

## LAPORAN KASUS : *BULLOUS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Vera Ariani<sup>1\*</sup>, Gina Triana Sutedja<sup>2</sup>

Program Studi Profesi Dokter, Universitas Tarumanagara<sup>1</sup>

Departemen Dermatovenerologi, RSUD Ciawi<sup>2</sup>

\*Corresponding Author : vera.406212078@stu.untar.ac.id

### ABSTRAK

Lupus eritematosus sistemik bulosa (BSLE) adalah penyakit lupus eritematosus sistemik yang jarang terjadi, biasanya menyerang wanita dengan insiden tertinggi pada keturunan Afrika. Erupsi vesikulobulosa akut pada BSLE umumnya cenderung mempengaruhi area yang terpapar sinar matahari. Bula dapat timbul dari makula eritematosa, plak inflamasi, atau kulit yang sebelumnya normal. Keterlibatan organ dalam terjadi pada 90% penderita. Penatalaksanaan lini pertama dengan dapson harus dipertimbangkan pada penyakit ringan dengan lupus eritematosus sistemik yang stabil. Dalam beberapa kasus BSLE yang sulit disembuhkan yang tidak responsif terhadap dapson, glukokortikoid, atau immunosupresan hemat steroid. Kami memeriksa kasus seorang pasien perempuan usia 54 tahun datang dengan keluhan muncul bercak kemerahan dengan kulit yang mengelupas disertai luka yang berdarah serta nyeri pada seluruh tubuhnya sejak 4 bulan. Pemeriksaan status lokalis didapatkan lesi dengan distribusi universal, regio di seluruh tubuh, berjumlah multiple dengan ukuran lenticular hingga plak, bentuk lesi tidak teratur, berbatas tegas, lesi berwarna hiperpigmentosa dan eritematosa, dan lesi basah. Efloresensi primer lesi berupa makula eritematosa dan hiperpigmentosa, dan efloresensi sekunder terdapat skuama, krusta, erosi, ekskoriiasi. Pemeriksaan biopsi kulit didapatkan reaksi vesicobulosa dengan pembentukan blister subepidermal yang berisi sel limfosit, neutrophil, eosinophil dan tampak dilatasi pembuluh darah disertai infiltrate sel radang limfosit dan neutrophil di perivascular.

**Kata kunci** : biopsi kulit, lupus eritematosus sistemik, lupus eritematosus sistemik bulosa, vesikobulosa

### ABSTRACT

*Bullous systemic lupus erythematosus (BSLE) is a rare systemic lupus erythematosus disease, usually affecting women with the highest incidence in those of African descent. Acute vesiculobullous eruptions in BSLE generally tend to affect areas exposed to sunlight. Bullae can arise from erythematous macules, inflammatory plaques, or previously normal skin. Internal organ involvement occurs in 90% of sufferers. First-line treatment with dapsone should be considered in mild disease with stable systemic lupus erythematosus. In some cases refractory BSLE is unresponsive to dapsone, glucocorticoids, or steroid-sparing immunosuppressants. We examined the case of a 54 year old female patient who came with complaints of reddish spots with peeling skin accompanied by bleeding wounds and pain throughout her body for 4 months. Localization status examination revealed lesions with universal distribution, regions throughout the body, multiple in number with lenticular to plaque sizes, irregular shape of the lesions, well-defined, hyperpigmented and erythematous colored lesions, and wet lesions. The primary efflorescence of the lesion is in the form of erythematous and hyperpigmented macules, and the secondary efflorescence contains scaling, crusting, erosion, excoriation. Skin biopsy examination revealed a vesicobullous reaction with the formation of subepidermal blisters containing lymphocytes, neutrophils, eosinophils and visible dilatation of blood vessels accompanied by inflammatory cell infiltrates of lymphocytes and neutrophils in the perivascular.*

**Keywords** : bullous systemic lupus erythematosus, vesicobullous, systemic lupus erythematosus, skin biopsy

### PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) merupakan penyakit autoimun multiorgan yang belum diketahui etiologinya dengan manifestasi klinis yang beragam. Kulit bertanggung jawab

atas lebih dari 85% kasus SLE dan merupakan salah satu organ yang terlibat dalam lupus eritematosus. Bula dan vesikel pada BSLE dapat muncul pada kulit yang eritema atau normal dan tidak terdapat bekas luka. Lesi kulit terjadi pada area yang terkena sinar matahari dan area lentur. (Yossy.V, et al. 2021)

Lupus eritematosus sistemik bulosa (BSLE) adalah bentuk langka dari lupus eritematosus sistemik (SLE) yang biasanya bermanifestasi sebagai adanya erupsi berupa lepuhan pada kulit secara akut. Terdapat berbagai kriteria yang diajukan untuk diagnosis BSLE dengan gambaran umum antara lain gambaran atau diagnosis SLE berdasarkan kriteria American College of Rheumatology; ruam vesikulobulosa akut; bukti histopatologi berupa lepuh subepidermal dan infiltrasi dermal yang sebagian besar terdiri dari neutrofil; imunofluoresensi langsung (DIF) yang menunjukkan pengendapan IgG, IgM, atau IgA pada zona membran basal (BMZ); bukti antibodi terhadap kolagen tipe VII; dan menyampaikan penyakit melepuh lainnya. Lupus eritematosus sistemik tipe bulosa jarang terjadi; kurang dari 5% kasus SLE terjadi. Rata-rata kejadian BSLE diperkirakan 0,22 per juta di tiga wilayah Perancis. Lupus eritematosus biasanya terjadi pada wanita dewasa muda (dekade 2 dan 3), sedangkan perbandingan pria dan wanita adalah 1:9. (Yanisa.R, et al. 2021)

Secara klinis, pasien dengan BSLE biasanya datang dengan lesi vesikel yang menyebar luas yang berisi cairan hemoragik atau serosa, yang umumnya terlihat pada batang tubuh dan juga area yang terkena sinar matahari, berhubungan dengan intensitas pruritus dan nyeri yang bervariasi. Pasien mungkin juga menunjukkan gejala SLE yang umum termasuk demam, penurunan berat badan, fotosensitifitas, dan manifestasi klinis gejala jantung, paru, saraf pusat, atau penyakit ginjal. (Rosdara.M, et al. 2022)

Lesi ini muncul sebagai vesikel tegang dan bula (lepuh) yang terlokalisasi atau menyebar di atas kulit eritematosa atau normal, baik pada kulit dan mukosa yang terpapar sinar matahari maupun tidak. Perubahan histologis spesifik pada lesi ini adalah: pembelahan subepidermal dengan infiltrasi neutrofilik padat, infiltrasi inflamasi dominan di dermis atas dan zona membran basal (BMZ), leukositoklisis, endapan imunoglobulin linier dan/atau granular (IgG, IgA atau IgM) dan/ atau fraksi komplemen C3 pada imunofluoresensi tidak langsung, deteksi semut antibodi kolagen anti-tipe VII pada sekitar 70% kasus. (Salem. B, et al. 2020)

Pengobatan lini pertama untuk BSLE adalah dapson yang memiliki efikasi 90%. Pengobatan BSLE dapat diberikan dapson (25-50 mg/hari); jika tidak ada respon terhadap dapson dapat diberikan prednison (1 mg/Kg), kortikosteroid dosis tinggi bertujuan untuk mengontrol manifestasi viseral.2 Azathioprine 100 mg/hari, siklofosfamid 100 mg/hari, klorokuin (4 mg/kg), atau mikofenolat mofetil (2,5-3 mg/kg) dapat diberikan pada pasien ini.1,2 Dapat diberikan sebagai kombinasi azathioprine dengan prednison jika tidak ada respon terhadap dapson (Grant,S.,et al, 2022)

## LAPORAN KASUS

Seorang pasien perempuan usia 54 tahun datang dengan keluhan muncul bercak kemerahan dengan kulit yang mengelupas disertai luka yang berdarah serta nyeri pada seluruh tubuhnya sejak 4 bulan yang lalu. Awalnya, lesi muncul berupa bercak kemerahan pada kedua lengan dan kedua tungkai pasien. Lesi tersebut terasa gatal terutama saat pasien sedang stress. Pasien terus menggaruk lesi tersebut hingga kulitnya mengelupas dan berdarah serta terkadang nyeri. Kemudian, timbul lesi baru di dada, punggung dan perut pasien berupa bercak kemerahan dan lepuh yang sangat gatal. Untuk meredakan gatalnya, pasien mengatakan minum rebusan jamu setiap hari namun tidak merasa membaik. Lesi yang awalnya berupa bercak merah berubah menjadi lesi yang basah dan berdarah serta terasa nyeri. Akibat garukan pasien, lesi lepuh tersebut juga pecah dan meninggalkan bercak kemerahan. Pasien sering merasa demam. 1 Bulan yang lalu, lesi bertambah ke daerah kulit kepala, wajah, telinga, leher, lipat

paha, pubis, dan bokong. Rambut pasien rontok hingga tidak ada rambut yang tumbuh pada daerah lesi. Selain itu, pasien sulit membuka matanya karena terasa bengkak. Pasien merasakan penglihatannya buram dan silau. Pasien juga sulit membuka mulut sehingga asupan makanan pasien berkurang. Pasien sulit untuk duduk dan berdiri karena terasa nyeri pada seluruh tubuhnya. Pasien sulit untuk BAK dan BAB karena pasien merasa nyeri saat jongkok. Lesi tidak tampak pada telapak tangan dan kaki.

Menurut pasien, Pasien pernah mengalami hal serupa saat remaja namun bisa sembuh sendiri. Pasien sedang mengalami masalah dalam keluarga sejak 4 bulan belakangan dan sempat pergi ke psikiater namun tidak rutin mengkonsumsi obat yang diberikan. Tidak ada keluhan serupa pada keluarga pasien. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit sistemik dan alergi makanan maupun obat. Untuk riwayat kebiasaan pasien, pasien mandi 2 kali sehari dengan sabun biasa. Pasien makan 3 kali sehari dengan menu yang bervariasi. Pasien cukup sering mengkonsumsi gorengan dan makanan yang asin.

Karena didapatkan keluhan pasien berupa penglihatan silau dan terdapat keluhan sulit membuka mulut karena terdapat lesi di mukosa oral pasien, maka dilakukan pemeriksaan kriteria klinis sistemik lupus eritematosus ACR dan EULAR, dan didapatkan 10 poin dari kriteria klinis SLE, yaitu pernah mengalami demam, discoid rash, photosensitivitas, alopecia, dan oral ulcers. Kriteria SLE ditegakkan apabila terdapat setidaknya 10 kriteria baik kriteria klinis maupun imunologis.

Pada pemeriksaan status generalis pasien didapatkan pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran compos mentis (GCS 15), orientasi waktu, tempat, dan orang baik. Pemeriksaan tanda-tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan status lokalis didapatkan lesi dengan distribusi universal, regio di seluruh tubuh, berjumlah multiple dengan ukuran lenticular hingga plak, bentuk lesi tidak teratur, berbatas tegas, lesi berwarna hiperpigmentosa dan eritematosa, dan lesi basah. Efloresensi primer lesi berupa makula eritematosa dan hiperpigmentosa, dan efloresensi sekunder terdapat skuama, krusta, erosi, ekskoriiasi.



**Gambar 1.** Pemeriksaan status lokalis didapatkan lesi dengan distribusi universal, regio di seluruh tubuh, berjumlah multiple dengan ukuran lenticular hingga plak, bentuk lesi tidak teratur, berbatas tegas, lesi berwarna hiperpigmentosa dan eritematosa, dan lesi basah. Efloresensi primer lesi berupa makula eritematosa dan hiperpigmentosa, dan efloresensi sekunder terdapat skuama, krusta, erosi, ekskoriiasi

Pemeriksaan penunjang dilakukan pemeriksaan laboratorium pada 16 Oktober 2023 berupa pemeriksaan darah rutin, kimia klinik, dan elektrolit. Pada pemeriksaan lab didapatkan kadar SGOT (60 U/L) dan SGPT (79 U/L) di atas nilai normal, dan kadar albumin (2.86 g/dL) di bawah nilai normal. Pemeriksaan darah lainnya masih dalam batas normal.

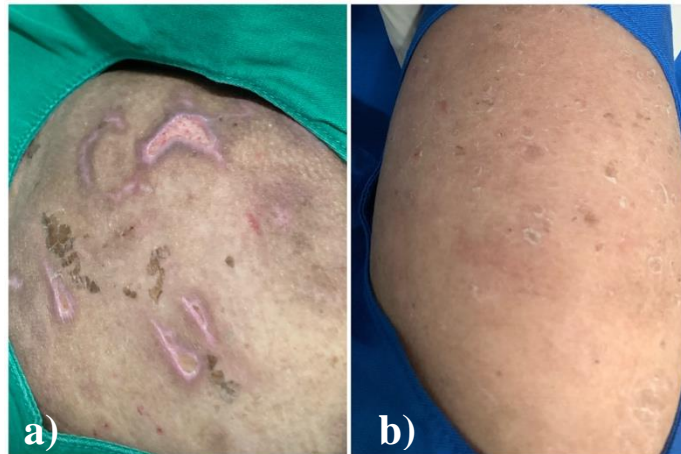
**Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
Hemoglobin	10.5	g/dL	11.7-15.3
Hematokrit	36.0	%	35-47
Leukosit	5.7	10 <sup>3</sup> /uL	3.6-11
Trombosit	390	10 <sup>3</sup> /uL	150-440
Glukosa darah sewaktu	79	mg/dL	80-220
Ureum	21.8	mg/dL	10-50
Kreatinin	0.71	mg/dL	<1.2
Natrium	132	mEq/L	135-145
Kalium	3.9	mEq/L	3.5-5.3
Chlorida	101	mEq/L	95-106
SGOT	60	U/L	0-35
SGPT	79	U/L	0-35
Albumin	2.86	g/dL	3.5-5.5

Kemudian dilakukan pengambilan sampel jaringan kulit regio gluteus dextra dan brachii dextra untuk dilakukan pemeriksaan biopsi kulit pada 24 Oktober 2023 dengan hasil sebagai berikut :

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Biopsi Kulit**

Makroskopis	Mikroskopis	Kesimpulan
Terima 2 pot dengan keterangan Lilis : 1. (Bokong kanan) : isi 1 buah jaringan ukuran diameter 0.4 cm, warna putih, kenyal semua cetak. 2. (Plong lengan kiri atas) : isi 1 buah jaringan berkulit ukuran diameter 0.5 cm, warna putih keabuan, kenyal, semua cetak	1. Sediaan bioskop ar bokong kanan menunjukkan jaringan kulit dengan epidermis dilapisi epitel gepeng berlapis berkeratin yang mengalami reaksi vesicobulosa dengan pembentukan blister subepidermal yang berisi sel limfosit, neutrophil, eosinophil. Pada bagian epidermis tampak eosinofilik spongiosis. Pada papilla dermis tampak serbukun masif sel radang limfosit dan neutrophil. Stroma jaringan ikat diantara tampak dilatasi pembuluh darah disertai infiltrate sel radang limfosit dan neutrophil di perivascular. Tidak tampak tanda ganas. 2. Sediaan biopsy ar lengan kiri atas menunjukkan jaringan kulit dengan epidermis dilapisi epitel gepeng berlapis keratin, yang tampak pembentukan mikroabses pada stratum korneum, berisi neutrophil, limfosit, dan fibrin. Pada papilla dermis tampak serbukun limfosit dan neutrophil terutama di perivascular. Tampak pula adnexa kulit yang terdiri dari folikel rambut, kelenjar sebacea, dan sudorifera dbn. Tidak tampak tanda ganas.	1 dan 2 histologik lebih sesuai dengan pemphigoid bulosa



Gambar 2. Lokasi pengambilan biopsi kulit pada lesi di : a) bokong kanan, b) lengan kiri atas

Berdasarkan atas hasil anamnesis dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan Bullous Systemic Lupus Erythematosus (BSLE) karena berdasarkan anamnesis didapatkan adanya lesi berupa bulla yang sangat gatal dan digaruk hingga pecah, gejala- gejala SLE seperti fotosensitifitas, lesi pada mukosa oral, demam, serta kerontokan rambut. Pada pemeriksaan fisik sudah tidak didapatkan adanya gambaran bulla karena sudah dipecahkan oleh pasien dengan cara digaruk. Pada biopsy kulit didapatkan adanya blister subepidermal yang berisi sel limfosit, neutrophil, dan eosinophil, infiltrasi sel radang, dan dilatasi pembuluh darah yang bila disertai dengan gejala SLE sesuai dengan gambaran BSLE.

Pada 12 Januari 2023, Pasien datang Kembali ke Poliklinik RSUD Ciawi dengan keluhan lesi berupa bulla muncul kembali pada seluruh tubuh disertai dengan rasa nyeri terutama saat lesi terkena baju dan dirasakan berbau. Pasien masih sering merasakan demam. Lesi berupa makula, skuama, erosi dan ekskoriiasi masih didapatkan pada pasien.



Gambar 3. Pemeriksaan status lokalis didapatkan lesi dengan distribusi universal, regio di seluruh tubuh , berjumlah multiple dengan ukuran lenticular hingga plak, bentuk lesi tidak teratur, berbatas tegas, lesi berwarna hiperpigmentosa dan eritematosa, dan lesi basah. Efloresensi primer lesi berupa makula eritematosa dan hiperpigmentosa dan bullae dan efloresensi sekunder terdapat skuama, krusta, erosi, ekskoriiasi

## PEMBAHASAN

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) adalah penyakit autoimun yang mempengaruhi organ-organ dalam tubuh. Penyakit ini ditandai dengan berbagai manifestasi pada kulit. Keterlibatan kulit seringkali merupakan ciri khas dari lupus eritematosus sistemik (SLE). (Elizabeth,E.,et al, 2021)

Prevalensi keterlibatan kulit pada SLE telah dilaporkan sebanyak 76% selama perjalanan penyakit. Salah satu manifestasi kulit dari SLE yang jarang diamati adalah lesi kulit bulosa, yang terjadi pada kurang dari 1% pasien SLE. Faktor risiko terkuat untuk SLE adalah jenis kelamin, dengan rasio kejadian perempuan dan laki-laki sebesar 7 sampai 15:1 pada orang dewasa dan 3 sampai 4:1 pada anak-anak. Meskipun terdapat dominasi gender yang kurang menonjol pada pasien yang memiliki lesi kulit terisolasi, rasio perempuan dan laki-laki pada pasien ini masih 3:1. Perlu dicatat bahwa SLE adalah salah satu dari 20 penyebab utama kematian pada wanita berusia antara 5 dan 64 tahun. SLE empat kali lebih umum terjadi pada perempuan kulit hitam dibandingkan perempuan kulit putih, dan pasien keturunan Afrika cenderung mengidap penyakit lebih awal dan memiliki angka kematian lebih tinggi. (Elizabeth,E.,et al, 2021)

Meskipun SLE umumnya memiliki manifestasi kulit, lupus pada kulit dapat terjadi tanpa adanya lupus eritematosus sistemik. Lupus eritematosus kulit akut (ACLE), lupus kulit subakut (SCLE), dan lupus diskoid (DLE) adalah tiga manifestasi paling umum dari lupus eritematosus kulit (CLE). Ada juga beberapa manifestasi lupus pada kulit yang jarang, termasuk lupus tumidus, lupus panniculitis, SLE bulosa, varian lupus nekrolisis epidermal toksik, lupus chilblain, lupus diskoid hipertrofik atau verukosa, lupus diskoid mukosa, dan lupus kulit lichenoid-lichen planus. sindrom. Yang mempersulit gambaran ini adalah beberapa kondisi kulit yang berbeda dari lupus eritematosus yang juga menggunakan kata “ lupus ” : lupus vulgaris, lupus miliaris disseminatus faciei, dan lupus pernio. Kondisi kulit ini masing-masing berhubungan dengan tuberkulosis, rosacea granulomatosa, dan sarkoidosis. Ini bukanlah bentuk CLE yang sebenarnya. (Elizabeth,E.,et al, 2021).

Setelah diagnosis awal CLE, risiko perkembangan menjadi SLE adalah antara 5 dan 18% dalam waktu tiga sampai lima tahun. Sekitar sepertiga pasien CLE sudah memiliki diagnosis atau akan didiagnosis menderita SLE di masa mendatang. Pasien dengan ACLE, lupus bulosa, dan lesi lupus kulit nonspesifik (misalnya lesi vaskulopati) semuanya memiliki risiko lebih tinggi terkena lupus sistemik bila dibandingkan dengan individu yang didiagnosis menderita SCLE, DLE, lupus tumidus, lupus panniculitis, atau lupus chilblain. (Elizabeth,E.,et al, 2021)

Lupus eritematosus sistemik bulosa (BSLE) adalah penyakit timbulnya lepuh pada kulit yang ditandai dengan vesikel dan bula berisi cairan subepidermal. Lokasi umum yang terlibat meliputi wajah, batang tubuh, leher, permukaan ekstensor ekstremitas atas, dan mukosa mulut. Bentuknya bisa berupa sekelompok kecil vesikel hingga lepuh besar yang tegang. (Samikchya,K.,et al,2023)

Karena kelangkaan kelainan ini, prevalensi pasti BSLE tidak diketahui. Studi kohort besar pada pasien SLE dan lupus eritematosus kulit menunjukkan kisaran 0,19–0,41 % pasien mengembangkan ciri-ciri BSLE. Mirip dengan epidemiologi SLE, perempuan lebih sering terkena dibandingkan laki-laki, dengan kejadian tertinggi terjadi pada keturunan Afrika pada dekade kedua hingga keempat kehidupan. Namun, penyakit ini dapat terjadi pada semua usia, ras, dan jenis kelamin. Penyakit ini sebagian besar menyerang wanita pada rentang usia dekade kedua hingga keempat yaitu 8-11 tahun seperti yang terjadi pada pasien kami. (Grant,S.,et al, 2022)

BSLE merupakan manifestasi SLE yang jarang dan biasanya muncul pada pasien yang sudah memiliki diagnosis SLE, meskipun ada laporan tentang BSLE yang berhubungan dengan SLE yang baru muncul. BSLE dihasilkan dari autoantibodi terhadap kolagen tipe VII yang

terletak di BMZ. Kolagen Tipe VII berperan penting dalam menghubungkan dermis ke epidermis dengan bertindak sebagai fibril penahan dan menghubungkan lamina densa dan matriks dermal. Dengan demikian, autoantibodi terhadap kolagen tipe VII melemahkan adhesi membran basal-dermal, menyebabkan munculnya lepuh subepidermal. Autoantibodi ini secara spesifik menargetkan domain nonkolagen kolagen tipe VII tipe 1 dan 2 (NC1 dan NC2) yang ditemukan di BMZ. Autoantibodi lain yang mungkin berperan dalam perkembangan BSLE termasuk pemfigoid bulosa (BP) 180, BP 230, laminin 5, dan laminin 6. Telah dipostulatkan bahwa penyebaran epitop bertanggung jawab atas target antibodi yang ada pada BSLE melebihi kolagen tipe VII. Gangguan autoimun utama terhadap kolagen tipe VII dapat mengekspos antigen yang tersembunyi, menyebabkan peningkatan jumlah autoantibodi yang ditemukan terkait dengan BSLE. (Grant,S.,et al, 2022)

Kemungkinan pengendapan imunoglobulin menyebabkan bagian lamina densa membran basal terpisah dari dermis bagian atas, sehingga mengakibatkan pembentukan bula. Autoantibodi kolagen tipe VII dapat memblokir atau melemahkan koneksi penahan fibril ke lamina densa dan plak penahan dengan mengganggu ligan matriks ekstraseluler, menyebabkan adhesi dermis ke lamina densa tidak efektif. Antibodi yang ada di dekat wilayah NC2 dapat mengganggu penyelarasan dimer antiparalel kolagen tipe VII, sehingga mengganggu perlekatan pada dermis. Penelitian *in vitro* juga menunjukkan bahwa autoantibodi kolagen tipe VII dapat mengaktifkan komplemen yang mengarah pada pembentukan peptida yang bergantung pada komplemen yang menginduksi proteolisis yang bergantung pada neutrofil di BMZ. (Grant,S.,et al, 2022)

Gambaran klinis BSLE terdiri dari erupsi vesikulobulosa umum dengan onset akut pada pasien yang memenuhi kriteria SLE. Lesi dapat terjadi dimana saja, walaupun predileksinya terdapat pada wajah, leher, badan bagian atas, daerah supraklavikula, aksila, ekstremitas proksimal, dan membran mukosa. Daerah yang terkena sinar matahari lebih mungkin terkena dampaknya, meskipun ada juga kasus yang tidak berhubungan dengan fotosensitifitas. Bula cenderung berkembang dari makula eritematosa atau plak inflamasi meskipun dapat timbul pada kulit yang sebelumnya secara klinis normal. Bula dapat bervariasi dari kelompok vesikel kecil yang menyerupai dermatitis herpetiformis (DH) hingga lepuh besar dan tegang yang mirip dengan lesi BP. Pruritus dapat terjadi meskipun pasien sering melaporkan sensasi terbakar yang berhubungan dengan lesi. Bula cenderung berkembang menjadi erosi dan paling sering sembuh tanpa jaringan parut, meskipun dispigmentasi merupakan hal yang khas. Lesi mekanobulosa dan penyembuhan dengan jaringan parut dan milia, gambaran epidermolisis bulosa acquisita (EBA), biasanya tidak ditemukan pada BSLE. Lesi primer yang berhubungan dengan SLE dan lupus diskoid jarang terlihat pada BSLE. (Grant,S.,et al, 2022)

Karena BSLE terjadi pada konteks SLE, antibodi antinuklear seringkali positif. Autoantibodi lain yang dapat dideteksi termasuk DNA untai ganda anti, anti-Smith, antigen A terkait sindrom anti-Sjögren, antigen B terkait anti-Sjögren-syndrome, dan antikardiolipin. Temuan laboratorium lain yang mungkin terlihat pada BSLE karena penyakit yang mendasarinya meliputi anemia, leukopenia, trombositopenia, rendahnya tingkat komplemen (misalnya, C3, C4, CH50), protein positif atau selular dalam urin, dan peningkatan laju sedimentasi eritrosit. Secara historis, imunofluoresensi tidak langsung positif atau negatif untuk sirkulasi antibodi BMZ terhadap kolagen tipe VII diusulkan dalam kriteria diagnostik BSLE yang dibuat oleh Camisa dan Sharma pada tahun 1983 dan kemudian direvisi pada tahun 1986. Baru-baru ini, immunoassay terkait-enzim telah digunakan untuk mendeteksi autoantibodi terhadap NC1 dan NC2 kolagen tipe VII.<sup>10</sup> Anti-BP180, -BP230, dan -laminin 5 atau 6 juga dapat terdeteksi. Kriteria diagnostik BSLE, digambarkan oleh Camisa dan Sharma, dan disempurnakan oleh Gammon dan Briggaman, terdiri dari serangkaian pedoman yang komprehensif. Kriteria diagnostik BSLE terdiri dari lima elemen kunci, yaitu Pasien harus memenuhi kriteria SLE yang ditetapkan oleh American College of Rheumatology, yaitu

karakteristik penting dari BSLE adalah adanya erupsi vesikulobulosa yang didapat, yang berfungsi sebagai penanda klinis yang menonjol. Pemeriksaan histologis sangat penting, dengan biopsi kulit menunjukkan bukti adanya lepuh subepidermal dan infiltrasi dermal neutrofilik yang dominan, yang memastikan patologi penyakit, Penilaian imunologi memainkan peranan penting; Mikroskop DIF harus menunjukkan endapan imunoglobulin (Ig) G di BMZ, yang berpotensi disertai dengan IgA dan IgM. (Samikchhya,K.,et al,2023)

Pasien dengan BSLE dapat mengalami manifestasi ekstrakutaneus yang melibatkan berbagai sistem organ. Pasien dengan BSLE juga mengalami keterlibatan organ dalam pada 69-90% kasus yang dilaporkan. Biasanya, temuan ekstrakutaneus muncul secara bersamaan pada saat diagnosis BSLE, namun temuan tambahan mungkin muncul setelah penyakit teridentifikasi. Temuan yang paling umum adalah arthralgia, arthritis, sitopenia, dan lupus nefritis, dengan serositis dan lupus neuropsikiatri hanya dijelaskan dalam beberapa kasus. (Grant,S.,et al, 2022)

Keterlibatan ginjal terjadi secara bersamaan pada sekitar 50% pasien, dan hingga 90% pasien dengan BSLE mengalami penyakit ginjal seumur hidup mereka. Pasien datang dengan hematuria dan proteinuria, umumnya disebabkan oleh lupus nephritis kelas III, kelas IV, atau kelas V, menurut klasifikasi International Society of Nephrology/Renal Pathology Society. Deposisi granular IgG, IgM, IgA, C3, dan C1q telah dijelaskan pada DIF biopsi ginjal, tidak seperti pada kulit di mana pola granular dan linier telah dijelaskan. (Grant,S.,et al, 2022)

Sistem hematologi adalah tempat keterlibatan umum lainnya. Empat puluh persen hingga 90% pasien mengalami anemia atau leukopenia, atau kombinasi keduanya, bersamaan dengan BSLE. Meskipun temuan ini mungkin disebabkan oleh BSLE, kelainan ini mungkin disebabkan oleh terapi immunosupresif yang digunakan untuk pengobatan BSLE/SLE. (Grant,S.,et al, 2022)

Pasien juga sering menunjukkan peningkatan aktivitas SLE (sebagaimana dievaluasi dengan indeks aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik 2000), titer antibodi antinuklear yang tinggi, peningkatan laju endap darah, dan kadar C3 yang rendah seiring dengan berkembangnya BSLE. (Grant,S.,et al, 2022)

Temuan histologis pada BSLE secara klasik digambarkan serupa dengan yang terlihat pada DH. Namun, endapan musin di dermis retikuler merupakan ciri khas BSLE. Bula menunjukkan pemisahan epidermis dari dermis pada membran basal dengan epidermis di atasnya biasanya tetap utuh. Rongga lepuh seringkali penuh dengan fibrin dan neutrofil. Terdapat juga edema dermal dan infiltrasi inflamasi padat pada dermis bagian atas yang terkonsentrasi di ujung papiler yang sebagian besar terdiri dari neutrofil, meskipun beberapa monosit dan eosinofil juga biasanya terdapat. Gambaran vaskulitis nekrotikans juga dapat ditemukan. Banyak ciri khas lupus eritematosus kulit jenis lain, seperti vakuolisasi keratinosit basal, dermatitis antarmuka, penebalan BMZ, dan atrofi epidermal, umumnya tidak ditemukan pada lesi yang berhubungan dengan BSLE. (Fumi,M.,et al, 2021)

Pewarnaan DIF pada kulit yang perilesional dan tidak terpengaruh menunjukkan pengendapan autoantibodi di sepanjang BMZ. Mayoritas imunoglobulin adalah IgG, namun isotipe lain seperti IgA dan IgM juga dapat ditemukan. Komponen komplemen sering ditemukan pada lesi BSLE. Subtipe IgG dapat membantu membedakan BSLE dari EBA dengan fitur yang tumpang tindih karena EBA pada dasarnya dicirikan oleh subkelas IgG1 dan IgG4 sedangkan autoantibodi BSLE tampaknya sebagian besar berupa IgG2 dan IgG3. (Grant,S.,et al, 2022)

Beberapa penulis percaya BSLE adalah istilah gabungan yang digunakan untuk menggambarkan berbagai patologi kulit vesikulobulosa dengan pola histologis berbeda yang diamati dalam konteks SLE. Ting dkk. menggambarkan 3 pola histologis berbeda yang diamati: vesic mirip DH - lupus eritematosus ulobullous (LE) yang terdiri dari mikroabses neutrofilik di papila dermal bersama dengan deposisi granular IgA atau IgG di BMZ, LE



vesiculobullous mirip EBA dengan antibodi yang sesuai dengan tipenya. Kolagen VII, yang berikatan dengan epitop dermal pada kulit yang terbelah dengan natrium klorida, dan LE vesikulobulosa seperti BP dengan deposisi linier IgG dan C3 di BMZ. (Vishwajeet, V., et al, 2021)

Jalur imunologi yang tepat yang terlibat dalam produksi autoantibodi penyebab BSLE belum sepenuhnya dijelaskan. Berbagai laporan tentang rituximab, antibodi monoklonal kimerik yang menargetkan CD20, secara efektif mengobati BSLE menunjukkan bahwa sel CD20+ kemungkinan berperan dalam patogenesis BSLE. Hal ini berimplikasi pada peran sel B yang belum matang, naif, dan memori dalam produksi autoantibodi yang terkait dengan BSLE. (Grant, S., et al, 2022)

Secara histologis, BSLE ditandai dengan pemisahan pada BMZ, dengan pengendapan IgG, IgM, atau IgA pada sisi dermal kulit yang terbelah BMZ, dan infiltrasi neutrofil pada dermis superfisial. Autoantibodi NC1 dan NC2 terhadap kolagen VII mewakili penanda serologis BSLE pada immunoassay terkait enzim. Secara klinis, BSLE terkenal karena responnya yang cepat terhadap terapi dapson dan biasanya menunjukkan gejala jangka pendek dan resolusi dalam waktu satu tahun setelah diagnosis. BSLE dapat memiliki manifestasi yang bervariasi dengan meniru beberapa kondisi lepuh autoimun, terutama fenotip mirip DH dan mirip EBA. Petunjuk pembeda utama untuk diagnosis BSLE adalah adanya SLE yang mendasarinya. (Grant, S., et al, 2022)

Saat ini, dapson dianggap sebagai obat lini pertama untuk BSLE ringan dengan efikasi hingga 90%, dengan respon yang cepat dalam jangka waktu yang lama. Dapson biasanya dimulai dengan dosis 50mg per hari dan ditingkatkan sebesar 25 mg setiap minggu setelah pemantauan ketat di laboratorium, hingga dosis maksimum 75 mg dua kali sehari sesuai toleransi. Efek sampingnya termasuk hemolitik anemia, yang diharapkan, dan penurunan hemoglobin sebesar 2g/dL hingga 10g/dL dapat ditoleransi. Efek samping potensial lainnya termasuk methemoglobinemia, neuropati perifer, hepatotoksitas, pankreatitis, agranulositosis / pansitopenia, dan sindrom hipersensitivitas. Pasien mungkin memerlukan terapi steroid untuk BSLE mereka jika BSLE parah atau jika SLE sistemik yang mendasarinya aktif. (Grant, S., et al, 2022)

BSLE terkenal dengan produksi antibodi yang dimediasi sel B terhadap kolagen tipe VII. Seperti penyakit imunobulosa lainnya, penggunaan antibodi monoklonal anti-CD20 aman dan efektif. Inisiasi / augmentasi immunosupresan (dengan atau tanpa terapi dapson) karena manifestasi sistemik SLE dapat menyebabkan perbaikan lesi bulosa pada BSLE secara bersamaan. Kebanyakan pasien berespon terhadap glukokortikoid sistemik. Jika steroid (misalnya, prednison) akan digunakan, sebaiknya dikombinasikan dengan agen hemat steroid, seperti yang umum terjadi pada penyakit imunobulosa lainnya. (Grant, S., et al, 2022)

Sejak tahun 1997, rituximab telah disetujui oleh Food and Drug Administration, pertama untuk pengobatan limfoma non-Hodgkin tingkat rendah atau folikular, dan kemudian untuk limfoma limfositik kronis, leukemia, rheumatoid arthritis (RA), granulomatosis dengan poliangiitis, poliangiitis mikroskopis, makroglobulinemia Waldenström, dan pemfigus vulgaris. Demikian pula, penggunaan rituximab di luar label pada SLE, BSLE dan kondisi yang dimediasi sel B lainnya memiliki sejarah yang panjang. Rituximab terkenal karena aktivitasnya melawan sel pra-B dan B yang mengandung CD20 (termasuk sel imatur, naif, dan memori); namun, obat ini tidak efektif melawan sel plasma yang berdiferensiasi akhir. Setelah pemberian rituximab, sel B segera habis, sedangkan waktu paruh autoantibodi adalah sekitar 3 minggu. Oleh karena itu, diperlukan waktu hingga 3-4 bulan agar autoantibodi cukup menurun untuk melihat respons klinisnya. Kekambuhan dapat terjadi setelah berkurangnya sel B autoreaktif, seringkali 12-18 bulan setelah pengobatan, yang mungkin memerlukan pemberian rituximab lagi. Efek samping yang serius jarang terjadi, yang paling umum adalah sepsis bakterial. Leukoensefalopati multifokal progresif (PML) merupakan komplikasi yang serius,

meskipun sangat jarang, yang terutama terlihat pada pasien kanker, dan jarang terjadi pada SLE. Namun, tidak ada kasus PML yang diduga atau dikonfirmasi secara klinis yang dilaporkan pada pasien pemfigus. Interval waktu rata-rata dari dosis terakhir rituximab hingga diagnosis PML adalah sekitar 5,5 bulan. (Grant,S.,et al, 2022)

Adanya SLE aktif yang mendasari harus dipertimbangkan dalam pengelolaan individu dengan BSLE antagonis reseptor interleukin-1 dan imunoglobulin intravena telah dilaporkan dalam pengelolaan BSLE yang sulit disembuhkan. Namun, terdapat hipotesis bahwa penggunaan imunoglobulin intravena dapat mengakibatkan lonjakan “kompensasi” yang paradoks dalam produksi antibodi yang diperantarai sel B dan eksaserbasi BSLE berikutnya, kecuali sel B diblok dengan imunosupresan atau steroid. (Grant,S.,et al, 2022)

## **KESIMPULAN**

BSLE adalah jenis langka dari SLE yang biasanya muncul sebagai erupsi melepuh pada kulit secara akut terutama pada wanita. Hal ini ditandai dengan gambaran klinis dan histopatologis yang mirip dengan EBA dan DH dengan karakteristik autoantibodi terhadap kolagen tipe VII. Biopsi harus dilakukan untuk mendapatkan diagnosis yang akurat dan akan menunjukkan lepuh subepidermal, infiltrasi dermal yang dominan neutrofil, dan deposisi autoantibodi pada BMZ. Pasien juga harus dievaluasi secara hati-hati untuk melihat adanya keterlibatan organ dalam. Dapsone biasanya diberikan pada pasien dengan penyakit yang lebih ringan, sedangkan pasien dengan penyakit yang lebih parah atau yang tidak memberikan respons terhadap dapsone dapat diobati dengan steroid (dengan atau tanpa imunosupresif) atau rituximab.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada seluruh staff dan pimpinan RSUD Ciawi dan semua pihak yang telah memberikan bantuan yang diberikan dalam penyelesaian artikel ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Boumrani, S., Riahi,S., Houchet, M. (2020). Bullous systemic lupus erythematosus: exceptional and challenging presentation. *Iberoamerican Journal Of Medicine*.
- Elizabeth, E., Catherine,E., & Samantha, C. (2021). Review Article : Cutaneous Manifestations of “Lupus”: Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *Hindawi*.
- Grant, S., Mohsen, A., Joshua, D. (2022). Bullous systemic lupus erythematosus in female. *International Journal of Women’s Dermatology*. 8(34), 1-5.
- Jatwani, S., & Hearsh, M. P. (2020). Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Europe PMC*.
- Keshary,S., Gautam, N., Pandeya, A., Jha, S. (2023). A case of bullous systemic lupus erythematosus: Diagnostic challenges and clinical implications. *Wiley*.
- Masayuni,R., Foo, C., Hassan, M. (2022). A Rare And Severe Complication Of SLE: Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Malaysian Journal Of Science, Health & Tehcnology*.
- Miyagawa, F., Ogawa, K., Hashimoto, T., Asada, H. (2021). A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Mimicking Bullous SLE. *Karger*. 13, 465.
- Ratanapokasatit, Y., Aphinan, C., Chanpraph, K. (2023). Refractory Bullous Systemic Lupus Erythematosus Successfully Treated with Rituximab: A Case Report and Literature Review. *Dovepress*.

- Yossy, V., Akhyar, G., Tofrizal, A. (2020). Bullous Systemic Lupus Erythematosus Mimicking Bullous Pemphigoid: A Case Report. *Heme*. 3(2), 56.
- Vishwajeet, V., & Chatterjee, D. (2020). Bullous Lesions In Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus: A Clinicopathologic Study. *JAAD*. 85(6), 1642.