



Pemfigus Vulgaris: Diagnosis dan Tatalaksana

Vincencius William

Dokter RSUD Karangasem, Karangasem, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Pemfigus vulgaris merupakan kelainan autoimun berupa vesikel atau bulla pada kulit ataupun mukosa yang berasal dari lapisan suprabasal epidermis. Penyebabnya karena antibodi yang menyerang desmoglein 1 dan desmoglein 2. Prevalensi penyakit ini 1-4 kasus per 100.000 jiwa, dengan mortalitas mencapai 75%. Artikel ini membahas gejala, diagnosis, tatalaksana, dan prognosis penyakit ini.

Kata kunci: Autoimun, pemfigus vulgaris, vesikobulosa

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is an autoimmune disease characterized by vesicles or bullae in skin and mucosa from the suprabasal layers of the epidermis. The etiology is antibody attacks desmoglein1 and desmoglein 2. The prevalence is approximately 1-4 cases per 100.000, with mortality rate up to 75%. This article discusses symptoms, diagnosis, treatment, and prognosis of this disease. **Vincencius William. Pemphigus Vulgaris: Diagnosis and Treatment.**

Keywords: Autoimmune, pemphigus vulgaris, vesticobullous

PENDAHULUAN

Pemfigus vulgaris berasal dari 2 kata, yaitu *pemphix* berasal dari bahasa Yunani yang artinya gelembung, dan *vulgaris* berasal dari bahasa Latin yang artinya umum. Kata pemfigus pertama kali disebut oleh Wichman pada tahun 1791.¹ Pemfigus merupakan kelainan autoimun yang manifestasi klinisnya berupa bulla atau vesikel di kulit ataupun mukosa, memiliki karakteristik histologi pembentukan vesikel dan bulla yang disebabkan proses akantolisis dan secara imunopatologi terdapat imunglobulin yang menyerang sel keratinosit permukaan kulit.² Pemfigus vulgaris merupakan penyakit yang jarang tetapi dapat berakibat fatal karena risiko infeksi sekunder.⁷

DEFINISI

Pemfigus merupakan kelainan autoimun berupa bulla atau vesikel di kulit ataupun mukosa, berasal dari lapisan suprabasal epidermis dan disebabkan oleh proses akantolisis, secara imunopatologi terdapat imunglobulin yang menyerang sel keratinosit.² Pemfigus dibagi menjadi 2 kelompok utama, yaitu pemfigus vulgaris dan pemfigus *foliaceus*. Pada pemfigus vulgaris, bulla muncul dari lapisan suprabasal epidermis, sedangkan pada pemfigus *foliaceus*, bulla muncul pada lapisan

granulosum.

EPIDEMIOLOGI

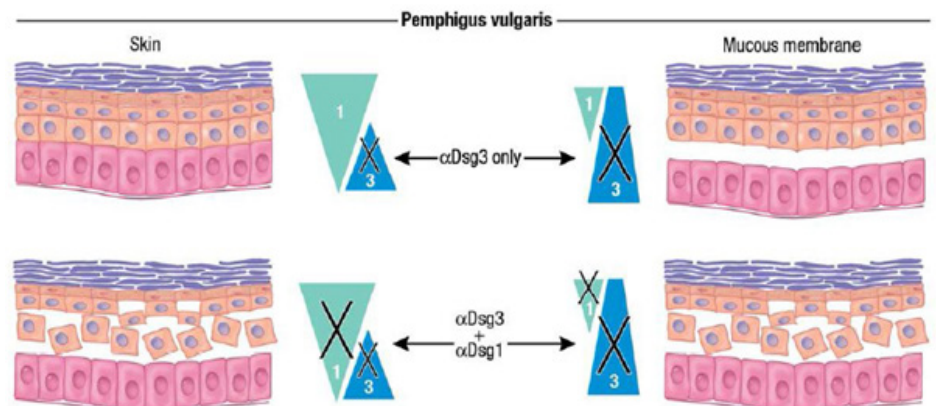
Prevalensi pemfigus vulgaris 1-4 kasus per 100.000, dengan insidens 0,5-4 kasus per 1 juta orang per tahun; kejadian tertinggi di dunia terdapat di Amerika Serikat dan Eropa. Dapat terjadi pada seluruh kelompok usia, umumnya pada kelompok usia 50-60 tahun, sama antara pria dan wanita. Pemfigus vulgaris banyak terjadi pada keturunan Yahudi dan Timur Tengah, berhubungan dengan *human leukocyte antigen* (HLA) DR4 dan DR6.^{2,5,7,9}

Pemfigus vulgaris berdasarkan kelompok umur penderitanya dibagi menjadi *childhood*

pemphigus vulgaris jika mengenai anak kurang dari 12 tahun, *juvenile pemphigus vulgaris* jika mengenai anak usia 12-18 tahun. Angka mortalitas kasus pemfigus vulgaris mencapai 75% pada tahun pertama.⁸

ETIOPATOGENESIS

Penyebab pemfigus vulgaris adalah antibodi yang menyerang desmoglein 1 dan desmoglein 3. Jika yang diserang hanya desmoglein 3, maka lesi mukosa yang dominan terkena. Desmoglein merupakan protein yang berperan dalam adhesi sel terutama di epidermis dan membran mukosa (**Gambar 1**).¹⁰ Antibodi tersebut merupakan subkelas IgG1 dan IgG4, tetapi yang patogenik ialah



Gambar 1. Skema patogenesis pemfigus vulgaris²

Alamat Korespondensi email: william_180792@hotmail.com



IgG4, dapat menyebabkan proses akantolisis tanpa adanya sel komplemen atau sel inflamasi. Pembentukan autoantibodi bersifat *T-cell dependent*, Th1 dan Th2 yang autoreaktif terjadi pada pemfigus vulgaris. Terdapat hubungan antara kadar antibodi dan aktivitas penyakit. Antibodi ini dapat melalui plasenta dan akan menyebabkan bulla sementara pada neonatus.¹¹ Antibodi antidesmoglein menyebabkan pembentukan bulla, terbukti dari penelitian Atmaga, *et al*, pada tikus yang disuntik antibodi terhadap desmoglein 1 dan 3, akan muncul bulla yang secara histologi menyerupai pemfigus vulgaris.²

Pemfigus vulgaris dapat muncul bersamaan dengan penyakit autoimun lain seperti miastenia gravis dan SLE.¹²

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis ditandai oleh erosi lapisan mukosa dan bulla di kulit dan mukosa dengan dasar dapat berupa kulit normal atau eritema, dapat mengenai kulit seluruh tubuh. Bulla ber dinding tipis dan mudah pecah. Awalnya dapat berisi cairan jernih, jika bertambah berat dapat berisi cairan mukopurulen atau darah (**Gambar 2**). Pada sekitar 60% kasus lesi pertama kali muncul di mulut, sisanya muncul pertama kali di kulit kepala, wajah, leher, ketiak atau genital. Lesi tidak gatal tetapi nyeri.



Gambar 2. Lesi kulit pemfigus vulgaris²

Bulla yang pecah akan membentuk erosi kemudian krusta, merupakan jalan untuk infeksi sekunder yang dapat meningkatkan mortalitas. Krusta sulit sembuh; jika sembuh akan membentuk lesi hiperpigmentasi tanpa scar, karena lapisan dermis tidak terlibat.^{2,6}

Lesi mukosa dapat merupakan satu-satunya tanda pemfigus vulgaris sebelum adanya lesi kulit yang dapat muncul 5 bulan hingga 1 tahun setelah adanya lesi mukosa. Lesi mukosa dapat mengenai mukosa oral (**Gambar 3**), mukosa hidung, konjungtiva, penis, dan mukosa vagina. Lesi pada mulut

dapat berlanjut hingga ke tenggorokan, menimbulkan suara serak dan sulit menelan. Pada beberapa kasus dapat terjadi esofagitis meskipun gangguan kulit terkontrol. Pada umumnya pemfigus vulgaris mengenai mukosa terlebih dahulu sebelum lesi kulit. Kasus yang hanya mengenai kulit tanpa mengenai lapisan mukosa jarang terjadi.



Gambar 3. Lesi mukosa oral pemfigus vulgaris²

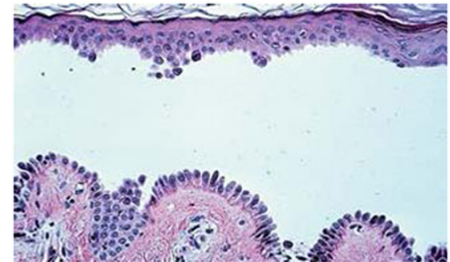
DIAGNOSIS

Diagnosis pemfigus vulgaris dapat ditegakkan jika ditemukan hasil positif pada pemeriksaan klinis, pemeriksaan histologi, dan uji imunologik, atau dua tanda yang mengarah diagnosis pemfigus vulgaris dan adanya uji imunologik.¹³

Pada pemeriksaan fisik terdapat *Nikolsky sign*, tanda ini sensitif tetapi tidak spesifik. *Nikolsky sign* dilihat dengan cara menggosokkan tangan dari daerah normal hingga ke lesi, hasil positif jika kulit mengelupas, menandakan pelepasan lapisan superfisial lapisan basal epidermis. Selain itu, terdapat *Asboe-Hansen sign* berupa gambaran bulla yang melebar jika bagian tengah bulla ditekan.⁶

Gambaran histologi pada biopsi lesi pemfigus vulgaris berupa gambaran bulla suprabasiler dengan akantolisis. Lapisan antara stratum basale epidermis dan bagian epidermis lain yang lebih superfisial tampak lepas dan membentuk bulla. Kadang tampak sel

keratinosit yang lepas ke dalam bulla. Bagian superfisial epidermis terlihat intak (**Gambar 4**).²



Gambar 4. Gambar histopatologi pemfigus vulgaris²

Pemeriksaan imunologi berperan penting; pemeriksaan imunofluoresensi direk ataupun indirek baik terhadap antibodi serum maupun lesi kulit dapat mendukung diagnosis, pemeriksaan antibodi pada lesi lebih spesifik dan sensitif dibandingkan pada antibodi serum. *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk mengetahui adanya antibodi yang menyerang desmoglein 1 dan desmoglein 3 menunjang diagnosis pemfigus vulgaris, sedangkan adanya antibodi yang hanya menyerang desmoglein 1 menunjang diagnosis pemfigus *foliaceus*. Pemeriksaan ELISA bersifat spesifik, sedangkan pemeriksaan imunofloresensi lebih sensitif. Pemeriksaan antibodi juga dapat membantu menilai keberhasilan terapi, pada penderita yang telah remisi tidak terdapat lagi antibodi.⁹

Ikeda, *et al*, membuat skoring derajat pemfigus vulgaris, skoring tersebut berhubungan dengan pengobatan (**Tabel 1**).⁶

Pemfigus vulgaris dibedakan dari dermatitis herpetiformis dan pemfigoid bulosa. Dermatitis herpetiformis dapat mengenai anak dan dewasa, keadaan umum penderita baik, keluhan gatal sangat nyata, ruam polimorf, dinding vesikel/ bulla tegang dan

Tabel 1. Tabel skoring derajat pemfigus vulgaris⁷

Score	Luas lesi (%) ^a	<i>Nikolsky's sign</i>	Jumlah lesi baru per hari	Luas lesi mulut (%) ^b
3	>15	Nyata	>5	>30
2	5-15	Positif	1-5	5-30
1	<5	Hanya lokal	Jarang muncul ^c	<5
0	Tidak ada	Tidak ada	Tidak terdeteksi	Tidak ada

^a Persentase luas lesi dibandingkan dengan seluruh luas permukaan kulit

^b Persentase luas lesi dibandingkan dengan seluruh mukosa oral

^c Hanya beberapa bulan setiap minggu skor <5=ringan, 5-7=sedang, >7=berat



berkelompok. Pemfigus vulgaris umumnya mengenai orang dewasa, keadaan umumnya buruk, tidak gatal, bulla ber dinding kendur, dan biasanya generalisata. Pada dermatitis herpetiformis, bulla letaknya di subepidermal, sedangkan pada pemfigus vulgaris, bulla letaknya intraepidermal dan terdapat akantolisis. Pemfigoid bulosa berbeda dari pemfigus vulgaris karena keadaan umum baik, bulla tegang, dan letaknya di subepidermal.

DIAGNOSIS BANDING

Pemfigus vulgaris dibedakan dari dermatitis herpetiformis dan pemfigoid bulosa. Dermatitis herpetiformis dapat mengenai anak dan dewasa, keadaan umum penderita baik, keluhan gatal sangat nyata, ruam polimorf, dinding vesikel/ bulla tegang dan berkelompok. Pemfigus vulgaris umumnya mengenai orang dewasa, keadaan umumnya buruk, tidak gatal, bulla ber dinding kendur, dan biasanya generalisata. Pada dermatitis herpetiformis, bulla letaknya di subepidermal, sedangkan pada pemfigus vulgaris, bulla letaknya intraepidermal dan terdapat akantolisis. Pemfigoid bulosa berbeda dari pemfigus vulgaris karena keadaan umum baik, bulla tegang, dan letaknya di subepidermal.

TATALAKSANA

Tatalaksana harus dilakukan segera setelah didiagnosis meskipun lesi hanya sedikit, karena lesi akan cepat meluas dan jika tidak ditatalaksana dengan baik prognosisnya buruk.⁶ Tatalaksana pemfigus vulgaris dibagi dalam 3 fase, yaitu fase kontrol, fase konsolidasi, dan fase *maintenance*.⁹

Fase kontrol adalah fase penyakit dapat dikontrol, terbukti dari tidak terbentuknya lesi baru dan penyembuhan lesi yang sudah ada.

Tabel 2. Kriteria Sembuh pasien pemfigus vulgaris⁷

Kondisi pasien	Kriteria
Sembuh Total	Pasien sudah tidak menunjukkan gejala pemfigus vulgaris tanpa pengobatan apapun selama 1 tahun
Remisi	Pasien mendapatkan pengobatan prednison < 10 mg/hari
	Tidak mendapatkan pengobatan lain
	Tidak ada lesi kulit aktif
	Tidak ada lesi kulit baru
	<i>Nikolsky's sign</i> 5% mukosa yang terkena
Aktif	Tidak masuk kriteria remisi dan sembuh total

Direkomendasikan kortikosteroid dosis tinggi, umumnya prednison 100-150 mg/hari secara sistemik, alternatif adalah deksametason 100 mg/hari. Dosis harus di *taper off* segera setelah lesi terkontrol. Selama terapi kortikosteroid dosis tinggi harus dipantau risiko diabetes, infeksi, hipertensi, gangguan jantung dan paru.^{9,14}

Obat-obat immunosupresi, seperti *azathioprine*, *mycophenolate mofetil*, *methotrexate*, dan *cyclophosphamide*, dikombinasi dengan kortikosteroid dosis rendah dapat mengurangi efek samping kortikosteroid. *Azathioprine* merupakan terapi adjuvan yang sering digunakan karena relatif murah dan aman dikombinasikan dengan kortikosteroid dosis tinggi. Dosis *azathioprine* 2,5 mg/kgBB/hari. Prednison dengan *azathioprine* lebih efektif daripada prednison saja, *azathioprine* tanpa prednison baru memberikan efek positif 3-5 minggu kemudian. *Mycophenolate mofetil* 2 gram/hari dapat memberikan efek positif, tetapi jarang digunakan karena efek toksiknya. *Cyclophosphamide* 1-3 mg/kgBB/hari efektif jika dikombinasikan dengan kortikosteroid.^{9,11,14}

Plasmaferesis dapat dikombinasi dengan obat-obat immunosupresi, dilakukan tiga kali seminggu dengan mengganti 2 L plasma setiap plasmaferesis. Plasmaferesis tanpa kombinasi obat immunosupresi dapat menyebabkan *rebound* pembentukan antibodi. Plasmaferesis memiliki risiko infeksi, saat ini banyak digantikan dengan IVIG.

Jaou, *et al*, dikutip dari Bystry, *et al*, menyatakan serum antibodi berkurang lebih dari setengah pada 1-2 minggu pertama pemakaian IVIG. IVIG diduga bekerja meningkatkan katabolisme molekul immunoglobulin, sehingga dapat mengurangi antibodi. Dosis IVIG 2 gram/kgBB/dosis selama 3-5 hari.⁹

Fase konsolidasi adalah fase terapi untuk mengontrol penyakit hingga sebagian besar (sekitar 80%) lesi kulit sembuh, fase ini dimulai saat berlangsung penyembuhan kulit hingga sebagian besar lesi kulit telah sembuh. Lama fase ini hanya beberapa minggu, jika penyembuhan lambat dosis terapi kortikosteroid ataupun terapi adjuvan immunosupresan perlu ditingkatkan.⁹

Fase maintenance adalah fase pengobatan

dengan dosis terendah yang dapat mencegah munculnya lesi kulit baru, fase ini dimulai saat sebagian besar lesi telah sembuh dan tidak tampak lagi lesi baru. Pada fase ini dosis kortikosteroid diturunkan bertahap, sekitar seperempat dosis setiap satu hingga dua minggu. Penurunan yang terlalu cepat berisiko memunculkan lesi kulit baru, penurunan yang terlalu lambat meningkatkan risiko efek samping kortikosteroid. Jika pada fase ini muncul lesi baru minimal dapat diberi kortikosteroid topikal atau intralesi. Jika lesi jumlahnya banyak, dosis kortikosteroid ditingkatkan 25-50%. Pada fase ini obat-obat immunosupresi perlu dibatasi karena mempunyai efek samping infertilitas dan meningkatkan risiko kanker.

Obat topikal seperti *sulfadiazine* perak 1% dapat mencegah infeksi sekunder. Lesi mukosa dapat diberi obat kumur *diphenhydramine hydrochloride*. Kortikosteroid topikal dapat memberikan efek positif pada lesi minimal. Pasien harus tetap mandi setiap hari untuk mengurangi risiko infeksi sekunder, mengurangi penebalan krusta dan mengurangi bau badan.^{6,9}

Ahmed, *et al*, meneliti 5 pria dan 5 wanita pasien pemfigus vulgaris berusia 35-64 tahun yang memiliki kontraindikasi terhadap kortikosteroid dan obat immunosupresan, antara lain diabetes melitus tidak terkontrol, hipertensi tidak terkontrol, retinopati hipertensi, osteoporosis, fraktur multipel, *dysfunctional uterine bleeding*, gangguan fungsi renal, *unexplained anemia*, psikosis berat, dan gangguan *mood* signifikan. Tatalaksana lini pertama adalah *rituximab* (dosis 375 mg/m²) satu minggu sekali selama delapan minggu diikuti setiap bulan selama empat bulan, dikombinasikan dengan IVIG (2 gram/kgBB/dosis) diberikan hingga kadar CD20⁺ B cell 15% atau lebih.¹⁵

PROGNOSIS

Pemfigus vulgaris jika tidak diobati berisiko tinggi kematian, sebagian besar disebabkan oleh sepsis dan gangguan keseimbangan cairan. Penggunaan kortikosteroid akan mengurangi angka kematian 5% hingga 15%. Morbiditas dan mortalitas berkaitan dengan beratnya penyakit, efek dosis maksimum kortikosteroid untuk mencapai remisi, dan adanya infeksi lain. Kasus relaps umumnya terjadi pada 2 tahun pertama.¹¹

TINJAUAN PUSTAKA



SIMPULAN

Pemfigus vulgaris merupakan kelainan autoimun dengan manifestasi bulla atau vesikel pada kulit dan mukosa. Penyebabnya

adalah antibodi yang menyerang desmoglein 1 dan desmoglein 3. Prevalensi kasus 1-4 per 100.000 jiwa. Diagnosis berdasarkan manifestasi klinis, gambaran histologi, dan

uji imunologik. Tatalaksana terbagi menjadi 3 fase, yaitu fase kontrol, fase konsolidasi, dan fase *maintenance*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reddy VG, Ramlal G, Reddy KJ, Swetha K, Madhavi A. Pemphigus vulgaris: Application of occlusal soft splint with topical steroid in the treatment. *Kailasam S, editor. J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2011;23:263-6.
2. Stanley JR. Pemphigus. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 459-68.
3. Perez OA, Patton T. Novel therapies for pemphigus vulgaris. *Drugs Aging.* 2009;26(10):833-46.
4. Chmurova N, Svecova D. Pemphigus vulgaris: A 11 year review. *Bartisl Lek Listy.* 2009;500-3.
5. Margolis DJ. A randomized trial and the treatment of pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2010;130(8):1964-6.
6. James W, Berger T, Elston D. *Chronic blistering disorder. Andrew's disease of the skin.* 11th ed. Elsevier; 2011.
7. Guillen S, Khachemoune A. Pemphigus vulgaris: A short review for the practitioner. *Dermatol Nurs.* 2007;19(3):269-72.
8. Kanwar A, Vinay K, Sawatkar G, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(5):632.
9. Bystry J, Rudolph J. Pemphigus. *Lancet.* 2005;366(9479):61-73.
10. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1800-10.
11. Wojnarowska F, Venning V, Burge S. *Immunobullous diseases. Rook's textbook of dermatology.* 7th ed. Blackwell Publishing; 2004.
12. Turkington C, Dover J. *The encyclopedia of skin and skin disorder.* 3rd ed. Facts on File; 2007.
13. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(4):456-69.
14. Samadi Zeynab GF, Davari P, Firouz A. Opinions of Experts from Asia on the Diagnosis and Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Iran J Dermatol.* 2007.
15. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2016; 34:25-31.