* menjadi *monoacetyl-dapsone* dan hidroksilasi dengan enzim sitokrom P-450 menjadi *hydroxylamine dapsone*.

Dapsone didistribusikan ke seluruh organ dan bertahan di kulit, otot, ginjal, dan hepar. *Dapsone* dapat melintasi sawar darah otak dan plasenta, serta terdeteksi dalam air susu. Eliminasi *dapsone* melalui urin dan sebagian kecil melalui feses.¹⁹

Dosis awal *dapsone* adalah 25-50 mg/hari, dapat ditingkatkan hingga 100-200 mg/hari sampai aktivitas penyakit terkontrol. Dosis rumatan sebesar 0,5-1 mg/kg/hari mengontrol keluhan

Tabel. Pilihan tata laksana DH⁴

MEDICATION	DOSE	REMAKS
First Class		
Gluten Free Diet Dapsone	Not applicable 25-400 mg/day	Strict, lifelong
Second Class		
Sulfasalazine Sulfapyridine Sulfamethoxy-pyridazine	1-2 g/day 1-2 g/day 0.25-1.5 g/day	No longer available in US Through Compounding Pharmacies
Topical Adjuncts		
Topical Steroids Topical 5% Dapsone	Various BID	For focal disease control during a flare Effective for primary facial involvement
Alternative		
Methotrexate Colchicine Cyclosporine Heparin Tetracycline Nicotinamide Mycophenolate Azathioprine Rituximab	5-25 mg/week 0.6-2.4 mg/day 3-7 mg/kg/day 500-1000 U/hr IV or 40 IU SQ 0.5-2 g/day 0.1-1.5 g/day 1 g/day 1-2.5 mg/kg/day 375 mg/m ²	Efficacy shown in select case series and reports Therapeutic dose may be in dangerous range may be given with tetracycline and nicotinamide Weekly dose for 4 weeks



TINJAUAN PUSTAKA



gatal dan mencegah munculnya lesi baru.⁴ Mayoritas aktivitas penyakit dapat terkontrol dengan dosis awal 100-200 mg/hari. Dosis awal lebih kecil jika pasien mempunyai penyakit komorbid, seperti kelainan jantung, paru, atau hematologi.² *Dapsone* bekerja dengan *onset* cepat dan efektif pada fase inflamasi akut. Keluhan gatal dapat berkurang dalam beberapa jam dan lesi vesikel baru tidak terbentuk dalam 24–36 jam setelah konsumsi obat pertama kali. Eksaserbasi dapat terjadi dalam 24–48 jam setelah menghentikan pengobatan.^{4,19}

Efek samping *dapsone* yang paling sering adalah kelainan hematologi; antara lain anemia hemolitik, methemoglobinemia, retikulosi, dan agranulositosis. Methemoglobinemia terjadi jika lebih dari 1% sel darah merah mengandung methemoglobin. Hemolisis lebih berat pada pasien yang mempunyai riwayat defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD). Methemoglobin terbentuk dari zat besi dalam hemoglobin yang lebih banyak mengalami oksidasi menjadi Fe³⁺ daripada bentuk Fe²⁺. Molekul tersebut tidak dapat mengikat oksigen di dalam sirkulasi, menyebabkan deoksigenasi dengan gejala, berupa nyeri kepala, sianosis, kesulitan bernapas, kelemahan umum, dan nyeri dada. Suplementasi vitamin C, E, dan simetidin dapat mengurangi risiko kejadian hemolisis dan methemoglobinemia. Agranulositosis dapat terjadi dalam 3-12 minggu setelah mendapat pengobatan. Gejala dapat berupa demam, faringitis, ulserasi mulut, dan disfagia.^{2,4,19} Efek samping lain *dapsone* adalah sindrom hipersensitivitas *dapsone*; dapat terjadi dalam 4-6 minggu setelah terapi.

Sindrom hipersensitivitas *dapsone* berupa demam, ruam kulit, *jaundice*, toksisitas hepar, limfadenopati, dan eosinofilia. Pengobatan *dapsone* harus segera dihentikan bila muncul sindrom tersebut dan ditatalaksana dengan kortikosteroid.^{4,19}

Pasien yang mengonsumsi *dapsone* harus dipantau ketat. Sebelum memulai terapi perlu skrining pemeriksaan darah lengkap, G6PD, methemoglobin, fungsi hepar dan ginjal. Evaluasi setiap minggu selama bulan pertama pengobatan untuk memantau komplikasi pengobatan, berupa anemia hemolisis, methemoglobinemia, dan lainnya.

Selanjutnya, pemeriksaan darah lengkap setiap 2 minggu selama bulan kedua dan setiap 3-4 bulan setelahnya. Pemeriksaan fungsi hepar dan ginjal dilakukan setiap 2 minggu selama bulan pertama pengobatan dan setiap 3-4 bulan setelahnya.^{2,4,19}

Obat golongan sulfonamid lain yang dapat digunakan, antara lain *sulfasalazine* (1-2 g/hari), *sulfapiridin* (1-2 g/hari), dan *sulfamethoxypridazine* (0,25-1,5 g/hari). Obat-obat tersebut dapat sebagai terapi alternatif pasien DH yang gagal dengan pengobatan *dapsone*, efek samping hebat, lanjut usia, atau terdapat komorbid lain. Efek samping utama obat-obatan tersebut berupa gejala gastrointestinal (mual, muntah, dan anoreksia). Obat golongan *sulfonamide* lain tidak menyebabkan hemolisis seperti *dapsone*. Toksisitas hematologi (neutropenia, agranulositosis, trombositopenia, anemia aplastik) dapat terjadi dalam 1-3 bulan pertama pengobatan, namun jarang.

Efek samping yang sering adalah proteinuria dan kristaluria. Status hidrasi harus terjaga untuk mencegah kristaluria selama pengobatan. Sebelum terapi dimulai, perlu dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan urinalisis. Pemantauan laboratorium dapat dilakukan setiap bulan setelah 3 bulan pengobatan pertama dan berikutnya setiap 6 bulan.^{1,2,4,19} Studi Ralph, dkk.²⁰ pada pasien DH dengan kolangiokarsinoma yang mendapat *sulfasalazine* 2x500 mg/hari, menunjukkan perbaikan klinis selama 3 bulan pengobatan. *Sulfasalazine* dipilih jika ada kontraindikasi *dapsone*, yaitu peningkatan kadar enzim hepar.

Penggunaan obat topikal, seperti *corticosteroid* poten (*betamethason valerate*, *betamethason dipropionat*) atau sangat poten (*clobetasol propionat*) dapat mengurangi rasa gatal dan mencegah munculnya lesi vesikel baru. *Corticosteroid* sistemik atau anti-histamin dapat mengontrol rasa gatal dan terbakar, namun efektivitasnya rendah sebagai pengobatan utama DH. Penggunaan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dapat menyebabkan eksaserbasi DH. Obat lain yang diperkirakan efektif untuk pengobatan DH, antara lain *dapsone* 5% topikal, agen immunosupresan, seperti *cyclosporin*, *azathioprine*, *methotrexate*, *mycophenolate*, *rituximab*, *colchicine*, *heparin*, *tetracyclin*, dan *nicotinamide*^{2,4} (Tabel). Pasien DH dengan manifestasi vesikel multipel wajah

menunjukkan perbaikan klinis dengan terapi *dapsone* 5% topikal selama 3 hari.¹¹ Di Cina,²¹ dilaporkan dua kasus DH yang ditatalaksana dengan *tetracyclin* 4x500 mg/hari dan *nicotinamide* 3x500 mg/hari. Perbaikan klinis tampak dalam 2 minggu hingga 1 bulan. Studi Nguyen, dkk.²² menunjukkan efektivitas *rituximab* 375 mg/m² intravena selama 4 minggu pada pasien DH dengan anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia autoimun.A

PROGNOSIS

Dermatitis herpetiformis merupakan penyakit autoimun bersifat kronik-residif dan seumur hidup. Pemantauan klinis dan laboratorium setiap 6 bulan setelah aktivitas penyakit dapat dikontrol.⁹ Diet bebas gluten memperbaiki prognosis; *survival rate* lebih tinggi pada pasien yang menjalani diet bebas gluten, karena rendahnya komplikasi aterosklerotik, seperti penyakit arteri koroner. Kadar kolesterol dan trigliserida pada pasien diet bebas gluten rendah dibandingkan pada populasi umum. Mortalitas pasien DH yang berhubungan dengan limfoma juga ditemukan lebih rendah pada pasien yang menjalani diet bebas gluten.^{2,4,8}

SIMPULAN

Dermatitis herpetiformis merupakan penyakit kulit autoimun bersifat kronik-residif akibat proses sekunder hipersensitivitas terhadap zat gluten. Manifestasi klinis berupa lesi ruam papulo-vesikular atau papul eskoriasi yang didominasi rasa gatal. Diagnosis berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan serologi, histopatologi, dan imunopatologi. Baku emas diagnosis DH adalah pemeriksaan DIF. Diet bebas gluten merupakan tata laksana utama. *Dapsone* menjadi obat pilihan pertama untuk mengontrol aktivitas penyakit. Diagnosis dan tata laksana yang tepat akan menghasilkan prognosis yang baik.



DAFTAR PUSTAKA

1. Clarindo M, Soligo E, Ruaro R, Possebon A, Uyeda H, Empinotti J. Dermatitis herpetiformis: Pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Bras Dermatol.* 2014;89(6):865–77.
2. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:257–65.
3. Ohata C. Dermatitis herpetiformis: A cutaneous gluten-related disorder with possible exception in Asians patients. *J Dermatol Res Ther.* 2016;2(6):1–3.
4. Nguyen C, Kim S. Dermatitis herpetiformis: An update on diagnosis, disease monitoring, and management. *Medicina (Mex).* 2021;57(843):1–15.
5. Bonciolini V, Bonciani D, Verdelli A, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P, et al. Newly described clinical and immunopathological feature of dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:967974. doi: 10.1155/2012/967974
6. Handa S, Dabas G, De D, Mahajan R, Chatterjee D, Saika U, et al. A retrospective study of dermatitis herpetiformis from an immunobullous disease clinic in north India. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):1–6.
7. Hull C, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4th ed. United States: Elsevier Saunders; 2018. p. 527–33.
8. Anwar M, Rashid A, Tahir M, Ijaz A. Guidelines for the management of dermatitis herpetiformis. *J Pak Assoc Dermatol.* 2013;23(4):428–35.
9. Vale E, Dimatos O, Porro A, Santi C. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis – Brazilian society of dermatology. *Bras Dermatol.* 2019;94(2):48–55.
10. Katz S. Dermatitis herpetiformis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 9th ed. United States: McGraw-Hill; 2019. p. 1002–7.
11. Cinats A, Parsons L, Haber R. Facial involvement in dermatitis herpetiformis: A case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):35–7.
12. Anokhina A, Silantyeva E, Ruvinskaya G. Clinical case of isolated lesion of oral mucosa by dermatitis herpetiformis. *BioNanoscience* 2020;10:311–4.
13. Simpson M, Cowen E, Cho S. Acral petechial eruptions without gastrointestinal symptoms: Three cases of dermatitis herpetiformis. *JAAD Case Rep.* 2020;6:935–8.
14. Weiss A, Nawrocki S, Laureano A, Scherl S, Shulman K, Kwon E. A rare case of dermatitis herpetiformis presenting as fingertip petechiae. *SKIN J Cutan Med.* 2020;4(1):68–71.
15. Kern M, Kim K, Johnson G, Hawkins S, Wong H. Dermatitis herpetiformis presenting as pseudovasculitis. *JAAD Case Rep.* 2017;3:444–7.
16. Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: A review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:562168. doi: 10.1155/2012/562168.
17. Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: An Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(2):163–9.
18. Lee R, Lobo Y, Spelman L. Development of dermatitis herpetiformis in chronic plaque psoriasis. *Case Rep Dermatol.* 2021;13:141–7.
19. Goh C, Pan J. Dapsone. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 9th ed. United States: McGraw-Hill; 2019. p. 3423–9.
20. Ralph J, Kelly A, Lally A, Kirby B. Recalcitrant dermatitis herpetiformis treated successfully with sulfasalazine. *Int J Dermatol.* 2020;60(4):1–2.
21. Wang Y, Yang B, Zhou G, Zhang F. Two cases of dermatitis herpetiformis successfully treated with tetracycline and niacinamide. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(3):273–5.
22. Nguyen K, Gwinn C, Vary J. Rituximab treatment for dermatitis herpetiformis in the setting of type 1 diabetes mellitus, celiac disease, vitiligo, autoimmune hemolytic anemia, and autoimmune thrombocytopenia. *JAAD Case Rep.* 2020;6:122–3.