



Pemfigoid Bullosa pada Pasien Lanjut Usia dengan *Stroke* Iskemik

Cinthia Christina Dewi
RS Husada, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pemfigoid bullosa (PB) adalah kelainan kulit akibat adanya autoantibodi pada protein hemidesmosom, yaitu protein BPAG1 dan BPAG2. Protein ini serupa dengan protein BPAG1 dan BPAG2 di susunan saraf pusat dengan fungsi serupa. Hal ini mengakibatkan hubungan antara PB dengan beberapa penyakit neurologis, karena reaksi silang. Dilaporkan kasus stroke iskemik yang juga menderita pemfigoid bulosa.

Kata kunci : Pemfigoid bullosa, stroke

ABSTRACT

Bullous pemphigoid is a skin disorder caused by autoantibodies in hemidesmosome protein BPAG1 and BPAG2. They are similar to the BPAG1 and BPAG2 proteins present in the central nervous system with similar functions, caused a close association between bullous pemphigoid and some neurological diseases, due to cross-reactions. This is a report of a case of ischemic stroke accompanied by bullous pemphigoid. **Cinthia Christina Dewi. Pemphigoid Bullosa in Elderly with Ischemic Stroke.**

Key words : Bullous pemphigoid, stroke

PENDAHULUAN

Pemfigoid bullosa (PB) adalah suatu kelainan kulit berupa bulla subepidermal yang berhubungan dengan adanya autoantibodi terhadap *basement membrane zone*, yaitu protein hemidesmosom BP180 (BPA2) dan BP230 (BPA1).¹ Insiden PB berkisar antara 4,5 sampai 14 kasus baru per 1 juta kasus per tahun, dengan manifestasi pada kulit berupa gatal dan bulla tegang lokalisata atau generalisata. Penyakit ini berhubungan erat dengan kelainan neurologis.¹⁻³ Kelainan neurologis dapat berupa demensia berbagai tipe, Parkinson, *multiple sclerosis*, neuropati perifer, kelainan serebrovaskular, dan epilepsi.² Hubungan PB dengan kelainan neurologik dikaitkan dengan antigen BP230 yang ada di kulit dan jaringan saraf.^{1,2}

Diagnosis PB dapat ditegakkan secara klinis dengan adanya bulla dengan dasar kulit eritematosa gatal, memiliki distribusi simetris terutama pada permukaan fleksor ekstremitas bawah, paha bagian dalam, dan abdomen. Lesi tidak melibatkan mukosa dan tidak melibatkan daerah leher dan kepala. Penegakan diagnosis ditambah dengan pemeriksaan histopatologik

dan *direct immunofluorescence*.¹

Tatalaksana lini pertama PB adalah kortikosteroid topikal dan sistemik.^{1,3,4} Pemberian agen immunosupresif lain masih kontroversial karena efikasinya belum dapat dibuktikan.⁴ Harus dilakukan terapi suportif untuk mencegah efek samping, terutama pada usia lanjut dan malnutrisi.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita 72 tahun mengalami lesi kemerahan pada kedua ekstremitas bawah dan abdomen sejak 2 minggu. Lesi disusul dengan timbulnya bula-bula yang menyebar luas dan simetris pada ekstremitas bawah dan atas serta abdomen. Bula tidak mudah pecah, berisi cairan serum berwarna kuning. Tidak terdapat lesi di kulit wajah, leher, dan mukosa. Pasien memiliki riwayat *stroke* sejak 2 tahun, disertai afasia motorik. Pasien hanya tirah baring, tidak dapat melakukan aktivitas mandiri. Ekstremitas atas dan bawah mengalami kontraktur pada bagian jari-jarinya. Pasien juga memiliki riwayat hipertensi dan infeksi saluran kemih (ISK) berulang. Diabetes melitus dan penyakit jantung

disangkal. Pasien menggunakan kateter urin dan *naso gastric tube* (NGT). Pasien mendapat terapi dengan perawatan *homecare* meliputi, captopril 2x25 mg, citicolin 2x500 mg, Neulin PS® 1x1, vitamin D3 1x1, pantoprazole 2x40 mg, asetilsistein 2x600 mg, cilostazol 1x100 mg.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 130/80 mmHg, nadi 86 kali/menit, suhu 36,3°C, laju napas 20 kali/menit. Status gizi malnutrisi dengan berat badan 40 kilogram dan tinggi badan 160 cm. Status generalis kepala, thorax, dan abdomen dalam batas normal. Pada ekstremitas didapatkan kontraktur digiti I pedis sinistra dan digiti IV, V pedis dekstra, serta pada digiti I, II manus dekstra et sinistra. Terdapat bekas luka dekubitus yang sudah membaik di area punggung.

Pada pemeriksaan kulit didapatkan bula dengan dasar eritematosa disertai erosi dan krusta pada bula yang telah pecah, ukuran lesi bervariasi dari lentikuler hingga numuler, menyebar simetris bilateral pada kedua ekstremitas bawah.

Alamat Korespondensi email: cyntiadewi1602@gmail.com



Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan Hemoglobin 10.7 g/dL, eritrosit $3.29 \times 10^6 \mu\text{L}$, hematokrit 32%, MCV 97 fl, MCH 33 pg, MCHC 33 g/dL, trombosit 451,000/ μL , leukosit 6,180/ μL , hitung jenis basofil/ eosinofil/ neutrofil batang/ neutrophil segmen/ limfosit/ monosit masing-masing: 0/2/0/67/23/8%, ureum 19 mg/dL, kreatinin 0.34 mg/dL, natrium 132.5 mEq/L, kalium 4.05 mEq/L, glukosa puasa 145 mg/dL.

Pada pemeriksaan histopatologi terdapat bula subepidermal disertai sebukan sel eosinofil di area bula dan dermis atas. Tampak pula sebukan sel radang menahun perivaskuler. Pada pemeriksaan imunofluoresensi tidak langsung ditemukan adanya endapan IgG dan C3 pada taut dermo-epidermal.

Diagnosis pemfigioid bullousa (PB) ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik dengan ditemukannya lesi kulit yang khas dan didukung dengan adanya hasil pemeriksaan histopatologi dan imunofluoresensi tidak langsung.

Terapi sistemik metilprednisolon 0,5 mg/KgBB/hari dengan *tapering off* setiap 1 minggu. Terapi topikal clobetasol propionate 1x sehari pada seluruh tubuh kecuali wajah dan leher, baik pada area lesi maupun area tanpa lesi, *tapering off* setiap 1 bulan; di bulan ke dua setiap 2 hari sekali, di bulan ke tiga 2 x per minggu, dan di bulan ke empat 1 x per minggu.

Setelah terapi 2 minggu pertama, lesi berkurang signifikan, dan setelah 3 minggu terapi, lesi sudah menghilang. Terapi dilanjutkan hingga dosis *tapering off* selesai.

DISKUSI

Diagnosis PB ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, yaitu tiga dari empat kriteria: usia lebih dari 70 tahun, tidak terdapat *atrophic scar*, tidak ada keterlibatan mukosa, tidak ada keterlibatan bulla di kepala dan leher.¹ Penegakan diagnosis ditambah dengan adanya gambaran bulla subepidermal mengandung eosinofil dan neutrofil pada pemeriksaan histopatologik. Pada pemeriksaan *indirect immunofluorescence* didapatkan adanya deposit antibodi IgG pada *basement membrane zone* dan pada *direct immunofluorescence* didapatkan adanya antibodi terhadap BP180 dan BP230.^{1,2}

Pada pasien ini ditemukan kriteria yang memenuhi untuk diagnosis PB, baik secara klinis, histopatologis, dan pemeriksaan *indirect immunofluorescence*.¹

Di RS Fagih, Iran tahun 2001 hingga 2016, pasien PB memiliki minimal satu kelainan neurologis, dan yang terbanyak adalah CVA.⁵ Berdasarkan studi di Rumah Sakit Finnish, England tahun 1987 hingga 2013, gangguan susunan saraf pusat berhubungan erat dengan kejadian PB. dengan angka kejadian 1.8 kali lebih tinggi pada infark serebri dibandingkan kontrol, dengan risiko tertinggi pada *multiple sclerosis* hingga 5.9 kali dibandingkan kontrol.⁶

Pasien ini menderita *stroke* iskemik sejak 2 tahun dengan gejala sisa afasia motorik dan kontraktur sendi.

Keratinosit pada stratum basal berdiri kokoh di atas *Basement membrane zone* (BMZ) karena terdapat protein struktural yang 'memaku' membrane sitoplasma keratinosit pada BMZ, disebut hemidesmosom, yang terdiri dari BP180 (BPA2) dan BP230 (BPA1).⁷ Pada PB terdapat autoantibodi yang mengikat hemidesmosom baik pada sisi dalam sel maupun sisi luar sel basal. Sebagian besar pasien PB memiliki autoantibodi terhadap BP230 atau disebut BPAG1e dan BP180 atau disebut BPAG2. BPAG1e dan BPAG2 mengikat *keratin intermediate filament* (KIF) yang berfungsi sebagai sitoskeleton dengan *desmosome*. Patofisiologi utama PB adalah adanya autoantibodi terhadap BPAG2. Antibodi IgG dapat mengaktifkan jalur komplemen yang mengakibatkan perlekatan leukosit pada *basement membrane* dan terjadilah pelepasan pada lapisan dermal-epidermal.³

BPAG1 dan BPAG2 juga berlokasi pada area sinaptik dan ekstrasinaptik susunan saraf pusat. BPAG2 adalah protein transmembran yang berfungsi menstabilisasi sinaps di susunan saraf pusat. BPAG1n adalah protein intraseluler yang berfungsi menghubungkan *intermediate filament*, *microtubule*, and *microfilament sitoskeletal* pada *basement membrane*. Perubahan susunan saraf pusat akibat penyakit neurologis dan perubahan sawar darah otak, akan mengakibatkan terpaparnya BPAG1 dan BPAG2, sehingga terjadi reaksi autoimun dan reaksi silang dengan antigen di kulit dan terjadilah PB.^{5,6,8}

Berdasarkan konsensus *European Academy of Dermatology and Venereology*¹ tatalaksana terbaik PB meliputi glukokortikoid topikal dan sistemik. Terapi topikal clobetasol propionate 0.05%, 30-40 g per hari, diawali pemberian 2 kali sehari pada seluruh tubuh termasuk kulit normal, kecuali wajah. Terapi awal harus diberikan dalam 15 hari pertama. Selanjutnya dilakukan *tapering off* menjadi 1 kali sehari selama sebulan, setiap 2 hari di bulan kedua, 2 kali seminggu di bulan ketiga, dan 1 kali seminggu di bulan keempat. Selanjutnya dosis pemeliharaan untuk 8 bulan, yaitu 10 g per minggu (dosis lebih rendah dibandingkan awal pemberian). Terapi kortikosteroid sistemik dimulai dengan dosis awal 0.5-0.75 mg per kg per hari untuk 15 hari pertama. Dosis di *tapering off* hingga dosis terendah 0.1 mg per kgBB per hari dalam 4-6 bulan.^{1,4}

Terapi agen immunosupresif seperti azatriopin, *mycophenolate mofetil*, masih kontroversial karena efektivitasnya belum diketahui, disertai efek samping yang sering dengan penggunaan jangka panjang.⁴

Pasien ini telah mendapat terapi sesuai konsensus *European Academy of Dermatology and Venereology* berupa terapi kortikosteroid topikal dan sistemik.

Pada pasien dilakukan pemeriksaan serial tekanan darah setiap hari, pemeriksaan gula darah setiap 2 minggu dan kadar lipid setiap 1 bulan. Pasien juga diberi suplemen kalsium dan vitamin D untuk mencegah osteoporosis, dan pantoprazol 1x 40 mg untuk mencegah ulkus peptikum. Pemeriksaan klinis setiap 2 minggu untuk memantau efek samping lain terutama infeksi pada saluran kemih dan saluran pernafasan. Pemeriksaan urin lengkap dilakukan tiap 1 bulan.

Berdasarkan studi di Rumah Sakit Coimbra University, tahun 1998 hingga 2010, 32.5% pasien mengalami komplikasi akibat terapi kortikosteroid, sebagian besar infeksi (infeksi saluran kemih, infeksi saluran pernafasan, erisipelas/selulitis), diabetes, dan pada 3 pasien terjadi sepsis akibat progresivitas infeksi.⁹

Efek samping kortikosteroid sistemik adalah osteoporosis, *avascular necrosis*, hipertensi, infeksi (ISK, infeksi saluran pernafasan, erisipelas, selulitis)⁹, resistensi insulin,



LAPORAN KASUS

hiperlipidemia, gangguan pada sistem imun, supresi dan gangguan pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, gangguan pada mata seperti katarak dan glaukoma, dan ulkus peptikum.¹⁰ Sedangkan efek samping kortikosteroid topikal adalah atrofi kulit, terutama pada pasien usia lanjut yang memiliki kulit tipis. Penetrasi kortikosteroid ke kulit pun akan meningkat. Efek samping lain adalah peningkatan risiko infeksi kulit.¹¹

Osteoporosis dapat terjadi pada 40% individu yang mendapat terapi kortikosteroid sistemik, terutama wanita post-menopause.¹⁰ Osteoporosis terjadi paling cepat 6 bulan setelah pemakaian kortikosteroid. Untuk mencegah osteoporosis, diberikan suplemen kalsium 1500 mg per hari dan vitamin D₂ 400 unit 2x sehari. Pemeriksaan densitas tulang dilakukan pada usia di atas 60 tahun yang mendapat glukokortikoid 5 mg per hari atau lebih.¹⁰

Pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid lebih dari 20 mg per hari dan lebih dari 2 minggu, harus mendapat vaksin influenza dan pneumokokus.¹⁰

SIMPULAN

PB berhubungan erat dengan penyakit neurologis seperti *stroke*, Parkinson, demensia, *multiple sclerosis*, dan epilepsi karena adanya autoantibodi IgG yang menyerang protein hemidesmosom kulit. Tatalaksana terbaik PB adalah kortikosteroid topikal dan sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum Consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *BJD*. 2015 Apr;174(4):867-77.
2. Brick KE, Weaver CH, Sapica R, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1191-7.
3. Sanley JR. Bullous pemphigoid. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SL, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.475-80
4. Zhao CY, Murell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *PMC*. 2015 Nov 20;(4):[9p]
5. Khosravani S, Handiani F, Alimohammadi R, et al. Frequency of neurological disorders in bullous pemphigoid patients: a cross-sectional study. *Int Sch Res Notices*. 2017 24:[8p]
6. Forsti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish care register study. *Sci Rep*. 2016;15(6):[9p]
7. Rihatmadja R. Anatomi dan faal kulit. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, eds. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Edisi 7. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia; 2017. h.3-6
8. Tarazona MJ, Mota AM, Gripp AC, et al. Bullous pemphigoid and neurological disease: statistics from a dermatology service. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(2):280-2
9. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, et al. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2): 274-9
10. Werth VP. Systemic glucocorticoids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SL, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.2147-53
11. Valencia IC, Kerdel FA. Topical corticosteroids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SL, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.2102-6.