
TRANSISI PEMPHIGUS FOLIACEUS MENJADI PEMPHIGUS VULGARIS DENGAN KETERLIBATAN LESI ORAL : LAPORAN KASUS

Suniti, Tenny Setiani Dewi

Residen Program Studi Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran
Bagian Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran
Jl. Sekeloa Selatan I, Lebak Gede Cobleng, Bandung
E-mail: bundasuniti@gmail.com
e-mail: tenny.setiani@unpad.ac.id

KATA KUNCI

Lesi oral, Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Vulgaris, transisi

ABSTRAK

Pendahuluan Transisi Pemphigus Foliaceus (PF) menjadi Pemphigus Vulgaris (PV) dikonfirmasi dengan pemeriksaan antidesmoglein. Pada PF target perlekatan sel glikoprotein desmoglein-1 (dsg-1) sedangkan target PV di dsg-1 dan desmoglein-3 (dsg-3). Transisi PF menjadi PV merupakan kasus jarang dan sulit dipahami mekanismenya. **Tujuan** Kasus ini mendeskripsikan transisi PF menjadi PV. **Kasus** Seorang laki-laki 35 tahun dirujuk dari Ilmu Penyakit Kulit Kelamin didiagnosis PF. Keluhan luka di sudut bibir kiri, nyeri dan sulit membuka mulut. Pemeriksaan ekstraoral didapatkan lesi di sudut bibir kiri menyambung ke pipi ditutupi krusta dan tendesi perdarahan. Intraoral ditemukan lesi eritem, ditutupi pseudomembran putih pada 1/3 dorsum lidah, lateral lidah, kiri, mukosa bukal, tidak sakit. Lesi perbaikan setelah diterapi dan 3 bulan kemudian kambuh didiagnosis PV. Ekstraoral ditemukan lesi erusif, eritem, krusta pada bibir dan intraoral terdapat lesi erusif, eritem di mukosa labial, mukosa bukal, serta dorsum lidah. **Penatalaksanaan** Terapi diberikan *Dexametason*, *Nystatin*, *Chlorhexidine gluconate* 0,2% dan lesi mengalami perbaikan. **Pembahasan** Transisi PF menjadi PV pada kasus ini setelah terjadi kekambuhan beberapa kali. Mekanismenya sulit dipahami, diduga adanya inflamasi jaringan terpapar sistem imun karena tingginya aktivitas penyakit. Perubahan PF menjadi PV tergantung kualitas dan kuantitas transisi profil anti-dsg3(-) / dsg1(+) menjadi anti-dsg3(+) / dsg1(+). Secara histopatologi akantolisis pada PF terjadi di suprabasal sedangkan PV di subkorneal. Lesi oral jarang ditemukan terjadi pada PF oral sedangkan PV sebaliknya. **Simpulan** Transisi PF menjadi PV terjadi dikarenakan kekambuhannya. Lesi oral dapat menjadi salah satu indentifikasi terjadinya transisi PF menjadi PV.

KEYWORDS

Oral lesions, Pemphigus Foliaceus, Pemphigus Vulgaris, transition

ABSTRACT

Background The transition of Pemphigus foliaceus (PF) to Pemphigus Vulgaris (PV) is confirmed by antidesmoglein examination. The PF's target is attachment between desmoglein-1 (dsg-1) glycoprotein cells while PV target is dsg-1 and desmoglein-3 (dsg-3). PF can transition into PV is a rare and difficult to understand mechanism. **Objectives** This case describes transition of PF to PV. **Case Report** A 35-year-old male was referred from Department of Dermatology with diagnosis of PF. His complaints was lesion of angular of inferior lip, difficult to open the mouth and painful. Extraoral examination found a lesion of angular of the inferior lip connects labial mucosa with crust and tend

*to bleed. Intraoral founded erosive lesions covered white pseudomembrane on 1/3 dorsum of tongue, lateral tongue left, buccal mucosa and no pain. Healed after treatment and 3 months later relapsed and diagnosed with PV. Extraoral are found erosive lesions, erythema, crust of sanguinolenta on lips and intra oral erosive lesions, erythem in labial mucosa, buccal mucosa, and dorsum of the tongue. **Case Management** Therapy was given Dexamethasone, Nystatin, Chlorhexidine gluconate 0.2% and lesions improved. **Discussion** The transition PF to PV after recurrence several times. The mechanism is no understand and suspected inflammation of skin exposed to immune system due to high activity of disease. PF is not intraoral involvement while PV occurs frequently. **Conclusion** The transition of PF into PV can occured due to recurrence. Oral lesions can be identification of transition PF become PV.*

LATAR BELAKANG

Pemphigus merupakan penyakit autoimun yang ditandai adanya bula akibat hilangnya adhesi sel keratinosit yang dimediasi oleh autoantibodi desmoglein 1 (dsg-1) dan / atau desmoglein 3 (dsg-3)^{1,2}. Pemphigus foliaceus (PF) dan Pemphigus vulgaris (PV) merupakan sub tipe utama dari pemphigus^{3,4,5}. PF dapat bertransformasi menjadi PV begitu pula sebaliknya. Transisi PF menjadi PV merupakan suatu kasus yang jarang dan belum dimengerti mekanismenya⁶. Insidensi transisi PF menjadi PV adalah 1 kasus setiap 1 juta kasus, perubahan PF menjadi PV lebih jarang dibandingkan PV menjadi PF^{6,7,8}.

Perbedaan gambaran klinis PF dan PV berupa ada tidaknya keterlibatan lesi oral pasien, pada PF jarang terjadi keterlibatan lesi oral sedangkan PV sebaliknya^{5,9}. Penegakkan diagnosis PF atau PV selain dari pemeriksaan klinis juga melalui pemeriksaan biopsi yang dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologis^{5,10,11}. Pemeriksaan histopatologis dapat berupa DIF (*Direct*

Imunofluorescence) dan ELISA^{2,6}. Pada Pasien dengan lesi yang parah dapat dilakukan insisi langsung kemudian dilakukan pemeriksaan secara mikroskopis dan hasil pemeriksaan mikroskopis akan menunjukkan adanya sel Tzanck^{10,11}.

Pada pemeriksaan histopatologis akan terlihat perbedaan PF dan PV dari lokasi terjadinya akantolisis. Pada PF terjadi akantolisis di subkorneum, tepatnya di stratum spinosum atau stratum granulosum, sedangkan PV terjadi di atas membrane basalis. Target utama PF adalah dsg-1 berupa glikoprotein berukuran 160 kDa. Target PV berupa dsg-1 dan dsg-3 berupa glikoprotein 130 kDa dan 160kDa. Epitel rongga mulut didominasi dsg-3 sedangkan pada kulit dsg-1. Hal inilah yang membedakan lesi-lesi antara PF dan PV. Inaktivasi desmoglein merupakan akibat dari reaksi antibodi antidesmoglein yang melawan keratinosit sehingga terlepasnya ikatan antar sel yang menimbulkan terbentuknya ruang kosong yang kemudian

terisi cairan ekstraseluler yang membentuk bula^{1,4,12}.

Gejala PF atau PV diawali adanya rasa gatal dan sensasi terbakar pada kulit di daerah kulit kepala, dan cepat berkembang ke leher, punggung, perut, dan ketiak. Lesi berupa blister yang mudah pecah sehingga menimbulkan perdarahan dan rasa sakit. Faktor pencetusnya antara lain faktor lingkungan termasuk obat-obatan yang mengandung thiol, antara lain penicillamine, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diet (bawang), agen fisik dan virus^{11,13}.

Prevalensi PF sangat rendah dibanding PV yang umumnya terjadi pada usia pertengahan (dekade ke-4 dan ke-5) dan tidak ada perbedaan jumlah kasus pada laki-laki maupun perempuan. Rasio terjadinya PV pada perempuan dan laki-laki adalah 1,34: 1 sedangkan PF 3: 1. Tingkat mortalitas PF lebih rendah dibandingkan dengan PV^{8,14}. Meskipun tidak semua kasus PV memiliki prognosis buruk. Beberapa penelitian menunjukkan mortalitas yang lebih rendah pada pasien dengan keterlibatan mukosa (1%-17%) dibandingkan penderita dengan PV mukokutan (34%-42%)^(8,14)

Tujuan

Transformasi PF menjadi PV merupakan kasus yang jarang terjadi. Laporan kasus ini

mendesripsikan bagaimana terjadi transisi PF menjadi PV secara klinis.

KASUS DAN PENATALAKSANAAN

Seorang pasien laki-laki berusia 38 tahun dikonsul ke Ilmu Penyakit Mulut dari Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (IKK) dengan diagnosis PF disertai infeksi sekunder. Terjadi pada area sudut mulut sehingga pasien mengeluhkan sakit saat membuka mulut. Hasil pemeriksaan ekstra oral didapatkan lesi erosif disertai krusta sanguinolenta dengan tendensi perdarahan di sudut bibir kiri, di bawah cuping hidung, di sekitar mata kiri dan kanan, kulit kepala serta di seluruh badan. Pemeriksaan intra oral pada mukosa labial kiri bawah, mukosa bukal kanan dan lateral lidah kiri serta ventral lidah ditemukan lesi erosif, ditutupi pseudomembran putih yang tidak dapat dikerok. Penatalaksanaan pasien dilakukan bersama secara multidisiplin dan sembuh setelah perawatan 18 hari.

Tiga bulan kemudian pasien mengalami kekambuhan penyakitnya dan didiagnosis sebagai PV. Hasil pemeriksaan ekstra oral ditemukan lesi erosif yang ditutupi krusta pada perioral dan bibir. Pemeriksaan intra oral terdapat lesi erosif, eritem pada mukosa labial atas dan bawah, lateral lidah kanan dan dorsum lidah. Pasien tidak dapat membuka mulut secara maksimal karena sakit.



Gambar 1. Kunjungan pertama pada saat terdiagnosis PF gambar A.B. krusta pada ekstra oral, C.D.E.F. Erosif pada mukosa labial bawah yang merupakan perluasan dari lesi ekstra oral, lateral lidah dan mukosa bukal kanan.

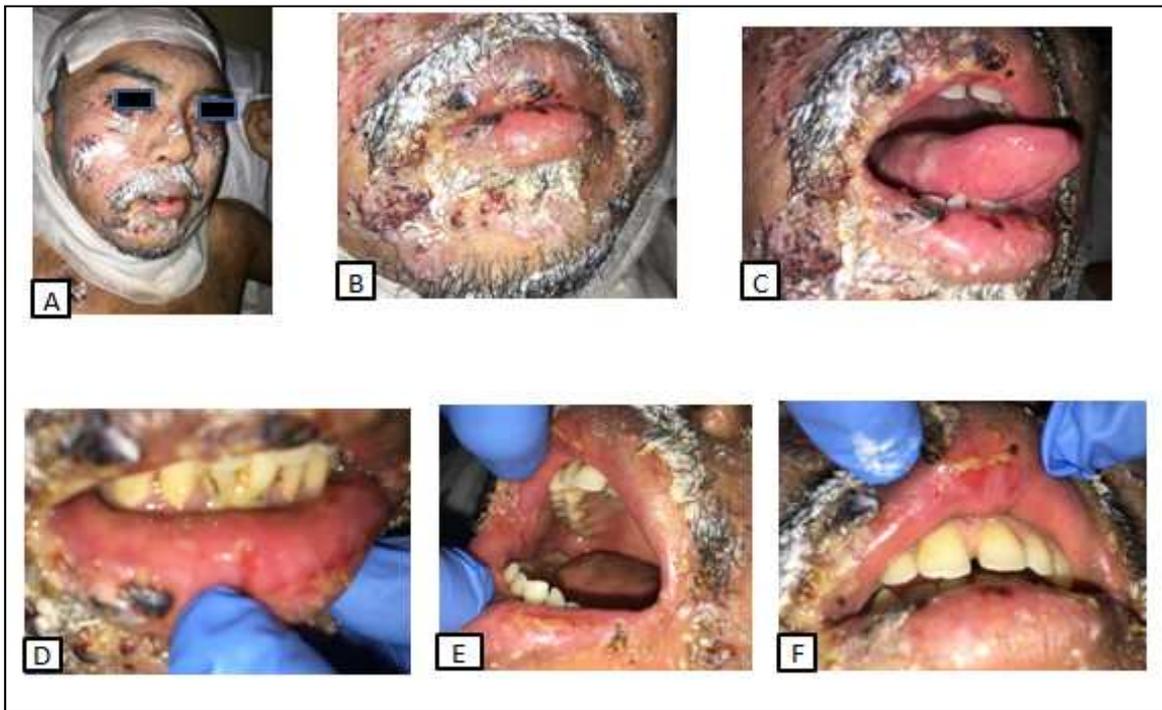
Hasil pemeriksaan laboratorium dari albumin dan natrium serta peningkatan perawatan pertama dan perawatan kedua LED, glukosa sewaktu, dan glukosa 2 jam menunjukkan penurunan hemoglobin, sesudah puasa natrium (Tabel 1). hematokrit, eritrosit, MCV, MCH,

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Didiagnosis PF

Pemeriksaan Laboratorium	4 Januari 2018	Normal
Hematologi		
Hemoglobin	10,1	14-17,4 g/dL
Hematokrit	32,5	41,5-50,4%
Leukosit		4,50-11,0 juta/uL
Eritrosit	4,10	4,4-6,0 juta/uL
Trombosit		150-450 ribu/uL
MCV	79,3	80-96 fL
MCH	24,6	27,5-33,2 pg
MCHC	31,1	33,4-35,5%
Kimia		
Glokosa sewaktu	229	<140 mg/dL
SGOT		15-37 U/L
SGPT		16-63 U/L
Albumin	2,8	2,10 g/dL
Ureum	42,0	15-39 mg/dL
Kreatinin	0,79	0,8-1,3 mg/dL
Kalsium ion	5,65	4,5-5,6mg/dL
Mikrobiologi		
	Resistensi	
	Tetracyclin	

Tiga bulan kemudian pasien mengalami kekambuhan penyakitnya dan didiagnosis sebagai PV. Hasil pemeriksaan ekstra oral ditemukan lesi erosif yang ditutupi krusta pada perioral dan bibir. Pemeriksaan intra

oral terdapat lesi erosif, eritem pada mukosa labial atas dan bawah, lateral lidah kanan dan dorsum lidah. Pasien tidak dapat membuka mulut secara maksimal karena sakit.



Gambar 2. Kunjungan pertama pada saat terjadi kekambuhan

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Didiagnosis PV

Pemeriksaan Laboratorium	8 April 2018	Normal
Hematologi		
Hemoglobin	9,9	14-17,4 g/dL
Hematokrit	30,9	41,5-50,4%
Leukosit	11,96	4,50-11,0
Eritrosit	4,02	juta/uL
Trombosit	513	4,4-6,0
MCV	76,9	juta/uL
MCH	24,6	150-450
MCHC	32,0	ribu/uL
Kimia		
Glokosa	200	27,5-33,2 pg
sewaktu	39	33,4-35,5%
SGOT	75	
SGPT	2,10	<140 mg/dL
Albumin		15-37 U/L
Ureum		16-63 U/L
Kreatinin		2,10 g/dL
Kalsium ion		15-39 mg/dL

Mikrobiologi	Resistensi	0,8-1,3 mg/dL
	Tetracyclin	4,5-5,6mg/dL
	Ampicilin	
	Cefotaxim	
	Cefadroxil	
	Amoxicillin	
	Benzilpeniil lin	

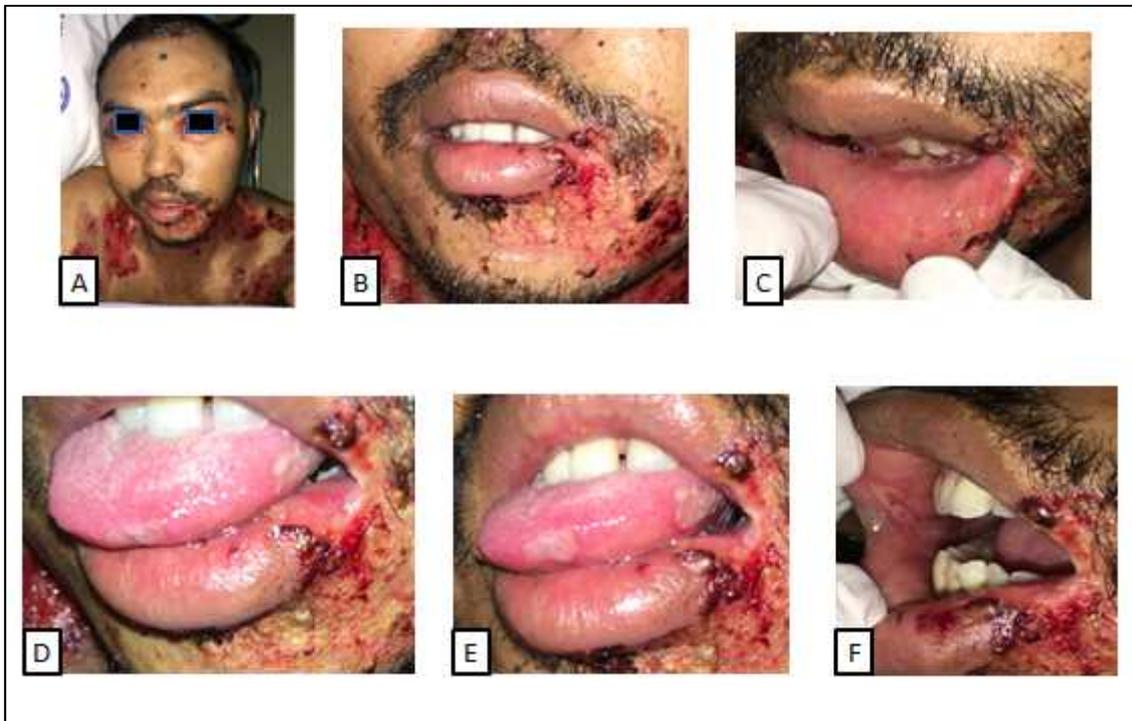
PENATALAKSANAAN KASUS

Pada perawatan pertama Penatalaksanaan kasus ini dilakukan bersama dengan berbagai disiplin ilmu lain. Pada saat terdiagnosis PF dari Penyakit Mulut diberikan terapi non farmakologi berupa edukasi cara membersihkan dan memelihara gigi serta

rongga mulutnya. Terapi farmakologi diberikan NaCl 0,9% sebagai kompres pada lesi bibir dan perioral, dilanjutkan aplikasi Hidrokortison 1% dan obat kumur Chlorhexidin gluconate (CHX) 0,2% selama 1 minggu. Perbaikan lesi kurang signifikan sehingga diberikan kortikosteroid topikal berupa Dexametason ampul 5 mg/ml yang ditambahkan aquadest 500 ml sebagai kompres lesi ekstra oral dan kumur sehari 3

kali. Lesi mengalami perbaikan secara signifikan setelah 1 minggu (Gambar 2 dan 4).

IKK memberikan larutan asam salisilat 0,1% dan NaCl 0,9% sebagai kompres pada bagian tubuh yang terdapat lesi erosif, serta pemberian terapi sistemik berupa Metilprednisolon, Azatioprin, Ranitidin, Ciproloxasin dan Novorapid .



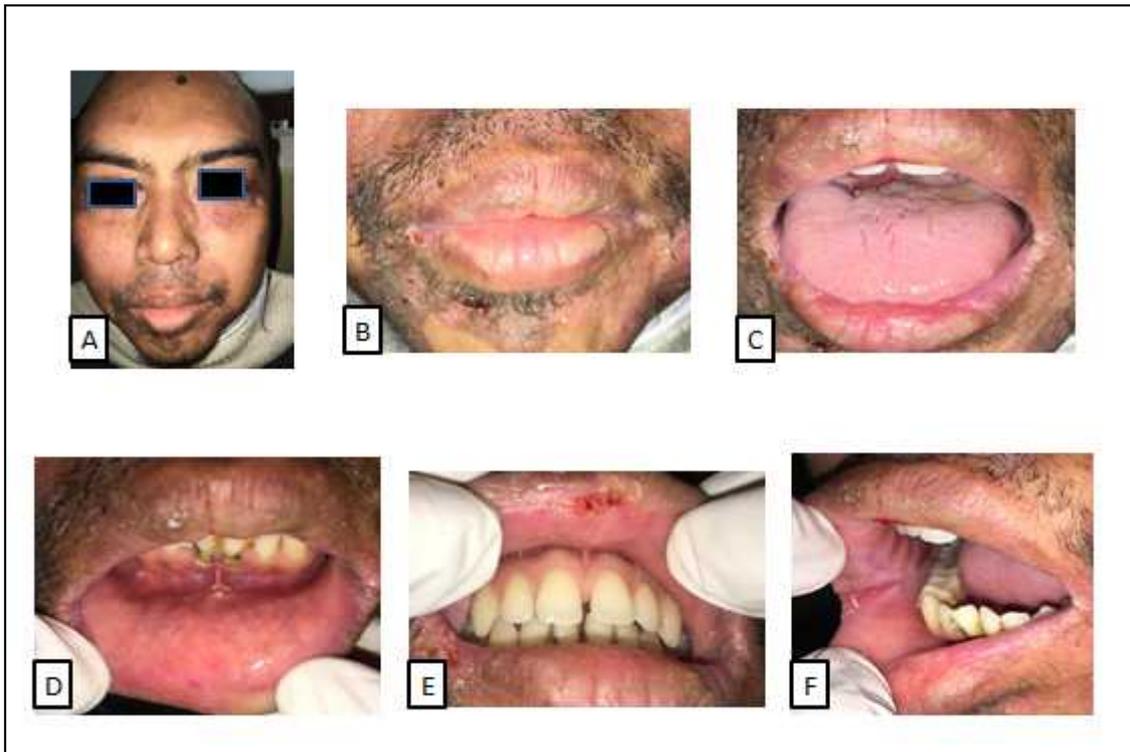
Gambar 3. Kontrol ke 4 lesi-lesi mulai mengalami perbaikan secara signifikan.



Gambar 4. Kontrol ke 7 setelah 18 hari dilakukan perawatan mengalami perbaikan secara signifikan.

Penatalaksanaan pasien dari Penyakit Mulut pada saat remisi dan didiagnosis PV berupa terapi farmakologi pemberian anti fungal sistemik yaitu *Nystatin oral suspensi* , kompres lesi bibir dan perioral dengan NaCl 0,9% dilanjutkan dengan pemakaian kortikosteroid topikal berupa *Dexametason* ampul 5 mg/ml yang ditambahkan *aquadest* sebagai kompres lesi ekstra oral dan kumur sehari 3 kali.

Dari bagian IKK dan Penyakit Dalam diberikan larutan asam salisilat dan NaCl 0,9% untuk kompres pada tubuh yang luka dan mengalami erosi, *methylprednisolone* 64 mg perhari dibagi menjadi 3 dosis, *azathioprine* 100 mg perhari, *ceftriaxon* 2 gr iv, *Ranitidine* 300 mg sehari, *ciproloxacin* 1000 mg per hari, *Klindamicin* 900 mg sehari dan *Cetirizine* 10 mg sehari. Lesi mengalami perbaikan secara signifikan setelah 2 minggu (Gambar.5).



Gambar 5. Kontrol ke 2 setelah 6 hari terjadi perbaikan secara signifikan

PEMBAHASAN

Pemphigus merupakan penyakit autoimun akibat sistem kekebalan tubuh melawan aksi adesi molekul desmosome pada membran keratinosit normal. Pemphigus mempunyai beberapa varian dengan PF dan PV sebagai jenis Pemphigus utama^{15,16}. PF dan PV memiliki kesamaan proses patologi berupa terbentuknya akantolisis di epidermis yang secara klinis tampak sebagai bula. Perbedaan antara PF dan PV dibedakan berdasarkan pada terjadinya akantolisis. PF terjadi akantolisis di subkorneum dan tidak menyebabkan lesi oral, sedangkan PV terjadi akantolisis di subbasal terutama pada stratum spinosum atau stratum granulosum dan melibatkan lesi-lesi oral^{12,17}. Pada kasus ini pasien dirujuk ke penyakit mulut dengan

diagnosis PF sebelum terlihat adanya lesi oral yang jelas, tetapi kemudian diperkirakan ada perluasan dari lesi ekstra oral ke arah oral (Gambar.1). Pemeriksaan biopsi belum dilakukan sehingga masih didiagnosis sebagai PF. Beberapa waktu kemudian setelah 3 bulan pada kekambuhan berikutnya (Gambar. 4) sudah terlihat lesi- erosif dan eritem yang mengenai mukosa labial, mukosa bukal kanan dan dorsum lidah.

Menurut Po-Yu Shih *et al* (2009), Pemphigus foliaceus (PF) berhubungan dengan profil anti-Dsg3-/Dsg1+ dan utamanya memperlihatkan adanya lesi kulit¹⁸. Peran antibodi desmoglein lebih mendalam lagi didukung oleh laporan terkini dari perubahan *titer* desmoglein pada pasien dengan transisi fenotip pemphigus. Pemeriksaan berkala

dari *titer* anti-Dsg1 dan antibodi Dsg 3 pada pasien dengan transisi dari Pemphigus vulgaris (PV) ke PF menunjukkan adanya penurunan tingkat *titer* antibodi anti-Dsg 3 dengan tingkat anti Dsg 1 yang relatif stabil. Perubahan dari PV ke PF lebih banyak ditemukan dibandingkan perubahan dari PF ke PV. Profil antibodi yang ditemukan pada perubahan dari PF ke PV menunjukkan adanya transisi profil antibodi dari anti-Dsg3-/Dsg1+ ke anti-Dsg3+/Dsg1+, berhubungan dengan mekanisme yang berkaitan^{13,19}. Berdasarkan pendapat lainnya, transisi diantara subtype utama pemphigus vulgaris (PV) dan Pemphigus foliaceus (PF) merupakan sesuatu yang jarang dilaporkan. Terlebih lagi jaranganya perkembangan transisi dari pasien PF ke PV dibandingkan dengan PV ke PF. Makalah ini melaporkan pasien laki-laki berusia 35 tahun rujukan dari spesialis kulit kelamin mengeluhkan nyeri pada bibir dan pipi kanan bagian dalam, kulit lecet yang diawali dengan gelembung berisi cairan jernih di kulit kepala berambut, leher, kedua ketiak, kedua lengan, kemaluan dan bokong sejak 2 minggu yang lalu. Diagnosis menunjukkan gejala pemphigus foliaceus yang memiliki ciri khas eritema, bercak-bercak menyebar dan luka melepuh yang mudah pecah, erosi dangkal, dan bersifat rekuren dan tidak melibatkan membran mukosa. Pasien saat itu belum dapat membuka mulut secara lebar dikarenakan erosi-erosi di sekitar mulut. Pasien diresepkan obat kumur chlorhexidine

gluconate 0,2% dan obat oles nystatin 1 gr untuk mengurangi rasa nyeri pada bibir dan pipi. Kondisi pasien dari kontrol 1-7 menunjukkan kesembuhan pada kondisi mulutnya.

Kurang lebih 4 bulan kemudian (Januari 2018- April 2018), pasien kembali dirujuk ke Penyakit Mulut, dengan kondisi melepuh disertai rasa sakit pada mulutnya. Hasil laboratorium menunjukkan ketidaknormalan pada leukosit esterese, eritrosit, rasio albumin/globulin, glukosa puasa, hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit, MCH,MCHC, eosinofil, neutrofil batang, neutrofil segmen, limfosit, monosit, SGOT, SGPT protein total, albumin, natrium. Figueira, et al; (1976) dan Castro, et al (1972) melaporkan bahwa pada PF mengalami hipovitaminosis, asidosis, hipokolesterolemia, peningkatan level tembaga, hiperkalemia, hiproteinemia, hypoalbuminemia. Salah satu ciri khas dari pemphigus adalah hypoalbumin yang menandakan pasien mengalami gangguan keseimbangan cairan, protein dan elektrolit ketika bulla mengalami rupture dengan perluasan mukosa dan kulit. Sedangkan pemeriksaan klinis terdapat pelepuhan pada rongga mulut sehingga kami berasumsi pasien sudah mengalami transisi penyakit dari PF menjadi PV karena sangat jarang PF menyerang membran mukosa.

Beberapa literatur menunjukkan bahwa PF dan PV memiliki beberapa kesamaan. Menurut Zaraa, et al., (2007) tidak ada

perbedaan signifikan antara PF dan PV dilihat dari usia, umur, jenis kelamin, durasi penyakit, kehadiran jumlah lesi, perawatan, waktu penyembuhan, remisi, relapse, komplikasi, kematian, durasi follow up. Hal yang menunjukkan perbedaan signifikan terdapat pada perawatan tambahan dan frekuensi kekambuhan pada PF. Diagnosis PF didapatkan dari hasil histologi dan imunopatologi. Histologi dari lesi PF ditandai dengan pemisahan subkorneal dengan akantolisis. Pemeriksaan *Direct Immunofluorescence* (DIF) pada kulit perilesional menunjukkan pengikatan IgG dan atau C3 pada substansi semen (ICS) pada atas stratum malphigi. Pemeriksaan histologi pada lesi PV pada umumnya menunjukkan akantolisis di bagian suprabasilar yang merupakan bagian dari epidermis. Scott and Ahme (1988) melaporkan bahwa pemeriksaan DIF pada PV, IgG dan / atau C3 yang mengikat ICS pada epidermis tengah-bawah atau seluruh kulit perilesional atau mukosa biasanya Pada uji imunoblot, PF memiliki antibodi anti-Dsg 1, jenis PV yang dominan mukosa memiliki antibodi anti-Dsg 3, dan jenis PV yang bersifat mukokutan memiliki antibodi anti-Dsg 1 dan anti-Dsg 3. Meskipun transisi antara PV dan PF adalah peristiwa medis yang langka namun transisi dari PF ke PV kurang umum daripada PV ke PF^{3,18}.

Mekanisme transisi antara PV dan PF tetap sulit dipahami. Salah satu mekanisme yang mungkin adalah fenomena penyebaran epitop

dimana dianggap sebagai autoimun primer atau proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan dengan mengekspos protein yang tersembunyi secara imunologis ke sistem kekebalan tubuh, sehingga membangkitkan respon autoimun sekunder. Dalam kasus PV yang mentransformasikan diri dari PF, autoantibodi anti-Dsg 1 awalnya sudah ada dalam tubuh. Dsg 3 dapat dilepaskan dari lesi kulit dan terpapar sistem kekebalan contohnya seperti peningkatan aktivitas penyakit atau reseksi thymoma. Ini mengarah pada produksi autoantibodi anti-Dsg 3 dan perubahan fenotipe^{13,20}.

Pemfigus merupakan penyakit autoimun akibat sistem kekebalan tubuh melawan aksi adesi molekul desmosome pada membran keratinosit normal. Pemfigus mempunyai beberapa varian dengan PF dan PV sebagai jenis pemfigus utama. PF dan PV memiliki kesamaan proses patologi berupa terbentuknya akantolisis di epidermis yang secara klinis tampak sebagai bula. Perbedaan antara PF dan PV dibedakan berdasarkan pada terjadinya akantolisis. PF terjadi akantolisis di subkorneum dan tidak menyebabkan lesi oral, sedangkan PV terjadi akantolisis di subbasal terutama pada stratum spinosum atau stratum granulosum dan melibatkan lesi-lesi oral^{14,21}.

Pada kasus ini pasien dirujuk ke penyakit mulut dengan diagnosis PF sebelum terlihat adanya lesi oral yang jelas, tetapi kemudian diperkirakan ada perluasan dari lesi ekstra oral ke arah oral (Gambar.1). Pemeriksaan

biopsi belum dilakukan sehingga masih didiagnosis sebagai PF. Beberapa waktu kemudian setelah 3 bulan pada kekambuhan berikutnya (gambar. 4) sudah terlihat lesi erosif dan eritem yang mengenai mukosa labial, mukosa bukal kanan dan dorsum lidah.

Dari beberapa laporan kasus, PF dapat mengalami transisi ataupun transformasi dari PF menjadi PV atau sebaliknya¹⁸. Mekanisme transisi antara PF dan PV masih tetap sulit dipahami, masih diduga terjadi sebagai fenomena penyebaran epitop yang dianggap autoimun atau proses inflamasi primer. Proses inflamasi ini mengakibatkan kerusakan jaringan dengan cara mengenai protein yang tersembunyi oleh kekebalan tubuh sehingga menstimulasi respon autoimun sekunder. Transformasi PF menjadi PV terjadi berdasarkan perubahan ekspresi fenotipik pada pemeriksaan imunofluoresensi dan / atau antidesmoglein pada pemeriksaan ELISA²². Perubahan PF menjadi PV tergantung dari kualitas dan kuantitas profil dan transisi profil antibodi dari anti dsg-3(-)/ dsg-1(+) ke anti dsg-3(+)/ dsg-1(+).^{7,14,18,20}

PF menghasilkan imun antibodi imunoglobulin G (IgG) yang menargetkan perlekatan pada sel glikoprotein dsg-1. Pengikatan autoantibodi dengan dsg-1, diekspresikan dalam lapisan granular epidermis sehingga mengakibatkan hilangnya ikatan keratinosit (akantolisis) dan pembentukan lepuh di dalam epidermis.

Manifestasi klinis utama dari proses ini adalah rapuh, lepuh dangkal dan membentuk bula dari permukaan kulit yang mudah pecah yang mengakibatkan lesi erosif. Pada kasus yang paling ringan dapat berupa lesi pada kulit berukuran kecil, soliter, bersisik dan berkrusta .

Secara teoritis apabila dilakukan biopsi akan diperoleh gambaran histologis vesikuler terlihat gambaran akantolisis subkorneal di tahap PF²³. Pada PV (jalur 1) dan PF (jalur 2) bereaksi dengan protein 130 kDa dan protein 160 kDa, masing-masing. Serum 5 tahun pasien kami dengan PF stage menunjukkan hasil negatif (jalur 3), sedangkan serum tahap PV bereaksi dengan 130 kDa dan 160 kDa protein (jalur 4)²³. Pada PV autoantibodi dsg-3 yang merupakan antibodi yang berikatan pada domain ekstraseluler region terminal amino yang berakibat langsung terhadap fungsi kaderin. dsg-3 dapat dideteksi pada deferensiasi keratinosit epidermis bawah dan lebih padat pada mukosa bukal dan kulit kepala^{13,23}.

Pada kasus ini terjadinya perubahan PF menjadi PV setelah pasien mengalami kekambuhan yang ke dua dengan jarak 3 bulan. Pasien didiagnosis PF pada saat pertama kali terjadinya penyakit dikarenakan tidak adanya lesi rongga mulut yang menyertainya sebagai tanda klinis utama. Ketika pasien mengalami kekambuhan ke dua terdapat lesi rongga mulut berupa lesi erosif yang merupakan perluasan dari lesi erosif di ekstra oral yaitu bagian lesi di

mukosa labial kiri serta lesi erosif pada mukosa bukal dan lateral lidah yang ditutupi pseudomembran putih.

Pasien mengalami kekambuhan setelah 6 bulan didiagnosis pertama kali PF kemudian terjadi kekambuhan lagi setelah 3 bulan didiagnosis sebagai PV. Adanya keterlibatan lesi oral yang terjadi pada kasus ini sehingga didiagnosis sebagai PV. Transformasi PF menjadi PV dapat terjadi masih belum diketahui mekanismenya dan diduga adanya kuantitas dan kualitas terpapar antidesmoglein^{3,18} Pada pasien ini diagnosis dilakukan berdasarkan gambaran klinis yang ada di kulit dan di rongga mulut. Pemeriksaan histopatologis penting sebagai penegakkan diagnosis, karena itu sebaiknya dilakukan biopsi akan tetapi tidak dilakukan^{12,24}.

Para autoantibodi patogen dari PF adalah dari subclass IgG4. Autoantibodi IgG4 ini mengenali epitop antigenik yang terletak di N-terminus ektodomain dsG-1, khususnya pada domain ekstraseluler (EC) 1 dan 2. Pengikatan IgG patogenik ke dsG-1 memicu fosforilasi p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) yang diduga menginduksi apoptosis keratinosit yang terkena. Meskipun deposisi komplemen komponen 3 (C3) pada *immunofluorescence* langsung (DIF) diduga memainkan peran dalam akantolisis pada PF^{19,32}.

Ada 2 tipe PF yaitu idiopatik dan fogo selvagem (FS). PF idiopatik biasa ditemukan umum dan terjadi secara sporadis. PF fogo

selvagem (FS) merupakan suatu varietas endemik yang berhubungan dengan letak geografis yang berbeda¹⁴. Insiden dan prevalensi PF di seluruh dunia sangat rendah dan merupakan kasus yang jarang. Setiap negara berbeda prevalensi tergantung letak geografis. Misalnya, kejadian PF di Tunisia telah ditemukan setinggi 6,7 kasus baru per juta per tahun dengan rasio insidensi laki-laki dibandingkn perempuan 4:1. Daerah-daerah endemik PF sangat rendah dan merupakan kasus yang jarang. Setiap negara berbeda prevalensi tergantung letak geografis. Contoh kejadian PF di Tunisia ditemukan setinggi 6,7 kasus baru per juta per tahun. Brasil, yang memiliki banyak fokus PF endemik yaitu di negara bagian Maso Grosso do Sul dengan prevalensi sekitar 3% dibandingkan daerah endemik lain seperti Kolombia dan Peru. Rata-rata usia onset gejala PF non-endemik berkisar dari 40 hingga 60 tahun. PF mempengaruhi sejumlah besar anak-anak dan orang dewasa muda karena gejala biasanya dimulai selama dekade kehidupan kedua atau ketiga¹⁴.

Pasien biasanya melaporkan riwayat pembentukan blister pada kulit demikian juga pada kasus ini diawali dengan blister dan pecah menjadi lesi erosif dan mudah berdarah. (Gambar 1). Lesi biasanya dimulai pada tubuh yang dimulai dari lesi wajah atau kulit kepala. Biasanya bersifat asimptomatik sampai akhirnya terjadi pecah dan terasa nyeri serta terdapat sensasi terbakar. Pada PF biasanya tidak ada riwayat

lesi mukosa oral atau lainnya. Lesi bisa menyebar luas. Pasien dengan bentuk PF yang paling ringan mungkin hanya melaporkan riwayat lesi kecil bersisik, rekuren, bersisik, dan berkerak. Dalam kasus PF dilaporkan perkembangan lesi terutama di daerah yang terpapar sinar matahari pada wajah, kulit kepala, dan dada bagian atas dan punggung⁹.

Tanda Nikolsky positif pada kasus ini positif dengan cara menggeser tegangan ke kulit yang terkena, biasanya dengan menggosok pinggiran lesi primer atau sekunder yang ada. Jika positif, gaya yang diterapkan secara tangensial ini akan menghasilkan pemisahan lapisan epidermis atas dari lapisan bawah yang mendasari. Temuan ini telah terbukti cukup sensitif, tetapi sangat spesifik dalam mendiagnosis pemphigus^{6,15,21}.

Terapi PF dan PV secara sistemik diberikan kortikosteroid sebagai obat pilihan walaupun ada perbedaan manifestasi klinik. *Methylprednisolone* (250–1000 mg) atau dosis *Dexamethasone* ataupun setara diberikan satu hingga lima hari berturut-turut dengan tujuan untuk mencapai lebih cepat dan efektif kontrol penyakit dibandingkan dengan dosis oral konvensional, sehingga memperpendek pemberian. Terapi adjuvan berupa *Azathioprine* dengan dosis 1–3 mg/kgBB diberikan pada kasus pemberian kortikosteroid. hal ini dikarena terapi adjuvan berguna untuk mengurangi efek samping dari kortikosteroid. Tingkat remisi lengkap

28%–45% dan angka kematian 1,4%–7% atau lebih yang dilihat pada beberapa kasus bila diberikan kortikosteroid saja. Dilaporkan pula bahwa Azatioprin berhasil digunakan sebagai monoterapi untuk menginduksi dan mempertahankan remisi klinis dengan penurunan titer antibodi. Siklofosamid oral dapat dianggap sebagai alternatif selain Azatioprin (Kekuatan rekomendasi B dengan kualitas bukti III). Siklofosamid diberikan melalui intravena dengan *dexamethasone* atau *methylprednisolone*^{2,5,10,25}.

Pada kasus ini diberikan terapi farmakologi kortikosteroid topikal berupa Dexametason 5mg/ml ampul yang ditambahkan aquades 500 ml dimaksudkan untuk mendapatkan efek antiinflamasi dan mempercepat proses penyembuhan. Terbukti secara signifikan mengurangi rasa sakit dan perbaikan lesi lebih cepat. Pemberian Ranitidin 150 mg dan Novoramid pada kasus ini bertujuan untuk mengatasi efek samping pemberian kortikosteroid pada GIT dan peningkatan kadar gula darah pasien. Antibiotik berupa Ciproloksasin 500 mg diberikan pada kasus ini karena PF disertai adanya infeksi sekunder.⁵

Terapi non farmakologi pada kasus ini diberikan diet lunak dan sikat gigi yang lembut membantu meminimalkan trauma lokal. Topikal analgesik atau anestesi dapat diberikan, misalnya Benzidamin hidroklorida 4 mg atau 7,5 mg yang berguna mengurangi rasa sakit, terutama sebelum makan atau menyikat gigi. Kebersihan mulut

sangat penting untuk mengurangi risiko infeksi sekunder pada lesi rongga mulut. Antiseptik kumur berupa CHX 0,2% dapat diberikan untuk mengurangi kolonisasi bakteri dan pertumbuhan jamur. Pemberian Nystatin berupa *oral suspensi* pada pasien ini sebagai antifungal diberikan untuk mengurangi terjadinya *Candidiasis oral* yang biasanya terjadi akibat efek dari pemberian kortikosteroid jangka panjang^{1,5}.

KESIMPULAN

Transformasi PF menjadi PV terjadi pada kasus ini diduga dikarenakan frekuensi kekambuhannya. Secara klinis terdapatnya lesi oral dapat menjadi salah satu indentifikasi terjadinya transisi PF menjadi PV. Perbedaan terdapatnya lesi-lesi oral antara PF menjadi PV menjadikan dokter gigi dapat mendiagnosis secara awal terjadinya transformasi ini. Diagnosis lebih dini terjadinya transisi PF menjadi PV dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fariba Ghalamkarpour, Ayatollahi Azin HS. Pemphigus Foliaceus. 2012;4–5.
2. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. JDDG - J Ger Soc Dermatology [Internet]. 2015;13(8):833–45. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1610-0387%5Cnhttp://dw2zn6fm9z.search.serialsolutions.com/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:emed13&rft.genre=article&rft_id=info:doi/10.1111%2Fddg.12606&rft](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1610-0387%5Cnhttp://dw2zn6fm9z.search.serialsolutions.com/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:emed13&rft.genre=article&rft_id=info:doi/10.1111%2Fddg.12606&rft)
3. Rep DC, Durmaz K, Dursun R, Ataseven A, Özer , Findik S. Dermatology Case Reports Coexistence of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus in the Same Patient at the Same Time. 2017;2(2).
4. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. Dermatol Clin [Internet]. 2011;29(3):373–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.03.004>
5. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. R I Med J (2013) [Internet]. 2016;99(12):28–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902996>
6. Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, Tateish Y, Tomita Y, Matsumura T, et al. Clinical and serological transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus demonstrated by desmoglein ELISA system. Arch Dermatol. 2002;138(1):95–6.
7. Shih P. Transition from Pemphigus Vulgaris to Pemphigus Foliaceus - Report of two cases. Dermatologica Sin. 2008;27:52–8.
8. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: A retrospective cohort study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015;10(1):1–14.
9. Fonseca L de AF, Alves CAX de M, Aprahamian I, Pinto CAL. Pemphigus foliaceus as a differential diagnosis in vesicobullous lesions. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2017;15(2):220–2. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000200220&lng=en&tlng=en
10. Nurhidayati Z, Hamzah MS, Ilmu B, Kulit P, Sakit R, Abdoel UH. Diagnosis dan Tatalaksana Pemfigoid Bulosa : Tinjauan Kasus pada Pasien Geriatri Diagnosis and Management of Bullous Pemphigoid : A Case Report in Geriatric Patient. Majority. 2017;6(3):81–5.
11. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. Dermatol Clin [Internet]. 2011;29(3):405–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.03.012>
12. Moraes da Silva ADF, Bernabé DG, Miyahara GI, Biasoli ER, Callestini R, Tjioe KC. Pemphigus Vulgaris: How to Perform an Oral Biopsy Properly? J Craniofac Surg. 2016;27(8):768–9.
13. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Diagnostic

- features of pemphigus vulgaris in patients with pemphigus foliaceus: Detection of both autoantibodies, long-term follow-up and treatment responses. *Clin Exp Immunol.* 2001;125(3):492–8.
14. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1095–9.
 15. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005;366(9479):61–73.
 16. Porro AM, Caetano L de VN, Maehara L de SN, Enokihara MM dos S. Non-classical forms of pemphigus: Pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):96–106.
 17. Kuriachan D, Suresh R, Janardhanan M, Savithri V. Oral Lesions: The Clue to Diagnosis of Pemphigus Vulgaris. *Case Rep Dent.* 2015;2015:3–6.
 18. Park SG, Chang JY, Cho Y-H, Kim S-C, Lee M-G. Transition from Pemphigus Foliaceus to Pemphigus Vulgaris: Case Report with Literature Review. *Yonsei Med J.* 2006;47(2):278–81.
 19. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2016;11(1):175–97. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012615-044313>
 20. Arteaga LA, Prisayanh PS, Warren SJP, Liu Z, Diaz LA, Lin MS. A subset of pemphigus foliaceus patients exhibits pathogenic autoantibodies against both desmoglein-1 and desmoglein-3. *J Invest Dermatol.* 2002;118(5):806–11.
 21. Martins CR, Squiquera HL, Diaz L a. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 1989;1(2):31–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040048689800055>
 22. Müller E, Kernland K, Caldelari R, Wyder M, Balmer V, Hunziker T. Unusual pemphigus phenotype in the presence of a Dsg1 and Dsg3 autoantibody profile. *J Invest Dermatol.* 2002;118(3):551–5.
 23. Zakka LR, Reche PA, Ahmed AR. The molecular basis for the presence of two autoimmune diseases occurring simultaneously - Preliminary observations based on computer analysis. *Autoimmunity.* 2012;45(3):253–63.
 24. Daniel B, Murrell D. Management of pemphigus. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014;6(May):6–9. Available from: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/32/>
 25. Harman KE, Albert S, Black MM, Dermatologists BA of. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 2003;149(5):926–37. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2003.05665.x/abstract%5Cnjsessionid=E5FB54FE6D257E3E5B57F8FB7520CB924.d01t02%5Cnpapers2://publication/uuid/8787D106-45AD-4D90-9DC7-AB3C4C0FF480>