

## KASUS KONTROVERSI PADA DIAGNOSIS PENYAKIT KRONIK MUKOKUTAN TIPE BULOSA YANG MELIBATKAN MUKOSA MULUT (Laporan Kasus)

Isadora Gracia\*, Harum Sasanti\*\*

\*Peserta PPDGS Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

\*\*Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

### Abstract

#### A Controversial Case on the Diagnosis of Chronic Bullous Type Mucocutaneous Disease Involving Oral Mucosa (a Case Report)

A case of chronic bullous type mucocutaneous disease involving oral mucosa was reported from a 56 years old man with never healed oral ulcers and wound on the perianal skin for three years. There were also red and black spots on the limb and back skin and a lesion on nail. Painful oral lesion consisted of mucous erosion, desquamative gingivitis, and sloughing area on palate and tongue. The patient is diabetic. The first perianal skin diagnosis was granulomatous candidiasis with differential diagnosis pemphigus vegetans and acuminatum condiloma. However, the histopathologic examination did not support those diagnosis. After several histopathologic examinations, the latest perianal skin diagnosis was lichen planus with differential diagnosis granulomatous vasculitis, bowenoid papulosis and pyoderma gangrenosum. Other skin diagnosis was erythema multiforme. Oral diagnosis was mucous membrane pemphigoid with differential diagnosis lichen planus, Behcet's syndrome and erythema multiforme. Oral histopathologic examination showed a sub-epithelial blister, which supported mucous membrane pemphigoid. A lip balm, prednisone 5 mg oral rinse and multivitamins were given but oral improvement started after blood sugar level controlled. Conclusion: It is not yet known whether skin and oral mucous lesions are from the same disease or not. *Indonesian Journal of Dentistry 2006; Edisi Khusus KPPIKG XIV:12-16*

Keywords: mucocutaneous, chronic, oral mucosa

### Pendahuluan

Penyakit mukokutan tipe bulosa adalah kelainan yang ditandai dengan terbentuknya bula yang dapat dibedakan atas bula intradermal dan subepidermal.<sup>1,2</sup> Salah satu etiologi penyakit ini adalah reaksi autoimun yang sering disertai timbulnya lesi dalam rongga mulut.<sup>3-5</sup> Pemphigus dan pemphigoid merupakan kelainan autoimun tipe bulosa yang pertama kali dikenal.<sup>5</sup> Dalam beberapa dekade terakhir, tercatat banyak penyakit bulosa lainnya yang juga mempunyai manifestasi dalam

rongga mulut.<sup>5</sup> Epidermolisis bulosa, pemphigoid bulosa, dan lichen planus (LP) tipe bulosa merupakan penyakit mukokutan yang dapat melibatkan mukosa mulut dan dapat berlangsung kronik selama beberapa bulan atau tahun.<sup>3</sup> Dalam merawat pasien dengan penyakit mukokutan tipe bulosa yang bermanifestasi di mukosa mulut diperlukan kerjasama antara spesialis penyakit mulut dan spesialis penyakit kulit.<sup>5</sup> Selain riwayat penyakit dan manifestasi klinik, guna penegakan diagnosis diperlukan juga pemeriksaan histopatologis di

antaranya pemeriksaan *direct immunofluorescence* dan *indirect immunofluorescence*.<sup>5</sup>

Pada makalah ini dilaporkan satu kasus penyakit mukokutan kronik yang melibatkan mukosa mulut pada pasien pria dengan keluhan sariawan yang tidak pernah sembuh disertai luka pada perianal selama 3 tahun dan lesi pada kuku selama 5 tahun. Selain itu, timbul bercak hitam dan merah pada kulit bagian tubuh lainnya. Dua tahun setelah muncul lesi kulit, pasien terdeteksi menderita diabetes mellitus. Pada pasien ini, telah dilakukan pemeriksaan histopatologis beberapa kali baik di bagian Kulit Kelamin maupun bagian Penyakit Mulut RSUPN-CM. Diagnosis lesi perianal adalah *lichen planus* (LP) dengan diagnosis banding vaskulitis granulomatosa, papulosis bowenoid, dan *pyoderma gangrenosum*. Diagnosis lesi kulit lainnya adalah *erythema multiforme*. Sementara di bagian Penyakit Mulut, gambaran histopatologis lesi mulut sesuai dengan *mucous membrane pemphigoid* (MMP).

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk melaporkan suatu kasus penyakit mukokutan kronik tipe bulosa dengan hasil pemeriksaan histopatologis lesi kulit dan lesi mulut yang kontroversial sehingga belum diketahui apakah lesi mulut dan lesi kulit berasal dari penyakit yang sama.

## Laporan Kasus

Pasien pria 56 tahun dirujuk ke klinik Penyakit Mulut RSUPN-CM oleh klinik Kulit Kelamin untuk evaluasi dan penatalaksanaan lesi dalam rongga mulut. Pasien menderita sariawan yang tidak pernah sembuh serta luka pada perianal sejak 3 tahun yang lalu. Lesi mulut diawali timbulnya gelembung berisi cairan bening di ujung lidah. Beberapa hari kemudian gelembung pecah dan menjadi luka yang tidak pernah sembuh, disertai nyeri saat makan dan sikat gigi. Semakin lama nyeri bertambah parah dan meluas. Keluhan lainnya bibir terasa kering dan kaku. Pasien menyangkal pernah sariawan yang hilang timbul sebelumnya maupun dalam keluarga. Pada lesi mulut telah dilakukan pemeriksaan mikologi dengan hasil pseudohifa positif. Pemberian obat antijamur *Nystatin suspension* tidak memberikan perbaikan pada keluhan rongga mulut.

## Kronologis Penegakan Diagnosis Lesi Kulit

Luka di perianal diawali dengan timbulnya gelembung berisi cairan bening yang kemudian pecah dan timbul luka yang semakin meluas

(Gambar 1). Sebelum berobat di RSUPN-CM, pasien datang ke balai pengobatan dan diagnosis luka perianalnya adalah ulkus perianal dan diberi antibiotik *cefadroxil* dan *caviplex* namun tidak ada perbaikan. Selain itu, timbul bercak di kulit tangan dan kaki, berwarna kemerahan disertai rasa gatal yang kemudian mengering dan berwarna kehitaman (Gambar 2). Sedangkan pada bagian punggung dan perut juga terdapat bercak kemerahan yang timbul secara serentak tanpa disertai rasa gatal (Gambar 3) dua minggu setelah bercak timbul minum jamu. Kuku jari tangan rusak sejak lima tahun yang lalu (Gambar 4) dan juga terdapat lesi nodus di sela paha. Selama ini, pasien lebih mengutamakan pengobatan luka di daerah perianal sedangkan keluhan di mulut tidak pernah dikonsultasikan ke dokter gigi. Pasien terdeteksi menderita diabetes mellitus setahun sebelum berobat di RSUPN-CM tetapi tidak rutin minum obat maupun periksa kadar glukosa darah. Penyakit lainnya adalah penyakit lambung dan minum obat yang dibeli bebas bila kambuh. Kebiasaan lain pasien adalah merokok rokok kretek sejak usia 20 tahun dan baru berhenti sekitar 4 bulan sebelum berobat di RSUPN-CM.

Di klinik Kulit Kelamin, terdapat 3 kemungkinan diagnosis awal berdasarkan gambaran klinis yaitu granuloma kandidosis, pemphigus vegetans, dan kondiloma akuminatum namun dalam pemeriksaan histopatologis tidak ditemukan tanda khas yang sesuai dengan diagnosis tersebut di atas. Selanjutnya *lichen planus* (LP), tuberkulosis kutis, dan papulosis bowenoid ditambahkan sebagai diagnosis banding lesi perianal namun hasil pemeriksaan histopatologis ulang lebih sesuai dengan vaskulitis granulomatosa dan sifilis sekunder. Pemeriksaan lainnya di sub bagian Kulit Kelamin antara lain: hasil pemeriksaan darah perifer lengkap dan Rontgen toraks berada dalam batas normal, dan tes Mantoux, VDRL, dan TPHA hasilnya negatif. Dari hasil pemeriksaan laboratorium tersebut maka diagnosis banding tuberkulosis kutis dan sifilis sekunder dapat disingkirkan.

Setelah beberapa kali pemeriksaan histopatologis ulang, diagnosis lesi perianal menjadi LP dengan diagnosis banding vaskulitis granulomatosa, *pyoderma gangrenosum*, dan papulosis bowenoid namun hasil histopatologis tidak mendukung penyakit tersebut. Pasien dirujuk ke klinik Penyakit Mulut untuk dilakukan evaluasi dan tatalaksana lesi mulut yang diduga merupakan *oral lichen planus*. Namun berdasarkan pemeriksaan klinis yang ditunjang hasil histopatologis, diagnosis lesi mulut adalah *mucous membrane pemphigoid*. Untuk memastikan adanya kesamaan diagnosis

antara lesi perianal dengan lesi mulut, dilakukan pemeriksaan lebih lanjut di klinik Kulit Kelamin yaitu *direct immunofluorescence* dan *indirect immunofluorescence* dengan hasil tidak ditemukan endapan Ig, komplemen (C3) dan fibrinogen pada *direct Immunofluorescence*, dan tidak ditemukan antibodi terhadap komponen epidermis pada *Indirect Immunofluorescence*.

Untuk diagnosis klinis lesi kulit perut dan punggung adalah *erythema multiforme* dengan diagnosis banding pitiriasis rosea. Pemeriksaan histopatologis menunjukkan adanya gambaran yang lebih sesuai dengan *erythema multiforme*.

#### Kronologis Penatalaksanaan Lesi Mulut

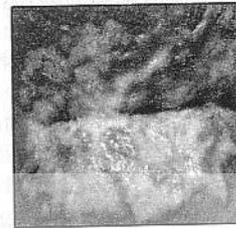
Pada pemeriksaan ekstraoral ditemukan bibir atas dan bawah kering disertai deskuamasi dan terdapat krusta kehitaman pada *midline* bibir bawah. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar limfe submandibula, submental, dan servikal. Hasil pemeriksaan *Nicolsky test* pada kulit kaki dan tangan negatif. Pada pemeriksaan intraoral ditemukan kebersihan rongga mulut buruk dengan kalkulus, stain dan debris. Peradangan disertai deskuamasi gingiva seluruh regio (Gambar 5). Mukosa labial bawah tampak atrofi dan hiperemis sedangkan mukosa bukal tampak erosi dan hiperemis (Gambar 6). Atrofi papil tampak pada seluruh dorsum lidah. Ulkus oval, dasar kekuningan, dikelilingi daerah tipis kemerahan dengan diameter sekitar 3 mm ditemukan pada dorsum lidah kanan bagian anterior. Pada ventral lidah kiri dan kanan tampak *sloughing area* (Gambar 7). Ulserasi dengan dasar kemerahan ditemukan pada daerah *midline* dan regio posterior kiri palatum durum. Di bagian posterior palatum durum tampak bercak kemerahan yang menyebar (Gambar 8). Hasil pemeriksaan kesehatan gigi geligi ditemukan sisa akar dan karies mencapai pulpa nonvital.

Diagnosis sementara yang ditegakkan pada saat itu adalah *mucous membrane pemphigoid* (MMP) dengan diagnosis banding *erythema multiforme*, *oral LP*, *Behchet syndrome*. Penatalaksanaan pada kunjungan pertama meliputi anjuran untuk menyikat gigi dengan sikat gigi bulu lembut dan ukuran kecil dua kali sehari, juga diberikan pelembab bibir dan obat kumur mengandung povidon iodine. Selain itu, direncanakan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam postprandial, biopsi, pembersihan karang gigi, serta pencabutan sisa akar dan gigi yang non-vital.

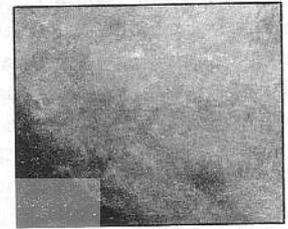
Biopsi dilakukan di mukosa bukal bawah kiri. Hasil pemeriksaan patologi tampak rongga di subepidermal dengan dasar rongga terdiri atas

jaringan granulasi berserbukan sel radang menahun dan hiperemis. Gambaran histopatologis lebih sesuai dengan MMP dan tidak ada tanda keganasan (Gambar 9).

Saat kontrol berikutnya di klinik Penyakit Mulut, pipi masih terasa kaku dan nyeri masih sedikit terasa pada daerah bekas biopsi. Berdasarkan



1. Ulkus perianal



2. Bercak hitam kulit



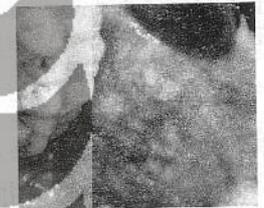
3. Bercak kemerahan kulit



4. Lesi kuku



5. Deskuamasi gingival



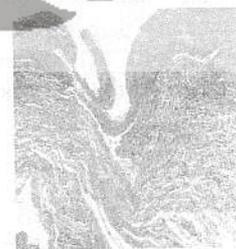
6. Mukosa bukal



7. Ulserasi palatum



8. Sloughing area



9. Histopatologis lesi oral

pemeriksaan histopatologis, diagnosis kerja ditegakkan adalah MMP dan telah dilaporkan kepada Bagian Kulit Kelamin agar dilakukan tindakan lebih lanjut dan terpadu. Obat yang diperiksa antara lain pelembab bibir, kumur *florinone 5 mg*, *mycostatin oral suspension*, obat *benzydamine*, dan multivitamin namun perbaikan kondisi mulut baru terlihat setelah kadar glukosa darah terkontrol.

## Pembahasan

Berdasarkan gambaran klinis lesi perianal dan bercak kehitaman pada kulit kaki tangan serta hasil pemeriksaan penunjang lainnya, diagnosis lesi kulit adalah *lichen planus* (LP) yang diperkirakan juga melibatkan mukosa mulut. Namun berdasarkan gambaran klinis intraoral dan ditunjang dengan hasil pemeriksaan histopatologis maka diagnosis lesi mulut adalah *mucous membrane pemphigoid* (MMP). MMP adalah salah satu penyakit mukokutan kronik autoimun yang sering melibatkan mukosa mulut dan ditandai dengan terbentuknya bula, ulserasi, dan jaringan parut pada mukosa.<sup>3,6,7</sup> Selain mukosa mulut, penyakit ini juga dapat mengenai mukosa lainnya seperti hidung, mata, genital, kanal anal, esophagus, trakea, dan faring pada individu berusia lebih 50 tahun.<sup>3,6</sup>

Gambaran klinis mukosa mulut dalam kasus di atas sesuai dengan gambaran klinis MMP pada beberapa literatur yaitu adanya gingivitis deskuamasi pada *margin* dan *attached gingival* serta erosi atau ulserasi mukosa labial, bukal, lidah, palatal dan dasar mulut.<sup>6,7</sup> Gingivitis deskuamasi juga dapat ditemukan pada penyakit mukokutan lainnya seperti LP, pemphigus, dan *linear IgA disease*.<sup>8</sup> Keluhan yang sering timbul antara lain nyeri, disfagia, perdarahan, mukosa terkelupas serta sulitnya menyikat gigi.<sup>3,7</sup>

*Lichen planus* disimpulkan sebagai diagnosis lesi perianal berdasarkan kemungkinan keterkaitannya dengan lesi kulit di bagian tubuh lainnya yaitu bercak merah dengan rasa gatal pada tangan dan kaki yang dalam beberapa hari berubah menjadi bercak kehitaman, lesi papul pada paha, serta lesi pada kuku. Dalam literatur, LP digambarkan sebagai *the six Ps* yaitu *pruritic, polygonal, planar, purple papul, plaques*, dan sering dijumpai pada pergelangan kaki tangan. Manifestasi penyakit ini juga dapat ditemukan pada kulit kepala, kuku, leher, punggung bagian bawah dan jarang di genital.<sup>9-11</sup>

Secara histopatologis, MMP mempunyai gambaran khas yang berbeda dengan LP. Gambaran khas MMP adalah adanya bula subepidermal dengan infiltrasi leukosit yang didominasi sel mononukleus.<sup>12</sup> Pada lesi bula atau vesikel yang baru timbul, dapat ditemukan eosinofil dan netrofil sementara pada lesi lama akan tampak infiltrasi leukosit dan *lamellar fibrosis* pada dermis bagian atas.<sup>12</sup> Sementara, gambaran LP yaitu *rete ridge* dengan gambaran *saw-toothed shape* disertai destruksi lapisan basal epitelium, infiltrasi sel radang berbentuk pita yang banyak mengandung limfosit T dan adanya *civatte bodies* (*colloid, cytoid, hyaline*) yaitu keratinosit yang sudah mengalami degenerasi, baik pada lapisan epitelium maupun jaringan ikat dibawahnya.<sup>10</sup>

Pada kasus ini, pemeriksaan histopatologis telah dilakukan baik pada lesi perianal maupun lesi mulut. Hasil pemeriksaan pada lesi mulut adalah ditemukan rongga subepidermal yang sesuai dengan diagnosis MMP. Namun oleh beberapa ahli patologis hasil tersebut dianggap kurang sesuai karena tidak ditemukannya sel mononuklear dalam jumlah besar. Hal tersebut mungkin disebabkan biopsi yang tidak dilakukan pada lesi bula yang baru terbentuk. Juga timbul perbedaan interpretasi tentang adanya *civatte bodies* dalam hasil pemeriksaan histopatologis tersebut. Sementara pada lesi perianal, setelah beberapa pemeriksaan histopatologis berulang, hasil terakhir menunjukkan gambaran yang lebih sesuai diagnosis klinis vaskulitis granulomatosa maupun sifilis sekunder dan belum ada yang menunjang diagnosis klinis LP. Hasil *serologic test for syphilis* (TPHA dan VDRL) negatif sehingga diagnosis sifilis dapat disingkirkan.

Untuk penegakan diagnosis MMP pada lesi perianal, telah dilakukan pemeriksaan *direct immunofluorescence* (DI) dan *indirect immunofluorescence* (IF). Dalam pemeriksaan DI lesi MMP akan ditemukan deposit berbentuk pita IgG, IgA dan atau komplemen (C3) di sepanjang membran basal epitel dalam jaringan sekitar lesi, baik pada mukosa maupun kulit.<sup>6,12,13</sup> Sedangkan dalam IF akan ditemukan antibodi anti-membran basal IgG dan IgA.<sup>13</sup> Sementara hasil kedua pemeriksaan tersebut pada kasus ini adalah tidak ditemukan endapan Ig, komplemen (C3), fibrinogen maupun antibodi terhadap komponen epidermis sehingga diagnosis MMP untuk lesi perianal belum dapat ditegakkan.

Penyebab kontroversi diagnosis dalam kasus ini adalah adanya perbedaan interpretasi hasil pemeriksaan histopatologis lesi mulut yang semula diduga merupakan manifestasi kelainan kulit yang diderita pasien. Dugaan tersebut timbul karena

adanya persamaan riwayat perjalanan penyakit dan gambaran klinis antara lesi kulit bagian perianal dengan lesi mulut, yaitu ulserasi menetap yang timbul akibat pecahnya bula berisi cairan bening serta nyeri berdenyut hilang timbul yang dirasakan bersamaan di kedua lesi tersebut. Untuk menunjang diagnosis lesi mulut, perlu dilakukan pemeriksaan *indirect* dan *direct immunofluorescence*. Namun adanya trauma terhadap biopsi yang sudah berulang kali dilakukan, kadar glukosa darah yang belum dapat terkontrol, atrofi mukosa mulut, dan tidak ditemukannya bula baru dalam rongga mulut, maka pemeriksaan tersebut belum dapat dilakukan.

### Kesimpulan

Sampai saat makalah ini ditulis, belum dapat dilakukan pemeriksaan lebih lanjut, baik oleh klinik Kulit Kelamin maupun klinik Penyakit Mulut, untuk mendukung diagnosis *mucous membrane pemphigoid* pada lesi perianal atau sebaliknya diagnosis *lichen planus* pada lesi mulut. Oleh karena itu belum dapat dipastikan apakah lesi mukosa mulut merupakan manifestasi oral penyakit kulit yang diderita atau merupakan penyakit yang berbeda.

### Daftar Acuan

1. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ke-4. Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Jakarta 2005: 189-203.

2. Stevens A, Lowe J. *Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby, 2000: 493-8.
3. Darling MR. Blistering Mucocutaneous Diseases of Oral Mucosa – A Review: Part 1. Mucous Membrane Pemphigoid. *J Can Dent Assoc* 2005; 71 (11): 851-4.
4. Darling MR. Blistering Mucocutaneous Diseases of Oral Mucosa – A Review: Part 1. Mucous Membrane Pemphigoid. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(1): 63-6 (abstrak).
5. Chan L. Oral Manifestations of Autoimmune Blistering Disease. [www.emedicine.com/derm/topic681.htm](http://www.emedicine.com/derm/topic681.htm). Diakses tanggal 23 Februari 2006.
6. Stoopler ET, DeRossi SS, Sollecito TP. Mucous Membrane Pemphigoid. Uptodate for General Practitioner. *SYSDJ* 2003, Oktober: 28-31.
7. Dayan S, Simmons RK, Ahmed AR. Contemporary Issues in the Diagnosis of Oral Pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 424-30.
8. Robinson NA, Wray D. Desquamative Gingivitis: A Sign of Mucocutaneous Disorders- A review. *Austr Dent J* 2003; 48 (4): 206-11.
9. Lichen planus. [www.aad.org/publications/pamflets/lichenplanus.htm](http://www.aad.org/publications/pamflets/lichenplanus.htm). Diakses tanggal 24 Maret 2006
10. Damm DD, Neville BW, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 680-5.
11. Katta R. Lichen Planus. [www.aafp.org/afp/20000601/3319.html](http://www.aafp.org/afp/20000601/3319.html). Diakses tanggal 24 Maret 2006
12. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: Clinical, Histologic Immunopathologic and Therapeutic Considerations. *JAMA* 2000; 284: 350-6.
13. Challacombe SJ, Setterfield J, Shirlaw P, Harman K, Scully C, Black M. Immunodiagnosis of Pemphigus and Mucous Membrane Pemphigoid. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 226-34.