

ASPEK IMUNOLOGIS PADA PEMPHIGUS VULGARIS

Saraventi*, EI Auerkari**

*Peserta PPDGS Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

**Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Saraventi, EI Auerkari. Aspek imunologis pada pemphigus vulgaris. Indonesian Journal of Dentistry 2005; 12 (1): 19-23.

Abstract

Pemphigus vulgaris is a relatively uncommon autoimmune disease marked with blister appearance of the skin tissue and mucosal membrane, resulting in loss of intercellular adhesion as well as the intact of epithelial cells, or so-called acantholysis. In this autoimmune disease the immune system forms autoantibodies attacking desmoglein, a specific protein at the skin tissue. The predisposing factors are presumed to include genetic and ethnic origin of the patient. Although at first usually without symptoms, after proceeding to the ulcerating stage the disease can result in fatal complications. Considering that almost 60% of the cases are first manifested in the oral mucosa, it is important that the dentists are aware of the basic etiology and immunology of the disease for correct diagnosis and therapy. This work reviews the etiopathogenesis of Pemphigus vulgaris, with emphasis on immunological aspects and immunotherapy.

Keywords: Pemphigus vulgaris, autoimmune disease.

Pendahuluan

Pemphigus vulgaris merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan gambaran melepuh (blister) pada jaringan kulit dan mukosa membran¹⁻⁸. Penyakit autoimun ini menyebabkan sistem imun membentuk autoantibodi yang menyerang protein spesifik pada jaringan kulit yang disebut desmoglein¹⁻⁸. Hal ini mengakibatkan tidak bersatunya sel-sel epidermal (acantholysis).

Kendatipun jarang terjadi, Pemphigus vulgaris merupakan suatu masalah penting di bidang Kedokteran Gigi, mengingat hampir 60% dari kasus yang ada bermanifestasi didalam mukosa mulut¹. Insidennya sama untuk pria maupun wanita, dan penyakit ini dapat mengenai semua umur, namun lebih banyak pada orang dewasa berusia 40-50 tahun¹. Dari seluruh jenis Pemphigus yang ada,

Pemphigus vulgaris merupakan jenis paling banyak ditemui dalam praktek. Gambaran klinis Pemphigus vulgaris hampir mirip dengan beberapa penyakit vesikobulosa lain yang menyerang mukosa mulut dan kulit, seperti *bullous* dan *cicatricial pemphigoid*, *bullous lichen planus* dan *dermatitis herpetiform*.

Pada awalnya, penyakit ini biasanya tanpa gejala, namun bila sudah menjadi ulser dan meluas dapat menyebabkan komplikasi dan bersifat fatal.

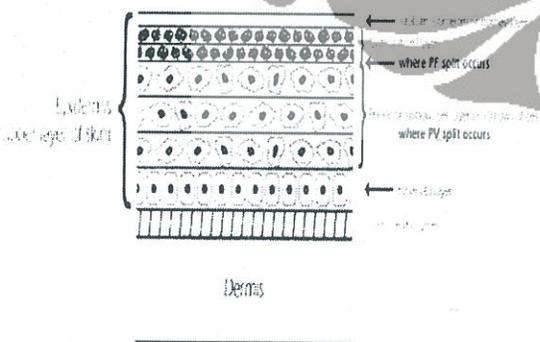
Berdasarkan fakta di atas, maka dalam praktek kedokteran gigi rasanya perlu untuk diketahui lebih lanjut mengenai penyakit Pemphigus vulgaris ini, baik dari berbagai aspek klinis, terapi, maupun dari aspek imunologinya. Adapun tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk membahas etiopatogenesis penyakit pemphigus vulgaris yang akan lebih ditelaah dari aspek imunologi dan terapinya.

Pemphigus vulgaris: definisi dan etiopatogenesis

Pemphigus adalah suatu penyakit mukokutan yang ditandai dengan adanya blister intraepitel, diakibatkan oleh hilangnya adhesi interselular yang menyebabkan berpisahannya sel epitel yang disebut *acantholysis*¹⁻⁸. Penyebaran ulser diikuti dengan rusaknya blister yang mengakibatkan rasa sakit, tubuh lemah, akibat hilangnya cairan dan ketidakseimbangan elektrolit. Sebelum penggunaan kortikosteroid, kematian merupakan hal yang biasa terjadi.

Pemphigus terbagi menjadi beberapa varian yaitu Pemphigus vegetans (termasuk Pemphigus vulgaris), Pemphigus foliaceus dan Pemphigus erythematosus. Menurut penelitian terakhir juga ditemukan varian baru yaitu, Pemphigus paraneoplastic, Pemphigus herpetiformis dan IgA pemphigus.

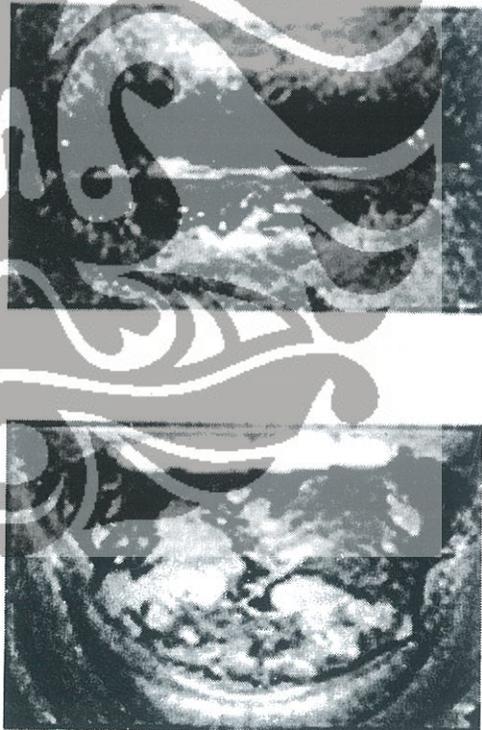
Semua jenis Pemphigus disebabkan oleh kelainan autoimunitas¹⁻⁸. Pada pasien Pemphigus, sistem imunnya salah dalam mengenali salah satu protein spesifik dalam sel kulit dan mukosa membran, sehingga dikenal sebagai benda asing. Antibodi IgA melawan komponen dari epitel desmosom-tonofilamen kompleks, yaitu desmoglein 3¹⁻⁸ (gambar 1). Desmoglein membentuk semacam lem yang melekatkan sel kulit agar tetap intact. Ketika antibodi menyerang desmoglein, akan merusak hubungan interselular dan hilangnya adhesi antar sel, sehingga kulit menjadi seperti tidak melekat. Perluasan dari terpisahnya sel ini secara umum berbanding lurus dengan titer perluasan antibodi pemphigus. Antibodi pemphigus sekali berikatan dengan antigen target akan mengaktifkan enzim proteolitik intraselular atau kelompok enzim yang beraksi pada kompleks desmosom-tonofilamen.



Gambar 1. Bagian dari sel kulit yang diserang (Sumber : www.phempigus.com)

Gambaran Klinis Pemphigus vulgaris¹

Lesi pada kulit berbentuk ulser yang didahului dengan bulae. Tanda awal dari Pemphigus vulgaris pertama-tama akan terlihat pada mukosa mulut (60% kasus). Tampilan lesi awal seperti vesikel atau bulae berisi cairan atau ulser dangkal. Bulae dengan mudah rusak dan meninggalkan jaringan yang tidak terdukung. Membran keabu-abuan ini akan mudah diangkat dgn *gauge sponge*, meninggalkan ulser berwarna merah dan sakit. Ulser dapat berukuran besar dan kecil. Pada permukaan kulit sekitar yang tidak terkena lesi diangkat perlahan dengan kapas atau jari, bagian tersebut juga dengan mudah ikut terangkat menunjukkan tanda Nikolsky positif. Ulser atau vesikel yang terletak di palatum lunak, mukosa bukal dan dasar mulut menimbulkan rasa sakit dan tidak nyaman. Insiden penyakit ini sama pada pria dan wanita. Faktor genetik dan etnis merupakan faktor predisposisi. Pemphigus vulgaris walau jarang terjadi, ada kemungkinan terkait pada kelompok ras dan etnis tertentu.



Gambar 2. Gambaran klinis lesi pada bibir dan lidah (Sumber : www.phempigus.com)

Gambaran Histopatologik Pemphigus vulgaris

Pathognomonik dari pemphigus yaitu adanya lesi *acantholysis* dengan terlepasnya sel-sel epitel skuamosa pada ruang vesikel dan bullae. Sel-sel ini dikenal dengan sel Tzanck, yang ditandai dengan pembesaran inti dan hiperkromasia. Seiring dengan bertambahnya cairan dan sel Tzanck, eosinofil dan netrofil dalam bullae dan vesikel meningkat pula¹. Pada pemeriksaan usapan sitologi dengan mengangkat dasar dari vesikel dapat terlihat sel acantholitik.

Dengan imunofluoresensi direk menggunakan biopsi spesimen dari lesi awal selalu menunjukkan adanya antibodi IgG. Dengan intensitas fluoresen yang baik, pemeriksaan biopsi selain menunjukkan antibodi IgG, komplemen dan bahkan IgA juga akan terlihat. Jika menggunakan teknik imunofluoresensi indirek dengan menggunakan serum dari pasien akan menunjukkan 80% sirkulasi antibodi pada penderita Pemphigus vulgaris.

Aspek Immunopathologik

Pemphigus vulgaris (Pv) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan blister intraepitel pada kulit dan membran mukosa, dan autoantibodi antiepitel yang bersifat patogen yang dikenal dengan glikoprotein desmosomal desmoglein 3 (Dsg 3). Blister pada Pv berlokasi di daerah suprabasilar dari epidermis, dan dibentuk dari proses yang melepas sel keratinosit yang dikenal dengan *acantholysis*. Autoantibodi anti-Dsg3 pada Pv terikat pada lesi epidermis in vivo dan bersirkulasi dalam serum pasien.

Antigen target yang dikenal oleh autoantibodi adalah Dsg3, suatu glikoprotein 130-kD yang merupakan keluarga dari molekul sel adhesi. Dsg3 adalah protein transmembran yang terletak di desmosom, strukturnya melibatkan adhesi epidermal antar sel dan karenanya penting dalam mempertahankan integritas struktur dari epidermis. Ektodomain dari Dsg3 lah yang mengandung epitop yang kemudian dikenali sebagai autoantibodi patogenik dari sera pasien Pv. Pada penelitian Li Hong dkk, menyebutkan selain desmoglein 3, desmoglein 1 dan desmocollin yang terdapat di lapisan basal dan suprabasal pada mukosa mulut dan epitelium kulit, juga berperan dalam faktor etiologi pada Pemphigus vulgaris¹¹.

Sel T memegang peran besar dalam regulasi dan induksi respon imun spesifik melawan agen infeksi yang merupakan benda asing. Sel T juga penting dalam sistem imun untuk mengenali 'self

antigen'. Ketidak mampuan dalam regulasi maupun kontrol sel T terhadap 'self antigen' dapat menyebabkan penyakit autoimun. Karena Pv merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh autoantibodi, limfosit T nampaknya berperan dalam patogenesis penyakit ini dalam memproduksi patogenik autoantibodi. Pada penelitian Bhol K dkk menyebutkan, pasien dengan Pv yang aktif, pada titer autoantibodi menunjukkan titer yang tinggi pada subkelas IgG1 dan IgG4 yang merupakan autoantibodi yang bersifat patogen pada penyakit ini³. Produksi antibodi oleh sel B membutuhkan sel T helper dalam respon antibodi yang bergantung sel T. Selama aktivasi antigen oleh sel T, Sel T akan mensekresi limfokin yang penting yang akan mempengaruhi produksi antibodi dan pertukaran isotip IgG oleh sel B. Pada penelitian Mo Sang dkk, sel limfosit T dari kelompok yang di beri IgG Pv bereaksi dengan peptide Dsg3, sel T yang banyak terstimulasi adalah hanya sel CD4 positif. Kemudian memori dari CD4 yang spesifik terhadap Dsg3 diklon, selanjutnya akan disekresikan sitokin Th2 buatan⁴.

Sel T pada manusia yang menyebabkan penyakit autoimun, secara genetik berhubungan dengan alel tertentu gen HLA kelas II pada sel penyaji antigen (APC). Berdasarkan penelitian Wucherpfennig dkk, dikatakan bahwa pada Pemphigus vulgaris peptide desmoglein hanya berikatan dengan sub tipe HLA-DR4 yaitu DRB1*0402 tidak dengan subtype DR4 lainnya². Berbeda dengan penelitian Hertl M dkk, yang menunjukkan bahwa pengenalan dsg3 oleh sel T tidak hanya terbatas pada HLA DRB*402, tetapi juga beberapa alel DR lainnya yaitu DQB1*0301⁷. Penelitian Slomov dkk pada suku bangsa Yahudi selain HLA kelas II HLA DRB*402 ditemukan juga DQB1*0302 dan ditemukan juga HLA kelas I yaitu HLA B 38⁵. Pada penelitian ini ditemukan bahwa HLA A berperan penting pada inisiasi penyakit Pv yaitu D6S265, C-527 dan M06C, aktivasi dari gen-gen ini berperan sebagai pemicu yang memulai proses destruktif autoimun⁵.

Terapi Pemphigus vulgaris

Terapi pada Pemphigus vulgaris melibatkan satu hingga lebih obat yaitu :

A. Kortikosteroid

Sebelum ditemukan terapi kortikosteroid, angka kematian tinggi pada penderita Pv ini. Kortikosteroid yang biasa digunakan adalah prednison atau prednisolon, dengan dosis awal tinggi, kemudian

secara perlahan dikurangi, untuk mengurangi efek sampingnya, hingga akhirnya penyakit dapat terkontrol. Steroid memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresi.¹⁰

Mekanisme kortikosteroid dalam menghambat sistem imun :

1. Menghambat proliferasi sel T, imunitas sel T dependen dan pengkodean ekspresi gen sitokin (IL-1, IL-2, IL-6, interferon α dan TNF- α). Gambar 3.
2. Menghambat transkripsi gen IL-2.
3. Menimbulkan efek antiinflamasi berupa efek antiadhesi yang menghambat pergerakan sel inflamasi dari sirkulasi ke jaringan.

B. Immunosupresan

Agen immunosupresif tidak menghasilkan efek yang sama pada semua respon imun. Respon imun awal dapat lebih mudah dan efektif ditekan daripada respon imun sekunder. Contoh obat-obat immunosupresif; azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, cyclosporine dan tacrolimus.

Mekanisme berbagai obat immunosupresan dalam menghambat sistem imun :

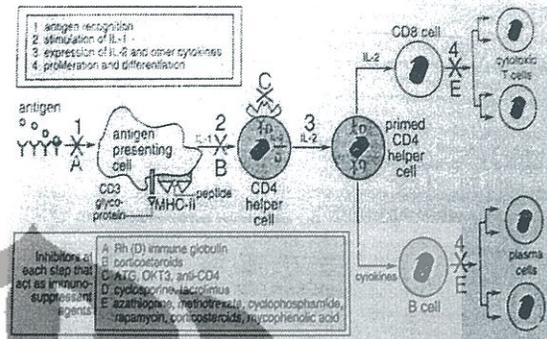
- a. Cyclosporine dan tacrolimus
 1. Menghambat aktivasi sinyal ke reseptor sel T
 2. Menghambat aktivasi sel T dengan menghambat aktivitas calcineurin yang berfungsi dalam regulasi transkripsi gen, termasuk IL-2, GM-CSF, TNF- α , IFN γ dan interleukin lain.
 3. Dengan menghambatnya IL-2 akan menghambat stimulasi proliferasi sel T dan antigen spesifik limfosit T. Gambar 3
- b. Mycophenolate mofetil
- c. Cyclophosphamide

Mekanisme dalam menghambat sistem imun hampir sama dengan obat antikanker. Sel B dan sel T dapat dihambat proliferasi dan diferensiasinya oleh obat ini, tetapi memiliki efek sistem imun terbesar pada sistem imun humoral.

Selain obat-obat diatas antibodi reagen dapat digunakan sebagai obat immunosupresan, salah satunya adalah immunoglobulin Rh (D). Immunoglobulin Rh (D) berasal dari IgG manusia yang mengandung titer antibodi melawan antigen Rh(D) pada sel darah manusia. Obat ini digunakan pada ibu dengan Rh-negatif yang mengandung anak dengan Rh-positif. Mekanismenya dengan menghambat respon antibodi primer dari antigen asing jika diberikan antibodi spesifik yang diberikan pada awal antibodi terpapar antigen asing tersebut.

Sehingga sistem imun ibu tidak akan menyerang antigen Rh-positif si anak. (Gambar 3)

Gambaran proses mekanisme berbagai obat-obat immunosupresan terlihat pada gambar di bawah.



Gambar 3. Mekanisme berbagai obat immunosupresan pada sistem imun¹⁰

Kesimpulan

Pemphigus vulgaris adalah penyakit immunogenetik yang menyerang sel dari tubuhnya sendiri yaitu desmoglein 3 sebagai sel protein yang merupakan salah satu pengikat sel-sel epitel. Akibatnya kulit menjadi tidak intak dengan gambaran klinis lesi berupa vesikel, bullae dan akhirnya menjadi ulser.

Pemphigus vulgaris jarang ditemukan, tetapi pada ras dan etnik tertentu seperti ras 'askhenic jews' insidens penyakit ini tinggi. Ini disebabkan ras tersebut membawa gen HLA DRB1*402. Hal ini menunjukkan bawa pada penyakit ini terdapat keterkaitan dengan faktor genetik dalam hal ini yaitu HLA kelas II yaitu DRB1*402 yang ditemukan pada ras dan etnik tertentu.

Sebagai dokter gigi penting untuk mengetahui faktor etiologi dari aspek immunologi sebagai dasar dalam mendiagnosis dan menentukan rencana perawatan nantinya pada pasien dengan penyakit Pemphigus Vulgaris.

Daftar Pustaka

1. Regezi JA, Sciubba JJ. Oral Pathology : Clinical Pathologic Correlation. 3rd ed, WB Saunders. 1999; 13-8.
2. Wucherpfenig, KW. Structural Basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: Changed residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of

- self-peptides in pemphigus vulgaris, *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 11935-9.
3. Bohl K, Natarajan K. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 5243-93.
 4. Mong-Shang L. Development and characterization of Desmoglein-3 Specific T Cells from Patients with Pemphigus Vulgaris. *J Clin Invest* 1997; 99: 31-40.
 5. Slomov E, et al. Pemphigus vulgaris in Jewish patient is associated with HLA-A region genes: mapping by microsatellite markers. *Hum Immunol*, 2003; 64 (8): 771-9.
 6. Scully C. Pemphigus vulgaris: updates an etiopathogenesis oral manifestation and management. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002; 13 (5) : 397-408.
 7. Hertl M. Heterogenous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris pattern and normals. *J Invest Dermatol*, 1998; 110 (4) : 388-92.
 8. Peizhen Xia. Complement fixation by pemphigus antibody. *J Clin Invest*, 1988; 82: 1939-47.
 9. Karnen Garna Baratawidjaya. *Imunologi Dasar* edisi ke 5, Balai penerbit FK UI, Jakarta; 2002.
 10. Hardman Joel, Goodman Gillman Alfred. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed, Mc Graw Hill Comp, USA. 1996;1291-6.
 11. Hong Wang. *Imunohistochemical Distribution Pattern of Desmocollin 3, Desmocollin 1 and desmoglein 1,2 in the Pemphigus of Oral Mucosa and Skin*. *Oral Med Pathol*, 2000; 5: 87-94.

