

## Karakteristik Klinikohistopatologik dan Profil Imunofluoresensi Kasus Pemfigoid bulosa di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2011-2018

Fetisari Kurniawan, Riesye Arisanty

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Riesye Arisanty, SpPA(K)  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.  
e-mail: riesye@gmail.com; fetisari0305@gmail.com

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Pemfigoid bulosa merupakan penyakit bulosa autoimun tersering. Penyakit ini ditandai oleh adanya ikatan antibodi terhadap protein hemidesmosom di *dermo-epidermal junction* (DEJ). Kompleks imun yang terbentuk menyebabkan timbulnya manifestasi bula secara klinik, celah subepidermal pada pemeriksaan histopatologik, dan deposit imun pada pemeriksaan *direct immunofluorescence* (DIF). Ketiga gambaran tersebut merupakan dasar dalam menegakan diagnosis Pemfigoid bulosa. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik klinikohistopatologik dan profil imunofluoresensi kasus pemfigoid bulosa yang ada di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM).

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong-lintang. Kasus pemfigoid bulosa diambil dari arsip Departemen Patologi Anatomi RSCM dari kurun waktu Januari 2011 sampai Desember 2018. Parameter penilaian meliputi keterangan klinik, gambaran histopatologik, dan hasil DIF.

#### Hasil

Selama kurun waktu 8 tahun di Departemen Patologi Anatomi RSCM, pemfigoid bulosa menempati urutan kedua terbanyak dari keseluruhan penyakit bulosa autoimun yang ditemukan. Rerata usia sampel adalah 60 tahun. Kasus lebih sering dijumpai pada perempuan (61,6%), umumnya datang dengan keluhan lesi lepuh/lenting (67,4%), dengan lokasi terbanyak dijumpai pada ekstremitas bawah (48,8%). Gambaran histopatologik umumnya menunjukkan celah terletak di subepidermal (89,5%) berisikan campuran sel-sel eosinofil, neutrofil, dan limfosit. Penelusuran hasil DIF menunjukkan 31 kasus (36,0%) dengan deposit imun yang sesuai dengan pemfigoid bulosa.

#### Kesimpulan

Penegakan diagnosis pemfigoid bulosa membutuhkan kombinasi tiga pilar diagnostik meliputi keterangan klinik, gambaran histopatologik, dan DIF.

**Kata kunci** : pemfigoid bulosa, penyakit bulosa autoimun.

## Clinico histopathological Characteristics and Immunofluorescent Studies of Bullous pemphigoid in Anatomical Pathology Department, Cipto Mangunkusumo General Hospital within 2011-2018

### ABSTRACT

#### Background

Bullous pemphigoid is the most common autoimmune bullous disease. It is characterized by the presence of autoantibodies against hemidesmosomal proteins in dermo-epidermal junction. Immune complexes subsequently induce skin blisters formation clinically, which will appear as subepidermal cleft histopathologically, and revealed as immune depositions immunologically. These three findings are required in order to establish the diagnosis of Bullous pemphigoid. This study was aimed to assess the clinico histopathological characteristics and immunofluorescence studies of bullous pemphigoid in Anatomical Pathology Department, Cipto Mangunkusumo General Hospital.

#### Methods

A cross sectional study was conducted in Anatomical Pathology Department, Cipto Mangunkusumo General Hospital from January 2011 to December 2018. Clinical, histopathological, and direct immunofluorescence results were evaluated.

#### Results

During the last 8 years, bullous pemphigoid was the second most common form of autoimmune bullous diseases. The mean age of the sample was 60 years old. Women were affected more common than men (61.6%). Majority of patients present with blisters eruption (67.4%) and most commonly found in the lower extremities (48.8%). Histopathological examinations showed mostly a subepidermal cleft (89.5%) containing infiltrates of eosinophil, neutrophil, and lymphocyte. DIF staining demonstrated 31 cases (36.0%) with immune deposits characteristic for bullous pemphigoid.

#### Conclusion

The diagnosis of bullous pemphigoid is relied on a combination of clinical, histopathological, and direct immunofluorescence findings.

**Key words** : bullous pemphigoid, autoimmune bullous diseases.

**PENDAHULUAN**

Penyakit bulosa autoimun merupakan penyakit kulit yang ditandai oleh adanya ikatan antibodi terhadap antigen pada kulit maupun membran mukosa.<sup>1</sup> Secara garis besar penyakit bulosa autoimun dibagi menjadi dua kelompok, yaitu penyakit pemfigus dan pemfigoid.<sup>1,2</sup> Penyakit pemfigus ditandai oleh pembentukan celah intraepidermal akibat respon antibodi terhadap protein desmosom, sementara penyakit pemfigoid ditandai oleh celah subepidermal akibat respon antibodi terhadap protein hemidesmosom.<sup>1,3,4</sup>

Pemfigoid bulosa merupakan penyakit bula autoimun terbanyak secara umum dan pada kelompok penyakit pemfigoid.<sup>4,5</sup> Insiden pada berbagai populasi di dunia berkisar antara 2,4-21,7 kasus baru per 1 juta penduduk setiap tahun.<sup>6</sup> Penyakit ini terutama mengenai pasien usia >70 tahun dan lebih banyak dijumpai pada perempuan dengan rasio sebesar 1,04-5,1:1.<sup>5,6</sup> Manifestasi klinik bervariasi antar individu, diawali oleh fase non bulosa pada 20% pasien berupa lesi non spesifik seperti eritematosa, eksematosa, ekskoriiasi, dan urtikaria selama beberapa minggu hingga bulan yang kemudian dilanjutkan fase bulosa dengan karakteristik bula ber dinding tegang, berukuran 1-3 cm, berisi cairan serosa atau hemoragik yang apabila pecah akan meninggalkan area erosi dan krusta.<sup>1,5,7</sup> Umumnya lesi terdistribusi secara simetris dengan lokasi predileksi meliputi ekstremitas proksimal, abdomen bagian bawah, dan area intertriginosa.<sup>5,7</sup> Pada 10-30% kasus menunjukkan keterlibatan mukosa terutama mukosa oral.<sup>5,7</sup> Beberapa faktor yang dianggap sebagai pencetus antara lain trauma, luka bakar, sinar ultraviolet, radioterapi, obat-obatan, berbagai penyakit inflamasi, gangguan neurologis, serta penyakit autoimun lainnya.<sup>7-9</sup>

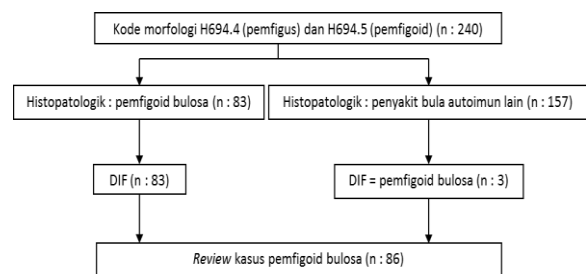
Dalam mendiagnosis pemfigoid bulosa dibutuhkan kombinasi antara keterangan klinik, gambaran histopatologik, dan *direct immunofluorescence* (DIF).<sup>5,7</sup> Lesi klinik yang tidak spesifik serta banyaknya varian pemfigoid bulosa dapat menimbulkan kesulitan dalam penegakan diagnosis.<sup>5</sup> Temuan histopatologik hanya mampu mengarahkan diagnosis pada sekitar 50% kasus saja sehingga diperlukan pemeriksaan lanjutan menggunakan DIF untuk mendeteksi kompleks antigen-antibodi yang menjadi dasar penegakan diagnosis penyakit bula autoimun.<sup>5</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik kliniko-histopatologik dan profil imunofluoresensi kasus pemfigoid bulosa di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011-2018.

**METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong-lintang. Data diambil dari arsip Departemen Patologi Anatomi RSCM. Kriteria inklusi adalah semua kasus pemfigoid bulosa yang telah didiagnosis secara histopatologik atau DIF untuk rentang waktu Januari 2011 sampai dengan Desember 2018 dan tersedia blok parafin yang memadai. Kriteria eksklusi adalah sediaan kulit tanpa lapisan epidermis.

Pencarian kasus dilakukan dengan menggunakan kode morfologik H694.4 untuk pemfigus dan H694.5 untuk pemfigoid. Selanjutnya dilakukan pencatatan dan penggolongan penyakit bulosa autoimun. Seluruh formulir dan slaid kasus yang didiagnosis sebagai pemfigoid bulosa secara histopatologik maupun DIF dikumpulkan. Dilakukan pencatatan data klinik meliputi usia, jenis kelamin, manifestasi klinik, dan lokasi lesi. Parameter yang dinilai dalam pembacaan ulang slaid histopatologik meliputi level anatomik celah, mekanisme pembentukan celah, dan komposisi sel radang di dalam celah dan dermis. Selanjutnya dilakukan penelusuran hasil DIF untuk setiap kasus tersebut. Penilaian terhadap hasil DIF meliputi jenis imunoglobulin dan atau komplemen serta pola endapan (Gambar 1).



Gambar 1. Alur pencarian kasus pemfigoid bulosa.

**HASIL**

Berdasarkan data dari arsip Departemen Patologi Anatomi RSCM sepanjang tahun 2011-2018 terdapat 240 kasus penyakit bulosa autoimun yang telah didiagnosis secara histo-

patologik. Kasus yang paling banyak ditemukan adalah pemfigus vulgaris 97 kasus (40,4%), diikuti oleh pemfigoid bulosa 83 kasus (34,6%), pemfigus foliaseus 32 kasus (13,3%), dermatitis herpetiformis 6 kasus (2,5%), pemfigus eritematosus 4 kasus (1,7%), linear IgA dermatosis 2 kasus (0,8%), dan kasus yang masih dalam diagnosis banding dikategorikan sebagai inkonklusif sebanyak 16 kasus (6,7%).

Penelaahan data klinik pada 86 kasus pemfigoid bulosa didapatkan bahwa rerata usia sampel 60 tahun. Ditemukan pula 5 kasus pada anak dengan rentang usia 1-10 tahun. Kasus lebih sering dijumpai pada pasien perempuan sebanyak 53 kasus (61,6%) dengan rasio perempuan dibandingkan laki-laki sebesar 1,6:1. Lokasi lesi terbanyak di area ekstremitas bawah sebesar 42 kasus (48,8%). Manifestasi klinik pada 58 kasus (67,4%) datang dengan keluhan lesi lepuh/lenting. Sementara itu, pada 1 kasus (1,2%) datang dengan keluhan non lepuh/lenting. Keterlibatan mukosa ditemukan pada 6 kasus (7,0%) yang seluruhnya adalah mukosa oral. Keluhan gatal pada lesi hanya dirasakan pada 29 kasus (33,7%).

Tabel 1. Data klinik sampel kasus pemfigoid bulosa (n=86).

Karakteristik sampel	Jumlah (%)
Usia dalam tahun (min-max)	60 (1-92)
Jenis kelamin	
Laki-laki	33 (38,4)
Perempuan	53 (61,6)
Lokasi lesi	
Kepala dan leher	11 (12,8)
Trunkus	31 (36,0)
Ekstremitas atas	40 (46,5)
Ekstremitas bawah	42 (48,8)
Area intertriginosa	5 (5,8)
Generalisata	16 (18,6)
Tanpa keterangan	8 (9,3)
Manifestasi klinik	
Lesi lepuh/lenting	58 (67,4)
Bula dinding tegang	10 (11,6)
Bula dinding kendur	3 (3,5)
Bula dinding tegang dan kendur	3 (3,5)
Bula tanpa keterangan dinding	9 (10,5)
Vesikel	12 (14,0)
Bula dinding tegang/kendur dan vesikel	21 (24,4)
Lesi non lepuh/lenting	1 (1,2)
Tanpa keterangan	27 (31,4)
Keterlibatan mukosa oral	6 (7,0)
Keluhan gatal	
Gatal	29 (33,7)
Tidak gatal	4 (4,7)
Tanpa keterangan	53 (61,6)

Pembacaan ulang slaid histopatologik menunjukkan bahwa sebanyak 77 kasus (89,5%) memiliki celah yang terletak di sub-

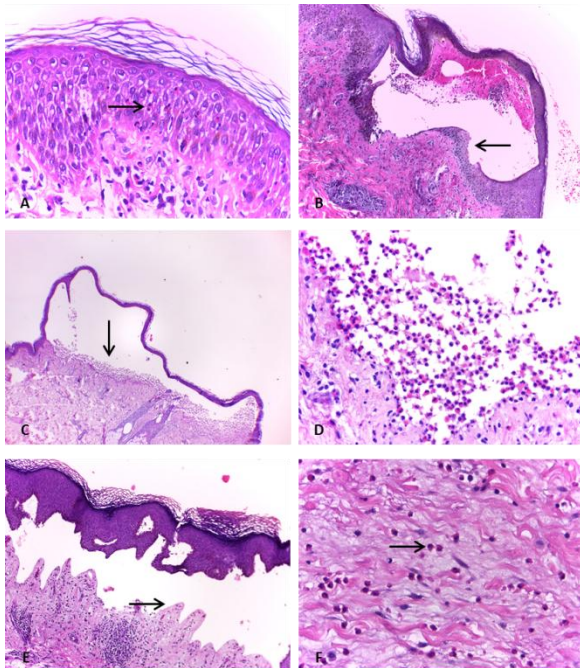
epidermal dengan 76 kasus diantaranya diagnosis sebagai pemfigoid bulosa dan 1 kasus sebagai linear IgA dermatosis (LAD). Ditemukan pula 2 kasus (2,3%) dengan celah di suprabasilar yang diagnosis sebagai pemfigus vulgaris serta 5 kasus (5,8%) tanpa pembentukan celah secara mikroskopik.

Mekanisme pembentukan celah subepidermal terjadi melalui proses *junctional separation* dengan 7 kasus di antaranya telah mengalami reepitelisasi dinding celah dan 2 kasus dengan reepitelisasi lengkap sehingga membentuk celah intraepidermal. Mekanisme pembentukan celah suprabasilar terjadi melalui proses akantolisis. Sementara itu, kasus tanpa pembentukan celah menunjukkan proses spongiosis.

Celah umumnya mengandung sel radang (*cell-rich type*). Komponen sel radang yang tersering ditemukan berupa campuran eosinofil, neutrofil, dan limfosit pada 36 kasus (44,4%). Akan tetapi, ditemukan juga 12 kasus (14,8%) yang tidak mengandung sel radang pada celah (*cell-poor type*). Meskipun demikian, seluruh kasus menunjukkan adanya infiltrat eosinofil pada dermis superfisial.

Tabel 2. Data histopatologik sampel kasus pemfigoid bulosa (n=86).

Kriteria histopatologik	Jumlah (%)
Level anatomik celah	
Terdapat celah	81 (94,2)
Celah intra/subkorneal	0
Celah intraepidermal	2 (2,3)
Celah suprabasilar	2 (2,3)
Celah subepidermal	77 (89,5)
Tanpa pembentukan celah	5 (5,8)
Mekanisme pembentukan celah	
Spongiosis	5 (5,8)
Akantolisis	7 (8,1)
<i>Balloning degeneration</i>	0
<i>Junctional separation</i>	79 (91,9)
Komponen sel radang di dalam celah	
<i>Cell-poor</i>	12 (14,8)
<i>Cell-rich</i>	69 (85,2)
Eosinofil	8 (9,9)
Neutrofil	3 (3,7)
Limfosit	0
Campuran	
Eosinofil dan neutrofil	11 (13,6)
Eosinofil dan limfosit	11 (13,6)
Eosinofil, neutrofil, dan limfosit	36 (44,4)
Komponen sel radang di dermis	
Eosinofil	1 (1,2)
Neutrofil	0
Limfosit	0
Campuran	
Eosinofil dan neutrofil	0
Eosinofil dan limfosit	39 (45,3)
Eosinofil, neutrofil, dan limfosit	46 (53,5)



Gambar 2. A. Spongiosis eosinofilik (panah: eosinofil), H&E 400X; B. Celah subepidermal yang telah mengalami proses reepitelisasi (panah), H&E 100X; C. Celah subepidermal *cell-rich type* (panah), H&E 40X; D. Isi celah berupa campuran sel radang terdiri atas eosinofil, limfosit, neutrofil, H&E 400X; E. Celah subepidermal *cell-poor type* dengan dermis *festooning* (panah), H&E 40X; F. Dermis sembab bersebutkan sel eosinofil (panah), H&E 400X.

Penelusuran hasil DIF pada 86 sampel di atas menunjukkan sebanyak 31 kasus (36,0%) mengandung deposit imun dengan pola linear pada *dermo-epidermal junction* (DEJ) sesuai dengan pemfigoid bulosa. Sementara itu, sebanyak 4 kasus (4,7%) menunjukkan deposit imun dengan pola *chicken wire* (jembatan intersel) sesuai dengan pemfigus vulgaris. Terdapat pula 6 kasus (7,0%) dengan hasil imunofluoresensi yang inkonklusif karena jenis dan pola deposit imun yang tidak khas. Sebanyak 23 kasus (26,7%) tidak terbukti sebagai penyakit bula autoimun karena tidak mengandung deposit imun.

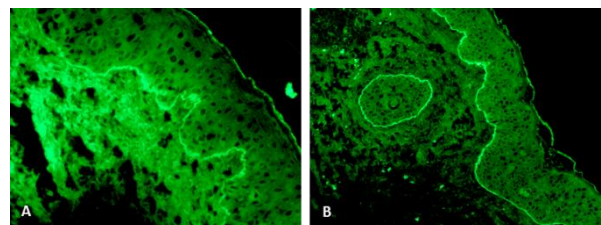
Tabel 3. Data DIF sampel kasus pemfigoid bulosa (n=86).

Pola imunofluoresensi	Jumlah (%)
<i>Chicken wire</i>	4 (4,7)
Linear pada DEJ	31 (36,0)
Granular pada ujung papila dermis	0
Inkonklusif	6 (7,0)
Tidak ada endapan	23 (26,7)
Tidak diperiksa	22 (25,6)
Total	86 (100)

Pada 31 kasus (36,0%) yang terbukti pemfigoid bulosa melalui pemeriksaan DIF menunjukkan deposit imun terbanyak merupakan kombinasi antara IgG dan C3 pada 17 kasus (54,8%) (Gambar 3A-B). Walaupun jarang, ditemukan pula kasus dengan deposit IgA dan IgM.

Tabel 4. Jenis endapan pada DIF yang terbukti pemfigoid bulosa (n=31).

Jenis endapan	Jumlah (%)
IgG	5 (16,1)
IgA	0
IgM	1 (3,2)
C3	4 (12,9)
Fibrinogen	0
Campuran	
IgG dan C3	17 (54,8)
IgA dan C3	1 (3,2)
IgG, IgM, dan C3	1 (3,2)
IgG, IgA, IgM, C3	1 (3,2)
IgG, IgA, C3, dan fibrinogen	1 (3,2)
TOTAL	31 (100)



Gambar 3. DIF menunjukkan deposit IgG (A) dan C3 (B) dengan pola linear di sepanjang DEJ.

**DISKUSI**

Pemfigoid bulosa pertama kali diperkenalkan sebagai suatu entitas tersendiri, terpisah dari penyakit pemfigus oleh Lever pada tahun 1953.<sup>3</sup> Kata pemfigoid berasal dari bahasa Yunani yang berarti lepuh, sehingga penambahan kata bulosa membuat istilah pemfigoid bulosa menjadi suatu pleonasme.<sup>7,9</sup> Terlepas dari etimologi yang kurang tepat ini, kepustakaan menyebutkan pemfigoid bulosa sebagai penyakit bula autoimun tersering di berbagai area geografis di dunia.<sup>4-7,10</sup> Sedikit berbeda dengan hasil penelitian ini yang menempatkan pemfigoid bulosa pada urutan terbanyak kedua setelah pemfigus vulgaris.

Kridin K *et al*<sup>6</sup> melaporkan rentang rerata usia kasus pemfigoid bulosa pada berbagai penelitian kohort di dunia berkisar antara 66 dan 83 tahun serta rasio perempuan dibandingkan laki-laki sebesar 1,04-5,1:1. Sementara data epidemiologik penelitian ini menunjukkan bahwa

rerata usia sampel terjadi pada usia yang sedikit lebih muda yaitu 60 tahun, namun jumlah keseluruhan kasus tetap ditemukan lebih banyak pada perempuan.

Kecurigaan terhadap pemfigoid bulosa harus dipertimbangkan pada semua pasien usia tua yang datang dengan keluhan lesi lepuh yang gatal.<sup>7</sup> Karakteristik lepuh pada pemfigoid bulosa berupa bula/vesikel ber dinding tegang, ukuran 1-3 cm, berisi cairan jernih/hemoragik pada dasar kulit yang eritematus, urtikaria, ataupun normal.<sup>5,7,11</sup> Bula ini tidak mudah pecah sehingga memberikan hasil negatif pada pemeriksaan *Nikolsky's sign*.<sup>2</sup> Lesi umumnya terdistribusi secara simetris dengan predileksi lokasi pada area trunkus, abdomen bagian bawah, ekstremitas proksimal (sisi fleksor), dan intertriginosa.<sup>5,7</sup> Keterlibatan mukosa oral ditemukan pada 10-30% kasus.<sup>5,7</sup> Keterlibatan mukosa lainnya seperti konjungtiva, hidung, faring, esofagus, dan anogenital sangat jarang dijumpai.<sup>7</sup> Sebanyak 20% kasus datang pada fase awal non bulosa dengan lesi yang tidak spesifik meliputi eritema, eksema, maupun urtikaria yang gatal sehingga kesulitan diagnosis seringkali terjadi pada tahap ini.<sup>5</sup>

Dibandingkan dengan kepustakaan, data pada penelitian ini menunjukkan mayoritas pasien datang dengan keluhan lepuh/lepuh dalam bentuk lesi campuran antara bula ber dinding tegang/kendur dan vesikel yang sebenarnya tidak khas untuk pemfigoid bulosa. Ditemukan pula pasien dengan keluhan non lepuh/lepuh berupa plak eritematosa. Lokasi lesi terbanyak dilaporkan muncul pada ekstremitas bagian bawah, tetapi tidak dirincikan lebih jauh di dalam keterangan klinik sisi tubuh yang terkena. Keterlibatan mukosa oral juga dijumpai pada minoritas pasien berupa sariawan di mulut.

Langkah selanjutnya untuk mengkonfirmasi kecurigaan klinik adalah melakukan pemeriksaan histopatologik.<sup>5</sup> Gambaran mikroskopik pemfigoid bulosa bervariasi bergantung usia lesi saat di biopsi.<sup>11</sup> Lesi eritematosa atau urtikaria pada fase prodromal memberikan gambaran histopatologik yang tidak spesifik seperti spongiosis eosinofilik disertai infiltrat eosinofil pada DEJ (Gambar 2A).<sup>2,5,7,11</sup> Sementara itu, pada fase bulosa pemfigoid bulosa ditandai oleh gambaran mikroskopik klasik berupa celah subepidermal yang unilokular.<sup>11</sup> Lesi dengan durasi yang lebih lama dapat memberikan gambaran celah di intraepidermal

sebagai akibat proses reepitelisasi (Gambar 2B).<sup>12,13</sup> Lesi lepuh yang diambil dengan dasar kulit yang eritema akan memberikan gambaran *cell-rich type* dimana celah subepidermal mengandung banyak sel eosinofil yang dapat bercampur dengan sel limfosit dan neutrofil (Gambar 2C-D).<sup>12</sup> Temuan khas pada dermis berupa papila dermis yang menonjol ke dalam lumen celah (*festooning*) (Gambar 2E).<sup>11</sup> Dermis umumnya sembab berisikan sel eosinofil yang dapat bercampur dengan sel limfosit maupun neutrofil di interstisial maupun perivaskular (Gambar 2F).<sup>11,12</sup> Sementara itu, lesi lepuh yang diambil dengan dasar kulit yang sehat akan memberikan gambaran *cell-poor type* dimana celah subepidermal hanya mengandung sedikit bahkan tidak ada sama sekali sel radang (Gambar 2E).<sup>11</sup> Dermis berisikan sedikit sel limfosit dengan beberapa sel eosinofil di perivaskular dan interstisial.<sup>12</sup>

Pemeriksaan DIF merupakan baku emas dalam mendiagnosis penyakit bula autoimun.<sup>14</sup> Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi deposit imun yang terbentuk karena proses autoimun. Pada pemfigoid bulosa, antibodi akan berikatan dengan 2 protein hemidesmosom, yaitu BP230 (BPAG1) dan BP180 (BPAG2 atau XVII collagen atau COL17).<sup>3,7</sup> Bergantung pada jenis imunoglobulin yang terlibat, kompleks imun yang terbentuk akan mengaktifkan jalur yang berbeda. Imunoglobulin subkelas IgG1 dan IgG3 merupakan imunoglobulin yang memiliki kemampuan untuk mengaktifkan komplemen sehingga pembentukan celah subepidermal terjadi melalui jalur aktivasi komplemen.<sup>10,15</sup> Sementara itu, pada 20% kasus akan dimediasi oleh imunoglobulin subkelas IgG4 dan IgE yang lemah dalam memfiksasi komplemen sehingga pembentukan celah subepidermal terjadi melalui proses internalisasi protein hemidesmosom.<sup>10,15</sup> Sejalan dengan hal tersebut, penelitian ini menunjukkan sebanyak 25 kasus (80,6%) melibatkan jalur aktivasi komplemen yang terlihat dari adanya endapan C3 pada pemeriksaan DIF, sedangkan 6 kasus (19,4%) sisanya melalui jalur internalisasi karena tidak ditemukan adanya endapan C3 pada pemeriksaan DIF.

Sejumlah penelitian melaporkan peran IgA dan IgM dalam patogenesis pemfigoid bulosa. Sebesar 13% kasus menunjukkan deposit IgA dan 6-22% kasus menunjukkan deposit IgM. Akan tetapi, mekanisme pasti keterlibatan imunoglobulin ini belum banyak

diketahui.<sup>10</sup> Hasil DIF pada penelitian ini juga menunjukkan adanya keterlibatan IgA dan IgM yang umumnya disertai dengan deposit IgG dan atau C3.

### KESIMPULAN

Penelitian yang dilakukan di Departemen Patologi Anatomi RSCM selama periode waktu Januari 2011 sampai dengan Desember 2018 menunjukkan pemfigoid bulosa sebagai penyakit bula autoimun terbanyak kedua setelah pemfigus vulgaris. Penyakit ini lebih banyak dijumpai pada perempuan dengan rerata usia 60 tahun. Pada fase prodromal, lesi ditemukan dalam bentuk eritematosa, sedangkan pada fase bula menunjukkan campuran antara bula berinding tegang, kendur, dan vesikel. Gambaran mikroskopik umumnya berupa celah di subepidermal yang berisi sel eosinofil, sebagian telah mengalami reepitelisasi. Pemeriksaan DIF yang karakteristik untuk pemfigoid bulosa ditandai oleh adanya deposit IgG dan atau C3 dengan pola linear di sepanjang DEJ.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med* 2018; 5:296
2. Hammers CM, Stanley Jr. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Ann Rev Path.* 2016; 11:175-97.
3. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev in Allergy Immunol.* 2007; 33(1):67-77.
4. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012; 45(1):55-70.
5. Papakonstantinou E, Raap U. Bullous pemphigoid challenge: analysis of clinical presentation and diagnostic approach. *J Dermatol Clin Res* 2016; 4(2):1068.
6. Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of bullous pemphigoid: overview and potential explanations. *Front Med* 2018; 5:220.
7. Di Zenzo G, della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30(1):3-16.
8. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013; 31(4):391-9.
9. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012; 32(2):217-32.
10. Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 is critical in the autoimmunity of bullous pemphigoid. *Front Immunol* 2017; 8:1752.
11. Calonje E, Brenn T, Lazar A & McKee PH. *Pathology of the Skin Vol 1. 4th ed.* USA: Elsevier-Saunders; 2012.
12. Wu H, Brandling-Bennett HA & Harrist TJ. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In Elder DE editor. *Lever's histopathology of the skin, 10<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. pp.235-75
13. Patterson JW *Weedon's skin pathology, 4th ed.* USA: Churchill Livingstone; ; 2016.
14. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced diagnostic techniques in autoimmune bullous diseases. *Indian J Dermatol.* 2017; 62(3):268-78.
15. Dainichi T, Chow Z, Kabashima K. IgG4 complement and the mechanism of blister formation in Pemphigus and Bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2017;88(3) 265-70.