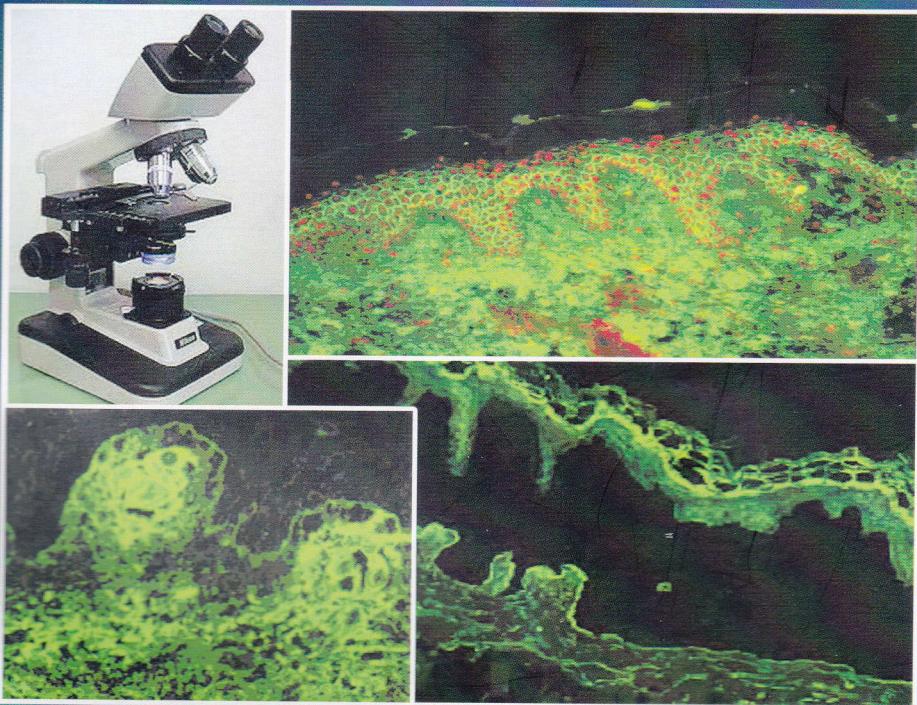


POLA IMUNOFLUORESEN PADA BERBAGAI PENYAKIT KULIT



Prof. Dr. H. M. Athuf Thaha, dr., SpKK(K)

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Ketentuan Pidana

**Kutipan pasal 72 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19
Tahun 2002 Tentang HAK CIPTA :**

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/ atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

POLA IMUNOFLUORESEN PADA BERBAGAI PENYAKIT KULIT

Prof. Dr. H. M. Athuf Thaha, dr., SpKK(K)

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



POLA IMUNOFLUORESEN PADA BERBAGAI PENYAKIT KULIT

Prof. Dr. H. M. Athuf Thaha, dr., SpKK(K)

Hak Terbit Pada Unsri Press



Jalan Srijaya Negara Bukit Besar Palembang 30139

Telp 0711- 360969-373422, Fax. 0711- 360969

Email : unsri.press@yahoo.com

Website : www.unsripres.unsri.ac.id

Palembang : Unsri Press 2013

Setting & Lay Out Isi : A. Febri Eka Putra, A.Md

xii +78 halaman : 24 x 16 cm

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Hak Terbit Pada Unsri Press

ISBN : 979-587-416-0

KATA PENGANTAR

Buku ini merangkum berbagai pola imunofluoresen berbeda dari berbagai penyakit kulit melalui fotografi, deskripsi singkat, rangkuman, dan penjelasan ringkas cara pemeriksaan imunofluoresen langsung dan tidak langsung.

Pemeriksaan imunofluoresen penting untuk mendiagnosis penyakit imunobulosa kronik, penyakit jaringan ikat otoimun, vaskulitis leukositoklastik, porfiria, dan reaksi kulit likenoid.

Walaupun pemeriksaan imunofluoresen telah ada dan rutin dilakukan di Negara maju, tetapi masih belum begitu populer terutama di kalangan residen dan dokter spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Saya berharap buku ini dapat membantu dermatologist, patologist, residen, dan mahasiswa kedokteran dalam memahami pola imunofluoresen yang berbeda dari banyak kondisi dermatologik. Selain itu buku ini didedikasikan pula sebagai sumbangsih saya kepada almamater yang saya cintai, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.



M. Athuf Thaha

KATA SAMBUTAN

Dengan perasaan bersyukur saya menyambut penulisan buku tentang Pola Imunofluoresen pada berbagai penyakit Kulit ini.

Pemeriksaan imunofluoresen di Bidang Ilmu kedokteran laboratorium saat ini makin canggih sifat dan tekniknya, dan sangat bermanfaat dalam berbagai bidang Ilmu kedokteran, tidak terkecuali dalam Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.

Buku ini menguraikan secara singkat gambaran klinis, landasan imunologik, jenis imunoreaktan yang ditemui pada pemeriksaan imunofluoresen langsung dan tidak langsung, serta pola imunofluoresen dari berbagai penyakit kulit. Pada penyakit kulit tertentu, pemeriksaan imunofluoresen sangat penting sebagai penunjang diagnostik penyakit.

Diharapkan penggunaan buku ini akan bermanfaat bagi dokter laboratorium, peneliti, maupun dokter klinik.

Palembang, Maret 2013

Dekan FK UNSRI Palembang

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	iii
KATA PENGANTAR	v
KATA SAMBUTAN	vii
DAFTAR ISI	ix
PENDAHULUAN	1

BAB 1. Peradangan Kulit Berbasis Reaktivitas dan Disregulasi Sel Limfosit T

1.1 Liken planus dan kelainan kulit dengan reaksi likenoid	7
1.2 Liken planus pemfigoides	10
1.3 Sindrom lichen planus-lupus erythematosus overlap	11

BAB 2. Penyakit Vesikobulosa Kronik

2.1 Pemfigus vulgaris	15
2.2 Pemfigus vegetans	16
2.3 Pemfigus foliaceus	17
2.4 Pemfigus eritematosus	18
2.5 Pemfigus paraneoplastik	19
2.6 IgA pemphigus	21
2.7 Pemfigoid bulosa	23
2.8 Pemfigoid sikatrikal (pemfigoid membran mukosa)	26
2.9 Linear IgA bullous dermatosis	27
2.10 Pemfigoid gestasiones (herpes gestasiones)	28
2.11 Epidermolysis bulosa didapat	30
2.12 Dermatitis herpetiformis	31

Bab 3. Kelainan Kulit pada Penyakit Nutrisional, Metabolik dan Heriditer

3.1 Porsiria	37
--------------------	----

Bab 4. Penyakit Jaringan Ikat Otoimun

4.1 Lupus eritematosus sistemik	41
4.2 Acute cutaneous lupus erythematosus	43
4.3 Subacute cutaneous lupus erythematosus	43
4.4 Chronic cutaneous lupus erythematosus, discoid type	45
4.5 Lupus eritematosus bulosum	46
4.6 Mixed connective tissue disease	48
4.7 Dermatomiositis	48
4.8 Skleroderma Sistemik	50

Bab 5. Kelainan Kulit pada Gangguan Peradangan dan Vaskular

5.1 Vaskulitis	55
5.2 Henoch-Schonlein purpura	56

Bab 6. Pola Imunofluoresen

6.1 Linear BMZ	59
6.2 Cell surface/intercellular space (ICS)	59
6.3 Granular BMZ	59
6.4 Shaggy BMZ	59
6.5 Vascular	60

DAFTAR PUSTAKA	61
-----------------------------	----

LAMPIRAN	65
-----------------------	----

DAFTAR GAMBAR

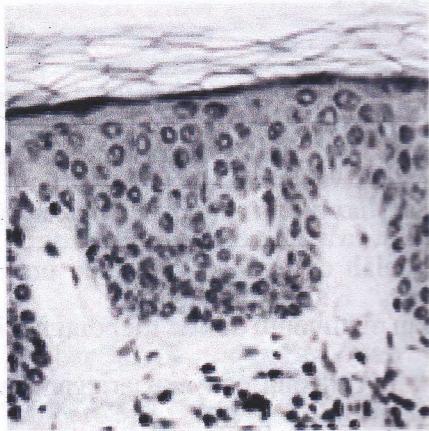
No. gambar	halaman
Gambar 1. <i>Shaggy BMZ: fibrinogen</i>	9
Gambar 2. <i>Scattered and clumped cytid bodies: IgM</i>	9
Gambar 3. <i>Shaggy BMZ: fibrinogen</i>	10
Gambar 4. <i>Cell surface/ICS: IgG</i>	15
Gambar 5. <i>Cell surface/ICS: IgG</i>	16
Gambar 6. <i>Cell surface/ICS: IgG</i>	18
Gambar 7. <i>Granular BMZ: IgM</i>	19
Gambar 8. <i>Cell surface/ICS dan linear BMZ: IgG (deposit IgG dan komponen komplemen pada permukaan keratinosit basilar dan suprabasilar, dan sepanjang BMZ)</i>	20
Gambar 9. <i>epithelial surface staining</i> pada rat bladder	21
Gambar 10. <i>Cell surface/ICS: IgA</i>	22
Gambar 11. <i>Linear BMZ: C3</i>	23
Gambar 12. <i>Linear BMZ: IgG</i>	25
Gambar 13. <i>SSS: epidermal pattern</i>	25
Gambar 14. Imunofluoresen langsung kulit perilesional <i>(normal appearing)</i> menampakkan deposit C3 <i>linear continuous</i> dalam <i>epidermal basement membrane</i>	27
Gambar 15. <i>Linear BMZ:IgA</i>	28
Gambar 16. <i>Linear BMZ: C3</i>	29
Gambar 17. <i>SSS: dermal pattern</i>	30
Gambar 18. <i>Granular BMZ with stippling of dermal papillae: IgA</i>	32
Gambar 19. Antibodi endomisial: IgA	32

Gambar 20. <i>Homogenous thick dermal blood vessels</i> : IgG, IgA, IgM, C3, fibrinogen	38
Gambar 21. Granular BMZ: IgM	42
Gambar 22. <i>Speckled epidermal nuclei</i> : IgG	43
Gambar 23. <i>Epidermal/keratinocyte intracytoplasmic particulate deposition</i> : IgG	44
Gambar 24. <i>Granular BMZ dan cytoid bodies</i> : IgM	46
Gambar 25. Linear BMZ: IgG	47
Gambar 26. <i>Granular BMZ</i> : IgG	47
Gambar 27. <i>Granular BMZ dan cytoid bodies</i> : IgM	49
Gambar 28. <i>Shaggy BMZ</i> : fibrinogen	50
Gambar 29. <i>Shaggy BMZ</i> : fibrinogen	51
Gambar 30. <i>Strong dermal blood vessels</i> : IgM	55
Gambar 31. <i>Strong dermal vessels deposit</i> : IgA	56

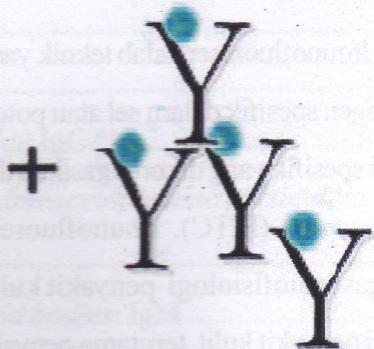
PENDAHULUAN

Imunofluoresen ialah teknik yang memungkinkan untuk melihat protein atau antigen spesifik dalam sel atau potongan jaringan dengan cara mengikatkan antibodi spesifik yang dikonjugasikan dengan *fluorescent dye* seperti *fluorescein isothiocyanate* (FITC). Imunofluoresen telah digunakan 4 dekade untuk investigasi patofisiologi penyakit kulit dan membantu dokter mendiagnosis berbagai penyakit kulit, terutama penyakit kulit berlepuh, penyakit jaringan ikat, dan vaskulitis.¹ Ada 2 tipe utama metode pengecatan imunofluoresen, pengecatan imunofluoresen langsung dan tidak langsung.

Imunofluoresen langsung (*direct, primary*) membantu mendeteksi molekul (immunoglobulin, komponen komplemen) di dalam spesimen biopsi. Imunofluoresen langsung melibatkan pemakaian antibodi tunggal yang dikonjugasi dengan *fluorescein* dan spesifik terhadap antigen yang diteliti. *Fluoresceinated antibody* tersebut diteteskan ke dalam potongan beku jaringan pasien, diinkubasi dan selanjutnya dicuci. Setiap antibodi yang terikat kemudian dilihat di bawah mikroskop fluoresen atau mikroskop konfokal; sinar UV diarahkan ke dalam potongan melalui *objective*, dengan demikian lapangan jadi gelap dan area dimana ada *fluorescent antibody* yang terikat akan berfluoresen hijau. Pola fluoresen bersifat khas untuk tiap antigen jaringan. Spesimen biopsi untuk imunofluoresen langsung penyakit berlepuh harus diambil dari *normal-appearing skin* dan perilesional (beberapa mm dari tepi lepuh). Spesimen biopsi dari lepuh atau sangat dekat ke lepuh dapat memberikan hasil *false-negative*. Hasil ini terutama sangat mungkin bila menyangkut mukosa karena mudah mengalami *epithelial detachment*. Lain halnya bila spesimen biopsi dipakai untuk diagnosis penyakit jaringan ikat atau vaskulitis, maka biopsi lesi cukup optimal.²



1 Patient's skin



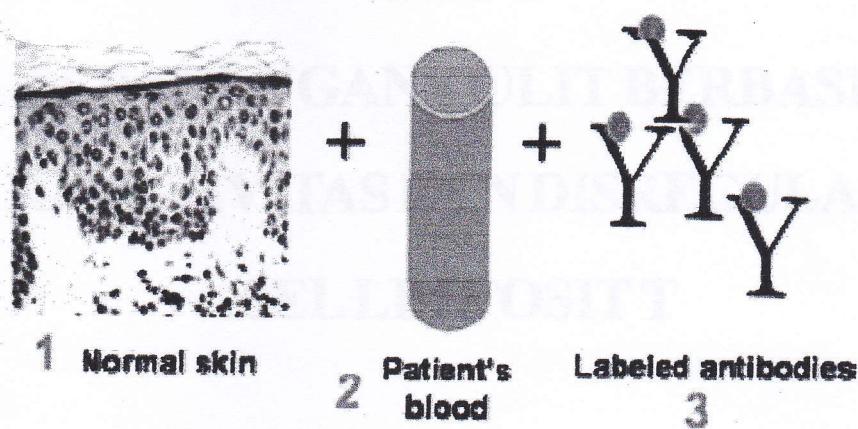
2 Labeled antibodies

Contoh pemeriksaan imunofluoresen langsung pemfigus vulgaris.

Spesimen biopsi diambil dari kulit lesional dan perilesional dari pasien dengan lesi aktif dan dari punggung atas pasien yang klinis inaktif. Pemeriksaan memakai antisera monospesifik berlabel fluoresin terhadap IgA, IgG, IgM dan komponen komplemen C3. Sebelum dipakai, diperiksa monospesifitas konjugat. Empat potongan beku dari tiap biopsi diinkubasi dengan *fluorescein isothiocyanate* (FITC) *labelled antihuman immunoglobulin and complement* selama 30 menit pada 30°C. Slide dicuci dalam bufer dan kemudian diapungkan dalam campuran *buffer glycerin*. Slide selanjutnya dilihat di bawah mikroskop. Pola imunofluoresen diperiksa dan positivitas dinyatakan dalam +++ (positif kuat), ++ (positif moderat), dan + (positif lemah).

Pemeriksaan imunofluoresen tidak langsung (*indirect, secondary*) digunakan untuk deteksi otoantibodi dalam serum pasien terhadap target antigen spesifik yang terdapat dalam kulit/mukosa pasien. Imunofluoresen tidak langsung menggunakan 2 antibodi; antibodi pertama (primer) yang tidak berlabel secara spesifik mengikat molekul target, dan antibodi kedua (sekunder) yang membawa fluorofor, mengenal antibodi primer dan berikatan dengannya. Specimen diinkubasi

pertama kali dengan *unconjugated antibody* yang spesifik terhadap antigen yang yang diteliti. Selanjutnya antibodi kedua yang dikonjugasi dengan fluorofor yang spesifik terhadap antibodi pertama ditambahkan. Pemeriksaan ini meliputi inkubasi serum pasien (mengandung otoantibodi) dengan potongan beku dari substrat epitel. Substrat biasanya esofagus monyet, walaupun esofagus babi dapat pula dipakai (*rat bladder* dipakai untuk eksklusi pemfigus paraneoplastik). Setelah pencucian, ditambahkan *fluorescein-labeled animal anti-IgG conjugate* terhadap IgG manusia. *Fluorescein-labeled animal anti-IgG conjugate* mengikat *circulating IgG* pasien yang sebelumnya telah dilekatkan ke antigen target pada pemukaan epitel. Pada pemfigus, titer otoantibodi berkorelasi dengan aktivitas penyakit.²



Buku ini merangkum pola imunofluoresen dari berbagai kelainan dermatologik melalui fotografi dan penjelasan singkat penyakit. Diharapkan buku ini membantu memahami berbagai pola berbeda imunofluoresen dari penyakit kulit.

BAB 1

PERADANGAN KULIT BERBASIS REAKTIVITAS DAN DISREGULASI SELLIMFOSIT T

BAB 1. PERADANGAN KULIT BERBASIS REAKTIVITAS DAN DISREGULASI SEL LIMFOSIT T

1.1 Liken planus dan kelainan kulit dengan reaksi likenoid

Tabel 1. Klinis²

lichen planus	LE dan penyakit jaringan ikat lain	reaksi obat likenoid	lichenoid photodermatoses
<ul style="list-style-type: none">Papul polygonal, flat-topped, eritem sampai violaceous, dengan retikulasi keputihan halus (striae Wickham)Distribusi simetris pada area fleksura ekstremitasPruritusTipe hipertrofik sangat gatalFenomena KoebnerPola retikulasi, putih timbul dengan adanya kelainan oralPterigium kuku sampai hilangnya nailplate	<ul style="list-style-type: none">Lihat bab lupus	<ul style="list-style-type: none">B-adrenergic blockers (periode laten 1 tahun); penisilamin (periode laten 2 bulan – 3 tahun); inhibitor ACE , terutama captopril (periode laten 3 – 6 bulan)Biasanya sembuh 2 – 4 bulan setelah obat dihentikan	<ul style="list-style-type: none">Lesi tampak eksematoso dengan pola fotodistribusiObat penginduksi: carbamazepin, klorpromazin, etambutol, quinine, tetrasiklin, diuretic tiazid, dan furosemidUmumnya menyembuh 3 – 4 bulan setelah penghentian obat

Gangguan imunologik liken planus³

Mekanisme imunologik hampir selalu memediasi perkembangan liken planus, dan imunitas humoral merupakan respon sekunder dalam imunopatogenesis liken planus. Sel T CD4+ dan CD8+ ditemui dalam lesi. Limfosit utama dalam infiltrat adalah CD8+ dan CD45RO (*memory*) dan mengekspresikan TCR α - β (sebagian kecil γ - δ). Sel-sel tersebut dianggap bertanggung jawab terhadap perkembangan perubahan khas pada reaksi likenoid yaitu apoptosis.

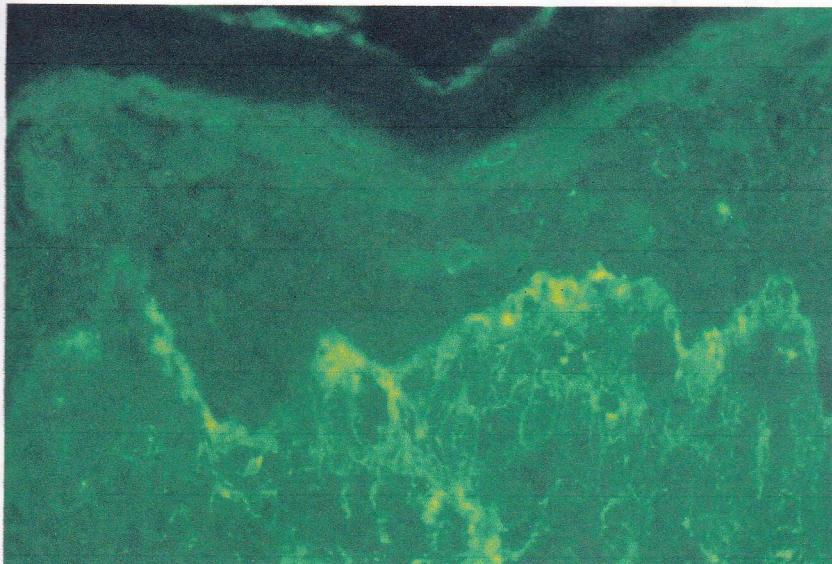
Interaksi limfosit-epitelial dapat dibagi dalam 3 stadium utama: *antigen recognition*, *lymphocyte activation*, dan *keratinocyte apoptosis*.

Setelah pengenalan antigen, sel T CD8+ akan teraktivasi. Sel ini dalam lesi akan mengalami ekspansi klonal, dilanjutkan dengan proliferasi oligoklonal atau kadang monoklonal. Limfosit yang teraktivasi (Th1, Th2, dan sel T sitotoksik supresor) melepas IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α , dan TGF- β 1, yang akan menarik limfosit dan mengatur aktivitas biologiknya di dalam dan disekitar epithelium. IFN- γ dalam stadium pengenalan antigen akan menginduksi keratinosit menghasilkan lymphotoxin- α dan TNF- α , dan *upregulate* MHC II. TNF- α selanjutnya *upregulate* ekspresi MMP-9 mRNA dalam lesi, yang meningkatkan kerusakan membran basal. Keratinosit berpartisipasi pula dalam respon dengan menghasilkan IL-1 β , IL-4, IL-6, GM-CSF, dan TNF- α . Sitokin tersebut lebih lanjut akan mengaktifkan makrofag dan *peripheral blood monocyte cells* (PBMC), dan upregulasi molekul adesi dan akitivitas migrasi.

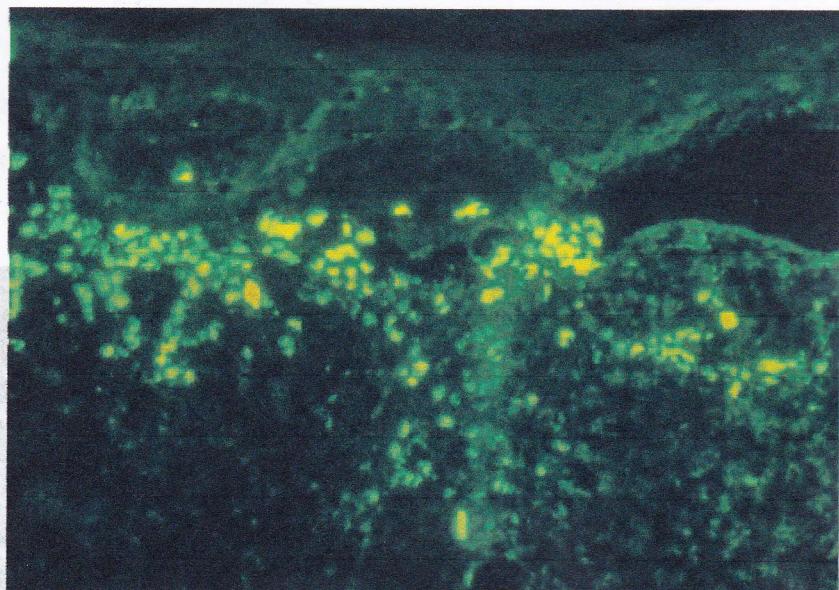
Mekanisme sel T sitotoksik menyebabkan apoptosis keratinosit diduga melalui: (1) TNF- α mengikat reseptor TNF- α R1 pada keratinosit, (2) FasL (CD95L) pada sel T mengikat Fas (CD95) pada keratinosit, dan (3) sel T mensekresikan granzyme B akan menembus dinding keratinosit via bantuan perforin. Ketiga mekanisme di atas akan mengaktifkan *caspase cascade* keratinosit, menghasilkan apoptosis.

Imunofluoresen langsung liken planus dan kelainan kulit dengan reaksi likenoid

- *Shaggy BMZ pattern*: fibrinogen (Gambar 1)
- *Cytoid bodies*: IgM dan IgA, kadang IgG, C3, dan fibrinogen (Gambar 2)



Gambar 1. *Shaggy BMZ: fibrinogen*



Gambar 2. *Scattered and clumped cytid bodies: IgM*

Imunofluoresen tidak langsung liken planus dan kelainan kulit dengan reaksi likenoid

- ANA (hanya untuk lupus eritematosus)

Antigen Liken planus

- Peptid otoreaktif (otoantigen) atau antigen eksogen (*altered protein*, obat, alergen kontak, agen virus atau infeksius, atau target imunogenetik yang belum teridentifikasi).³

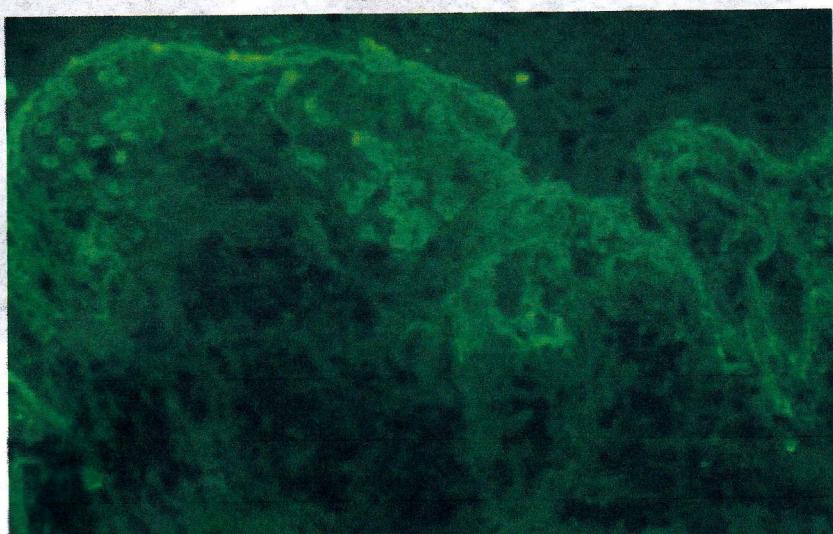
1.2 Liken planus pemfigoides

Klinis²

- Koeksisten dari liken planus dan pemfigoid bulosa pada pasien yang sama
- Bula timbul pada kulit normal-appearing, jauh dari lesi liken planus dan disebabkan oleh otoantibodi dalam sirkulasi
- Pada liken planus bulosum, bula timbul pada lesi liken planus, akibat infiltrat radang, epitop spreading, dan tidak antibodi dalam sirkulasi.

Imunofluoresen langsung

- *Linear BMZ*: IgG dan C3 dengan perubahan dari liken planus (*cytoid bodies* dengan IgM, IgA, C3, dan shaggy BMZ dengan fibrinogen) (Gambar 3)



Gambar 3. Shaggy BMZ: fibrinogen

Imunofluoresen tidak langsung

- Linear BMZ: IgG pada 50% kasus
- SSS: pola epidermal

Antigen target

- BP230 (BPAG1)
- BP180 (BPAG2): paling penting → epitop MCW-4 dari domain NC16A.³

1.3 Sindrom Lichen planus-Lupus Erythematosus overlap (varian liken planus).

Imunofluoresen langsung

cytoid bodies tercat dengan IgG, IgM, dan C3 *intradermal* atau pada *dermal-epidermal junction* (sama seperti pada liken planus). Deposit *granular* atau *linear* IgM dan C3 yang biasa ditemui pada LE tetapi tidak pada liken planus, jarang dijumpai. *Shaggy deposition* dari fibrinogen pada BMZ yang tipikal untuk liken planus, kadang ditemui.³

BAB 2

PENYAKIT VESIKOBULOSA KRONIK

BAB 2. PENYAKIT VESIKOBULOSA KRONIK

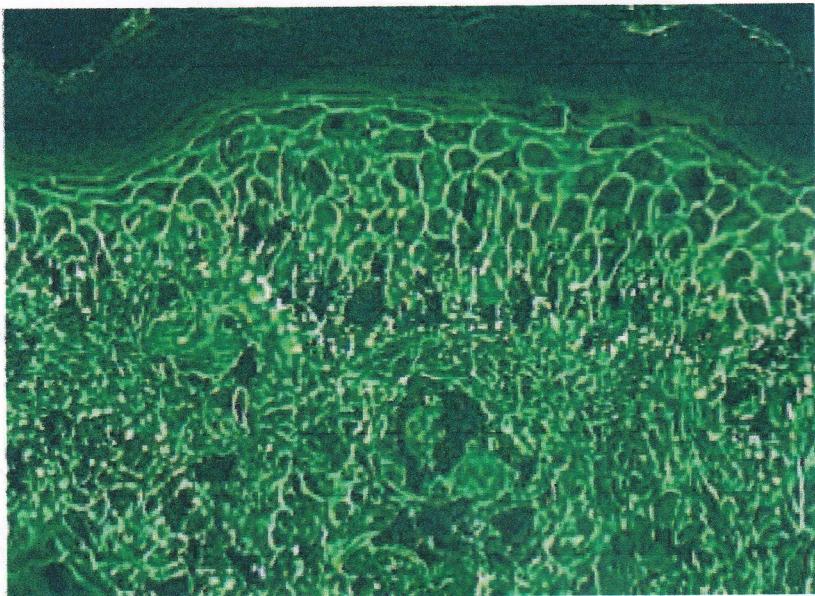
2.1 Pemfigus vulgaris

Klinis²

- Subtipe pemfigus tersering
- Bula lembek, bila ruptur meninggalkan *denuded areas*
- Terkenanya oral sering merupakan manifestasi awal pada kisaran 60% pasien
- Tanda Nikolsky positif
- Manifestasi kulit terdapat pada skalp, dada, punggung, area intertriginosa

Imunofluoresen langsung^{2,4}

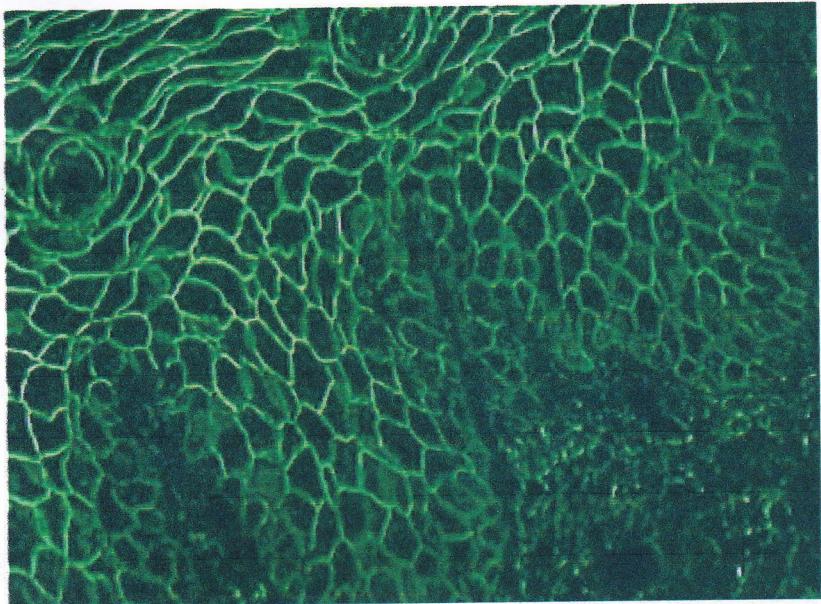
- *Cell surface/ICS pattern for IgG (90% – 100%) atau C3 (Gambar 4).*



Gambar 4. Cell surface/ICS: IgG

Imunofluoresen tidak langsung

- *Cell surface/ICS pattern: IgG memakai substrat esofagus monyet (90% kasus aktif) (Gambar 5).*



Gambar 5. Cell surface/ICS: IgG

Antigen target

- Desmoglein 3 (130 kd)
- Desmoglein 1 (160 kd)
- Anti-desmoglein 3 (pada PV oral)
- Anti-desmoglein 3 dan 1 (pada PV mukokutan)
- ELISA untuk desmoglein 3 dan 1 berkorelasi dengan aktivitas penyakit.⁴

2.2 Pemfigus vegetans

Klinis²

- Bula lembek nyeri yang dapat mengarah ke lesi vegetative granulating dengan atau tanpa pustul
- Terutama mengenai area intertriginosa

Imunofluoresen langsung

- Identik PV

Imunofluoresen tidak langsung

- Identik PV

Antigen target

- Identik dengan PV

2.3 Pemfigus foliaseus

Klinis

- Vesikel atau bula superfisial, sembuh dengan erosi dan krusta
- Mengenai skalp, wajah, badan
- Tidak mengenai mukosa
- Tanda Nikolsky positif
- Varian:⁴
 - Fogo selvagem
 - Endemik di daerah rural Brazil
 - Berkorelasi dengan distribusi blackfly (spesies Simulium)
 - Tendensi familial meningkat dengan peningkatan HLA-DRB1
 - Drug-induced
 - Lebih sering pada PF dibandingkan PV (4:1)
 - Obat paling sering: D-penisilamin, captopril

Imunofluoresen langsung

- identik PV

Imunofluoresen tidak langsung

- identik PV
- substrat: esofagus guinea pig

Antigen target

- desmoglein 1 (160 kd)

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)⁴

Pemeriksaan ELISA lebih sensitif dan spesifik dari imunofluoresen untuk membedakan PF dari PV, dan titernya berkorelasi lebih baik dengan aktivitas penyakit dibandingkan imunofluoresen tidak langsung. Pada sebagian besar kasus, ELISA positif untuk desmoglein 3 (pada PV mucosal), positif untuk desmoglein 3 dan 1 (pada PV mukokutan), dan hanya positif untuk desmoglein 1 (pada PF).

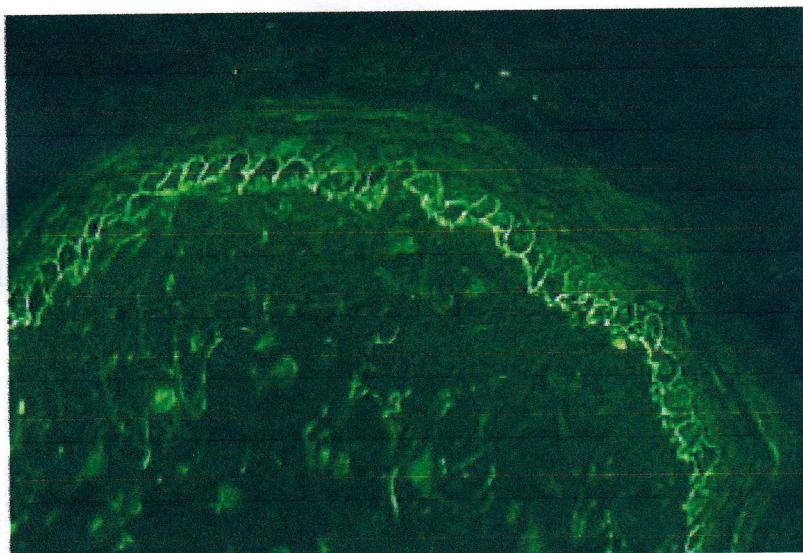
2.4 Pemfigus eritematosus

Klinis²

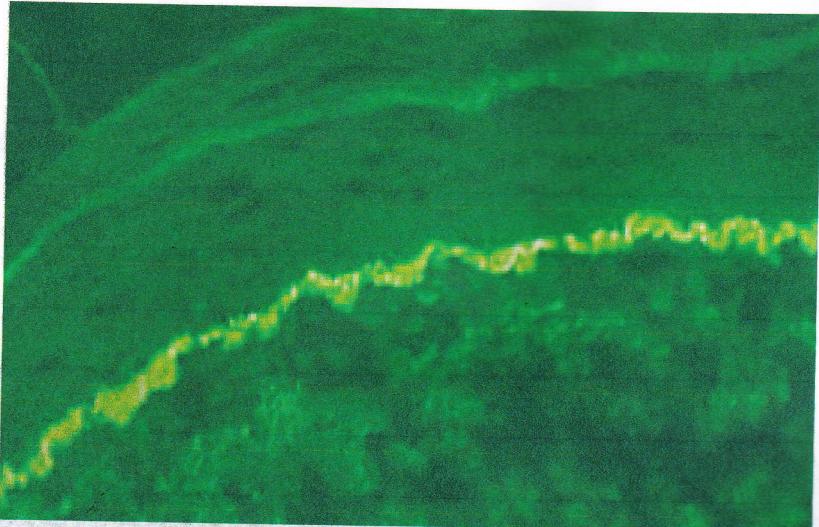
- Mengenai area seboroik wajah dan badan, menyerupai LE

Imunofluoresen langsung

- *Cell surface/ ICS pattern* (IgG atau C3) dan *granular BMZ* (IgM, C3)
(Gambar 6 dan 7)



Gambar 6. Cell surface/ICS: IgG



Gambar 7. *Granular BMZ: IgM*

Imunofluoresen tidak langsung

- *Cell surface/ICS pattern: IgG*
- **ANA**

Antigen target

- Desmoglein 1 (160 kd)

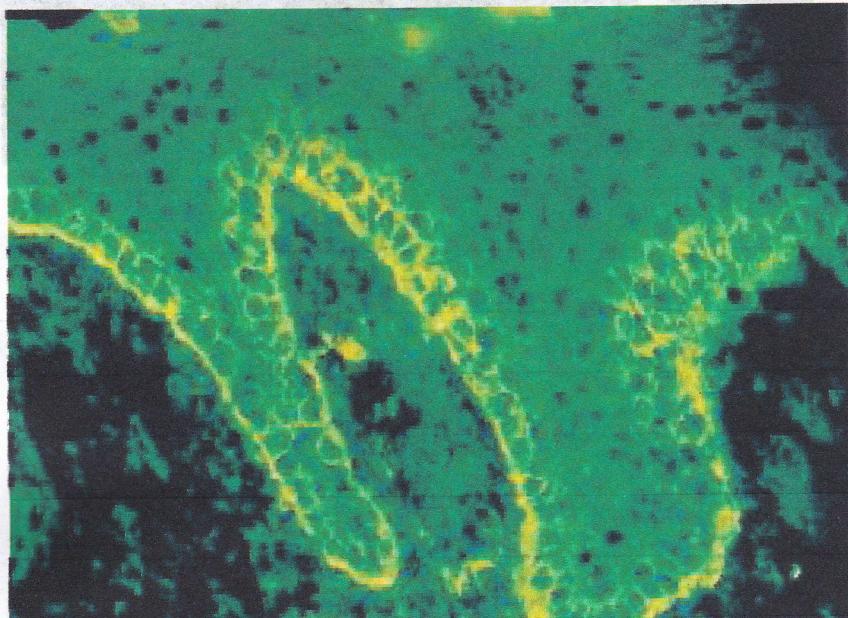
2.5 Pemfigus paraneoplastik

Klinis

- *Oral involvement* berat
- *Polymorphic cutaneous involvement*
- Dapat mengenai akral
- Disertai bronkiolitis obliterans, keganasan
- Pada 2/3 kasus, tumor ditemui pada presentasi pemfigus; dan 1/3 kasus pemfigus mendahului tumor.
- Keganasan yang menyertai: leukemia limfositik kronik, tumor Castleman, timoma, *neoplasma spindle cell*, makroglobulinemia Waldenstrom

Imunofluoresen langsung²

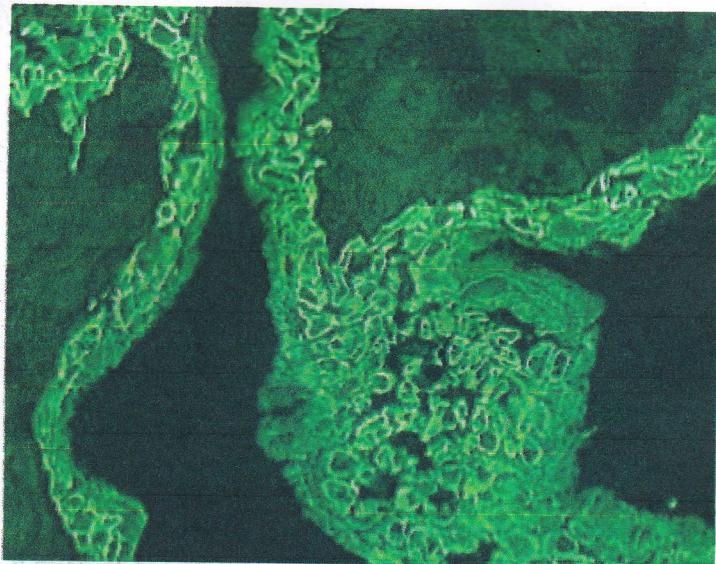
- *Weak focal cell surface/ICS pattern* dan *linear/granular BMZ*: IgG dan/atau C3 (Gambar 8). Untuk mendapatkan hasil di atas, kadang perlu biopsi ulang.⁶
- Perubahan likenoid dapat pula ditemui (*shaggy BMZ* dan *cytoid bodies*)
- Hasil *false-negative* meningkat



Gambar 8. Cell surface/ICS dan linear BMZ: IgG (deposit IgG dan komponen komplemen pada permukaan keratinosit basilar dan suprabasilar, dan sepanjang BMZ).

Imunofluoresen tidak langsung

- *Cell surface/ICS* (IgG) dengan/tanpa *linear BMZ* pada substrat esofagus monyet
- *Rat bladder* ialah substrat paling sensitif untuk pemfigus paraneoplastik (Gambar 9): 75% sensitif dan 83% spesifik.



Gambar 9. *epithelial surface staining* pada rat bladder

Antigen target

- Desmoglein 3 (130 kd)
- Desmoglein 1 (160 kd)
- Plektin (>500 kd)
- Desmoplakin I (250 kd)
- BP antigen I (230 kd)
- Desmoplakin II (210 kd)
- Envoplakin (210 kd)
- Periplakin (190 kd)
- *Undetermined* (170 kd)

2.6 IgA pemphigus

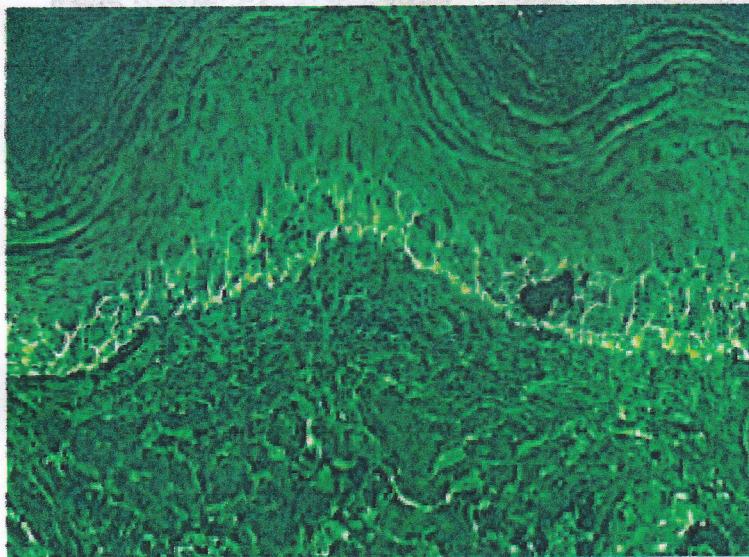
Klinis²

- Vesikel dan pustul pruritik dalam pola anular
- Predileksi area intertriginosa
- Mukosa jarang terkena

- Gangguan penyerta: gamopati IgA monoklonal, penyakit Crohn/*gluten-sensitive enteropathy*

Imunofluoresen langsung

- *Cell surface/ICS pattern: IgA* (Gambar 10)



Gambar 10. Cell surface/ICS: IgA

Imunofluoresen tidak langsung

- Positif pada 50% kasus

Antigen target

- Desmocollin 1 (subset dari target desmoglein 3 dan 1)

Catatan

Sub-Corneal Pustular Dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)

Imunofluoresen langsung

Pada sebagian pasien, dijumpai deposit IgA intradermal. IgA tersebut biasanya tampak dalam pola *pemphigus-like intercellular* atau terbatas pada lapisan atas.⁵

Imunofluoresen tidak langsung

Antibodi IgA sirkulasi terhadap substansi interselular epidermis dideteksi pada kasus tunggal. Kasus tersebut sekarang didiagnosis sebagai IgA pemphigus SPD-type.⁵

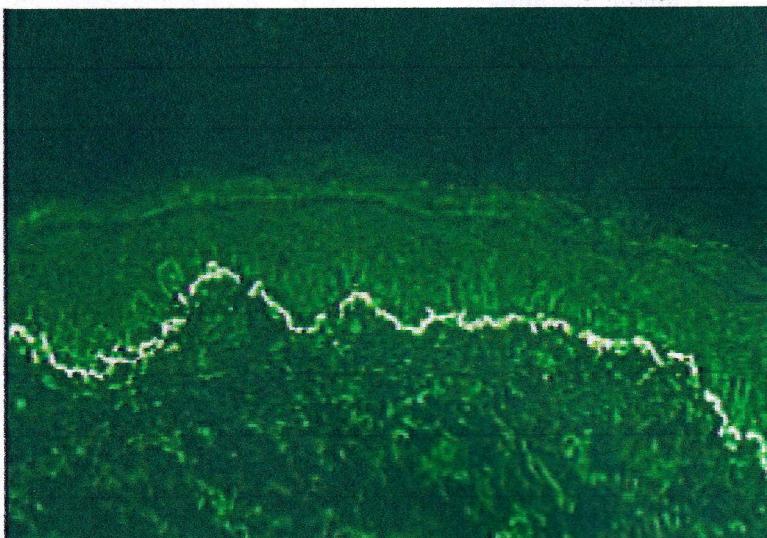
2.7 Pemfigoid bulosa (BP)

Klinik²

- Bula tegang di atas kulit eritema, urtikarial atau normal
- Predileksi terutama fleksural
- Pasien lanjut usia terutama > 60 tahun
- Umumnya disertai keluhan gatal menyeluruh
- Mengenai mukosa 10 – 40%
- Tidak timbul skar (beda dari pemfigoid sikatrikal dan epidermolisis bulosa didapat)
- Varian: BP lokal (pada orang tua, ekstremitas bawah), pemfigoid nodularis (prurigo nodularis dengan/tanpa bula), pruritus menyeluruh dan dermatitis, *urticarial* pemphigoid, bula tegang akral pada bayi dan lesi vulva pada prepubertal.

Imunofluoresen langsung

- *Linear basement membrane zone* (BMZ): IgG (90%)
- *Linear BMZ*: C3 > 90% (Gambar 11).



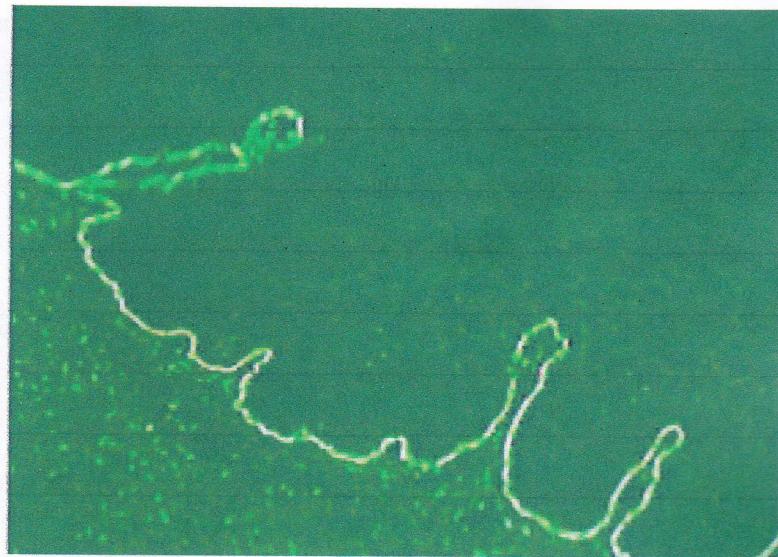
Gambar 11. *Linear BMZ*: C3

Imunofluoresen tidak langsung

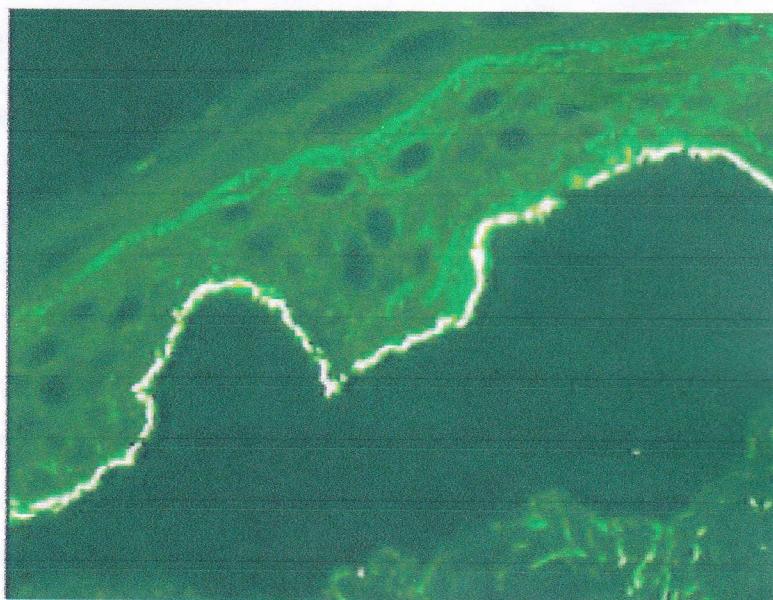
- Linear BMZ: IgG pada substrat esofagus monyet (IgG dalam sirkulasi: 75% kasus) (Gambar 12).² Sebagian besar pasien dengan *circulating* IgG anti-BMZ memiliki pula IgE anti-BMZ dalam serum.⁷
- *Salt-split skin* (SSS): pola epidermal (Gambar 13)
- Sese kali pola kombinasi epidermal-dermal

Bila substrat imunofluoresen diinkubasi pertama dalam 1 M NaCl untuk memisah epidermis dari dermis pada lamina lucida, maka persentase lebih tinggi dari pasien akan dideteksi mempunyai circulating antibody. Selain lebih sensitif, kelebihan lain dari 1 M NaCl-split substrate ialah bahwa antibodi pemfigoid mengikat ke atas dari artificially induced blister (dasar dari sel basal) sehingga dapat dibedakan dari antibodi pasien epidermolisis bulosa didapat (EBA), karena antibodinya mengikat dasar dari sisi dermis.⁷

Beda dari pemfigus, titer antibodi pada imunofluoresen tidak langsung pasien pemfigoid biasanya tidak berkorelasi dengan luas atau aktivitas penyakit. Selain C3, komponen komplemen jalur klasik dan alternatif dan protein pengatur komplemen ($\beta 1H$) dideposit pula bagian epidermal BMZ pada pasien pemfigoid. Hal ini mengindikasikan bahwa serum pasien pemfigoid dapat mengaktifkan komplemen jalur klasik (oleh IgG) maupun alternatif (melalui mekanisme amplifikasi C3).⁷



Gambar 12. Linear BMZ: IgG



Gambar 13. SSS: *epidermal pattern*

Antigen target

- BP230 (BPAG1)
- BP180 (BPAG2 atau kolagen tipe XVII): NC16A sebagai regio imunodominan BP180.

Antibodi terhadap epitop ini (NC16A) mampu memediasi pembentukan lepuh subepidermal. Pemeriksaan ELISA untuk mengukur reaktivitas serum pasien terhadap domain NC16a dari BPAG2, adalah sensitif dan spesifik untuk diagnosis pemfigoid. Selain itu, titer antibodi terhadap epitop, yang ditentukan dengan ELISA, berkorelasi dengan aktivitas penyakit.⁷

2.8 Pemfigoid sikatrikal (pemfigoid membran mukosa)

Imunofluoresen langsung

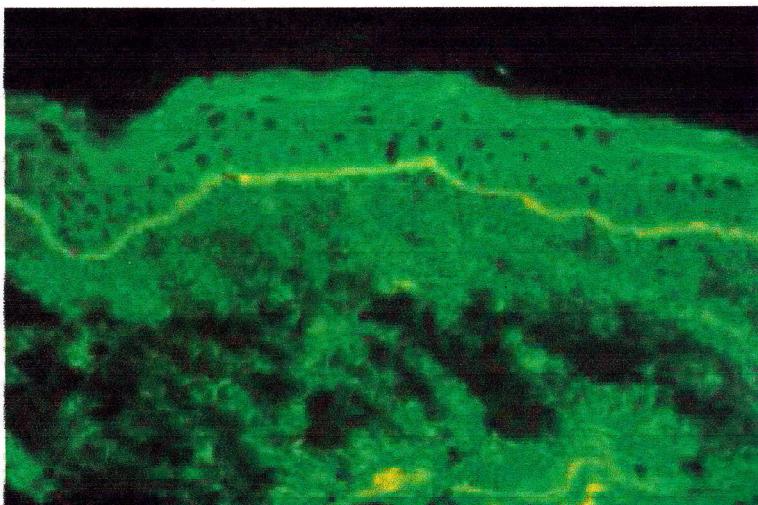
- *Continuous linear BMZ:* IgG, C3 (Gambar 14); kadang IgA, IgM, dan/ atau fibrin.

Spesimen biopsi untuk imunofluoresen langsung yang lebih baik adalah mukosa perilesional. *Splitting* sampel jaringan dengan 1 M NaCl meningkatkan sensitivitas imunofluoresen langsung dan memfasilitasi identifikasi imunoreaktan dan distribusinya dalam *epithelial basement membrane*.⁸

Imunofluoresen tidak langsung

- Imunofluoresen tidak langsung memakai kulit/mukosa intak sering menemukan titer rendah IgG (dan/atau IgA) anti-BMZ.

Pemakaian 1 M NaCl-*split skin* sebagai *test substrate* dapat meningkatkan deteksi otoantibodi. Dengan cara ini, ikatan IgG (dan/atau IgA) biasanya ditujukan terhadap sisi epidermal dari 1 M NaCl-*split skin*, walaupun dapat pula terjadi ikatan kombinasi terhadap dermal dan epidermal, atau secara eksklusif terhadap dermal. Berdasarkan hal tersebut, menunjukkan bahwa *cicatrical pemphigoid* mempunyai beberapa otoantigen berbeda. Pasien dengan otoantibodi IgG dan IgA anti-BMZ mempunyai prognosis lebih jelek (kebutuhan obat untuk mengontrol penyakit dan keparahan klinis).⁸



Gambar 14. Imunofluoresen langsung kulit perilesional (*normal appearing*) menampakkan deposit C3 *linear continuous* dalam *epidermal basement membrane*.

Antigen target

- BPAG1 (BP230)
- BPAG2 (BP180)
- Subunit $\beta 4$ integrin
- Integrin $\alpha 6$
- Laminin 5 (dinamai pula sebagai epiligrin, nicein, Kalinin, BM600)⁸
- Kolagen tipe VII (290 kd)

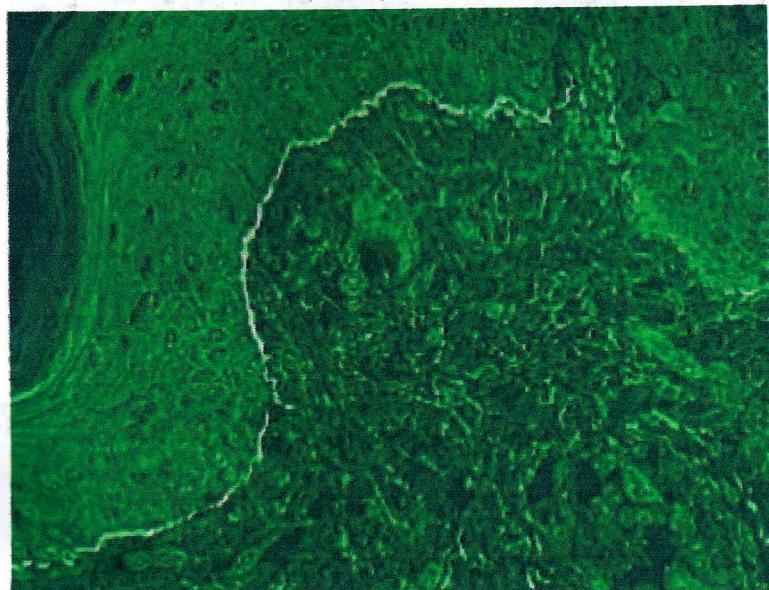
2.9 Linear IgA bullous dermatosis

Klinis²

- Vesikel dan bula tersebar luas pada kulit normal atau plakat urtikarial
- Paling banyak mengenai badan
- Gambaran anular atau targetoid dengan vesikel atau bula di perifer
- Mukosa umum terkena, dan kelainan okuler dapat pula timbul
- Penyakit yang serupa dengan *chronic bullous disease of childhood* (CBDC) (sangat sering mengenai perineal dan perioral)
- Vesikel kecil berkelompok membentuk ‘clusters of jewels or pearls’

Imunofluoresen langsung

- *Linear homogenous* BMZ: IgA (pada beberapa kasus didapati *less intense linear* BMZ deposition of IgG, C3) (Gambar 15).^{2,9}



Gambar 15. *Linear BMZ:IgA*

Imunofluoresen tidak langsung

- *Linear* BMZ: IgA (30% sampai 50% kasus), dan 70% pada CBDC
- SSS: epidermal, dermal, atau kombinasi

Antigen target

- BP180 (BPAG2)
- LABD (97 kd) dan LAD-1 (120 kd): merupakan produk penguraian dari BP180.⁹
- Kolagen tipe VII (290 kd) dan antigen dermal (285 kd).⁹

2.10 Pemfigoid gestasiones (herpes gestasiones)

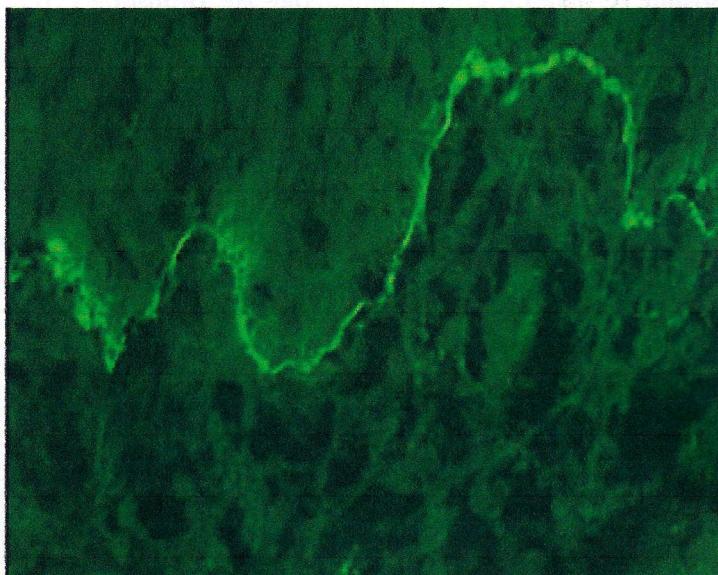
Klinis

- Awitan umumnya selama trimester 2 dan 3 kehamilan

- Dapat terjadi pada post-partum (2 – 3 hari post-partum)
- Erupsi kulit polimorf: mulai dari papul dan plakat urtikarial sampai vesikel dan bula
- Tipikal mukosa bebas dari lesi
- Rekuren dapat terjadi dengan pemakaian kontrasepsi oral
- Pemphigoid gestationes neonatal dapat terjadi akibat transfer pasif IgG ibu lewat plasenta.

Imunofluoresen langsung

- Linear BMZ: IgG (kisaran 25% kasus)
- Linear BMZ: C3 (100% kasus, diagnostik) (Gambar 16)



Gambar 16. Linear BMZ: C3

Imunofluoresen tidak langsung

- Linear BMZ: IgG (hanya pada < 25% kasus)
- Faktor HG: 50% kasus
- SSS: pola epidermal

Titer antibodi dalam sirkulasi (bila diperiksa dengan ELISA) berkorelasi dengan luas dan keparahan penyakit.¹⁰

Antigen target

- BP230 (BPAG1)
- BP180 (BPAG2): paling penting → NC16A sebagai regio imunodominan BP180.

2.11 Epidermolysis bulosa didapat

Klinis²

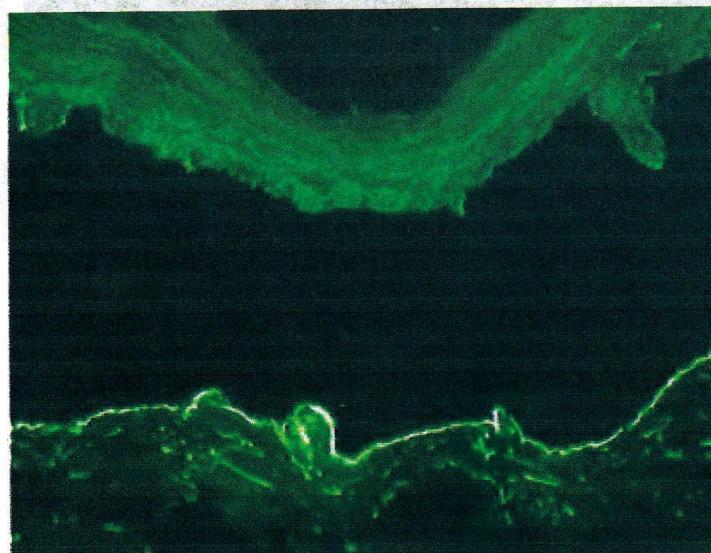
- Erosi dan lepuh pada area mudah kena trauma (siku, lutut, akral)
- Skar dan milia, perubahan postinflamasi
- Dapat terjadi distrofi kuku dan alopecia scarring
- Varian lain: BP-*like*, cicatrical pemphigoid-*like*, Brunsting-Perry cicatrical pemphigoid-*like*

Imunofluoresen langsung

- *Linear* BMZ: IgG (100%) dan C3; kadang IgA (66%) atau IgM (50%)

Imunofluoresen tidak langsung

- *Linear* BMZ: IgG pada 50% pasien
- SSS: *dermal pattern* (Gambar 17).



Gambar 17. SSS: *dermal pattern*

Antigen target

- Kolagen tipe VII (290 kd): domain NC1

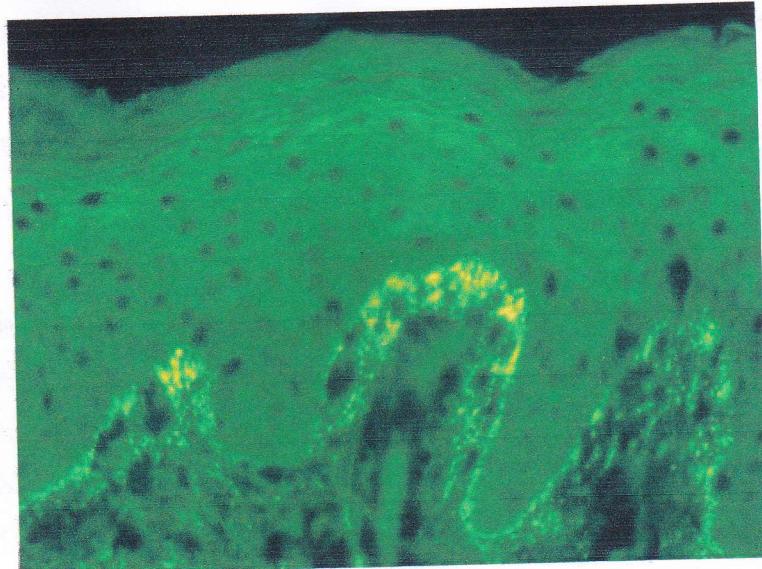
2.12 Dermatitis herpetiformis

Klinis²

- Papul atau vesikel eritem terdistribusi simetris pada bagian ekstensor siku, lutut, bokong, pinggul, dan scalp
- Vesikel berkelompok dalam konfigurasi herpetiformis
- Sangat gatal
- Sering disertai erosi multipel akibat garukan
- Satu bagian dari spectrum gangguan gluten-*sensitive* yang termasuk penyakit celiac
- Sebagai konsekuensi tidak langsung dari gluten-*sensitive enteropathy*

Imunofluoresen langsung

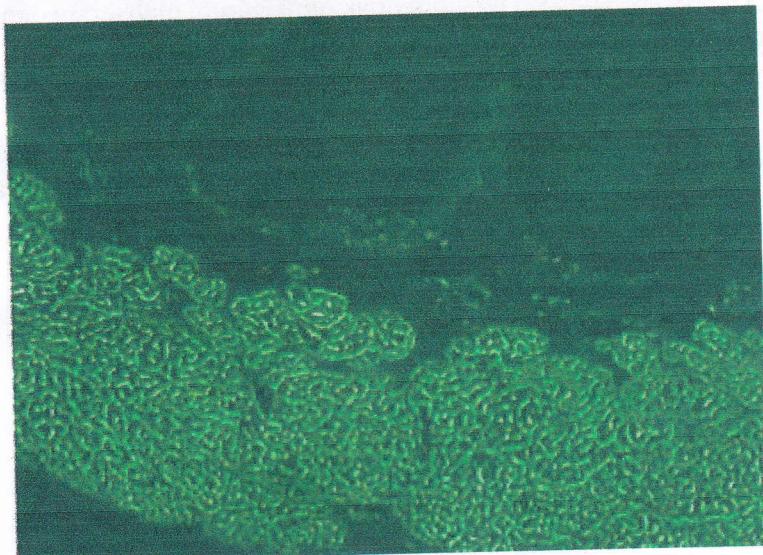
- *Granular BMZ pattern for IgA, with stippling of dermal papillae* dari *normal apperaring skin* (100%) (Gambar 18)
- Kadang C3 (50%); IgG dan IgM lebih jarang.^{2,12}
- Deposit IgA dan C3 tersebut tidak dipengaruhi oleh terapi dapson tetapi intensitasnya dapat menurun atau hilang setelah diet bebas gluten ketat jangka panjang.¹²
- Dapat pula dijumpai C5 dan MAC dalam area dimana dijumpai deposit IgA.¹²



Gambar 18. Granular BMZ with stippling of dermal papillae: IgA

Imunofluoresen tidak langsung

- Antibodi endomisial klas IgA pada 76% pasien yang mendapat diet normal mengandung gluten (Gambar 19). Otoantibodi ini spesifik terhadap *epidermal-specific Tgases*.¹²
- Pemeriksaan antibodi endomisial disarankan untuk identifikasi *gluten-sensitive enteropathy* (GSE) dan untuk memonitor respon terhadap diet bebas gluten.



Gambar 19. Antibodi endomisial: IgA

Antigen target

- *Tissue transglutaminase* (Tgase) pada penyakit gluten-*sensitive*
- *Epidermal Tgase* dalam lesi DH.¹²
- Pemeriksaan IgA dalam sirkulasi terhadap Tgase (dengan ELISA) disarankan untuk identifikasi adanya GSE dan untuk memonitor respon terhadap diet bebas gluten.¹²

BAB 3

KELAINAN KULIT PADA 彭YAKIT NUTRISIONAL, METABOLIK, DAN HERIDITER

BAB 3. KELAINAN KULIT PADA PENYAKIT NUTRISIONAL, METABOLIK DAN HERIDITER

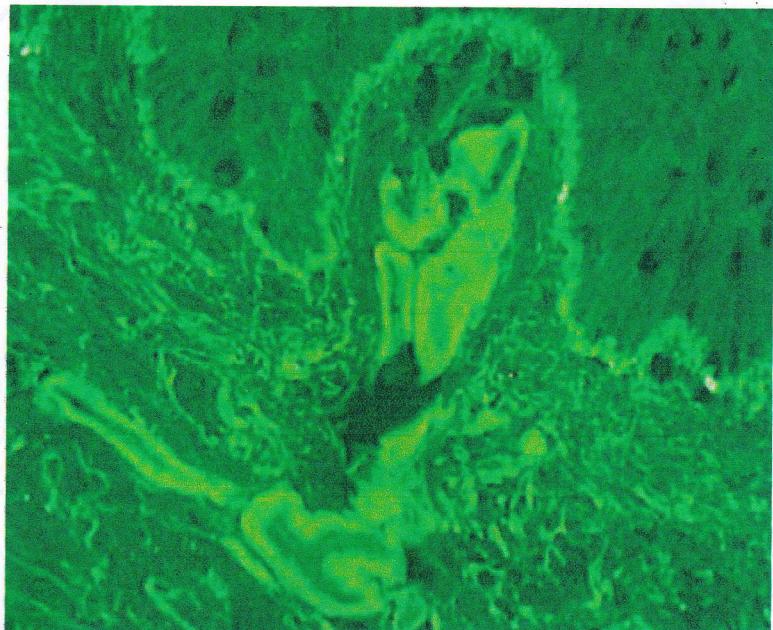
3.1 Porfiria

Tabel 2. Klinis²

Porfiria kutanea tarda (PCT)	Pseudoporfiria
<ul style="list-style-type: none">• Tipe paling sering• Fotosensitivitas, kulit fragil• Vesikel, bula, erosi, krusta, milia, skar, hipertrikosis pada area <i>sun-exposed</i>• Biasa pada dekade ketiga atau keempat• Tersering didapat, dan 20% otosomal dominan• Disertai dengan penggunaan kontrasepsi oral, alkohol, heksaklorobenzen, fenol <i>klorinated</i>	<ul style="list-style-type: none">• Klinis identik dengan PCT• Disertai dengan gagal ginjal kronik dengan hemodialise, SLE, hepatoma, hepatitis C, sarkoidosis, obat• NSAIDs, tetrasiklin, <i>nalidixic acid</i>, furosemid, diazid, siklosporin

Imunofluoresen langsung

- *Dermal vessels: homogenous thick staining pattern* untuk IgG, ± IgA, C3, fibrinogen (Gambar 20)
- *G ranular BMZ* untuk C3, IgM
- *Weak, thick linear BMZ* untuk IgG, IgA



Gambar 20. Homogenous thick dermal blood vessels: IgG, IgA, IgM, C3, fibrinogen

BAB 4

PENYAKIT JARINGAN IKAT

OTOIMUN

BAB.4. PENYAKIT JARINGAN IKAT OTOIMUN

4.1 Lupus eritematosus sistemik

Klinis (Kriteria ARA)²

- *Malar 'butterfly' rash*
- Eksaserbasi oleh UV, fotosensitif
- *Painless oral ulcers*
- Artritis non-erosif mengenai e” 2 sendi perifer
- Serositis
- Dapat mengenai CNS
- Nefritis
- Anemia, lekopenia, trombositopenia

Gangguan imunologik

- Titer abnormal ANA
- Titer abnormal anti-dsDNA
- Antibodi anti-Sm
- Antibodi anticardiolipin IgG atau IgM

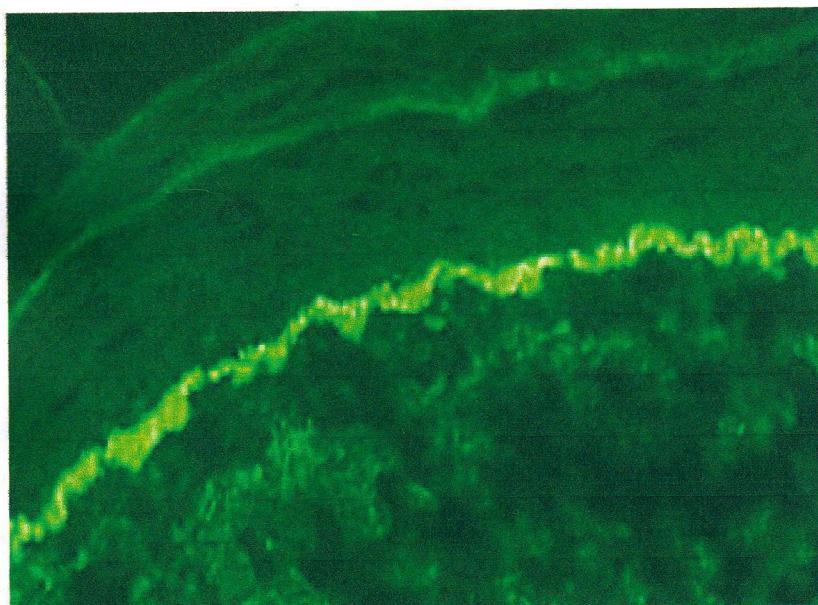
Imunofluoresen

Karena tidak jarang didapatkan hasil imunofluoresen negatif pada pasien LE akut, subakut, dan kronik, dan adanya hasil positif palsu pada individu normal, imunofluoresen harus diinterpretasikan dalam konteks temuan klinis dan histologis tiap individu. IgG, IgA, IgM dan komponen komplemen (C3, C4, C1q, properdin, factor B, dan MAC C5b-C9) dideposit dalam bentuk *continuous* granular atau *linear band-like* pada DEJ kulit lesional dan non-lesional pasien LE. Pemeriksaan ini dinamai *lupus band test* (LBT), yang meliputi LBT lesional dan LBT non-lesional. Apabila lesi non-lesional yang diperiksa, secara total dilindungi dari

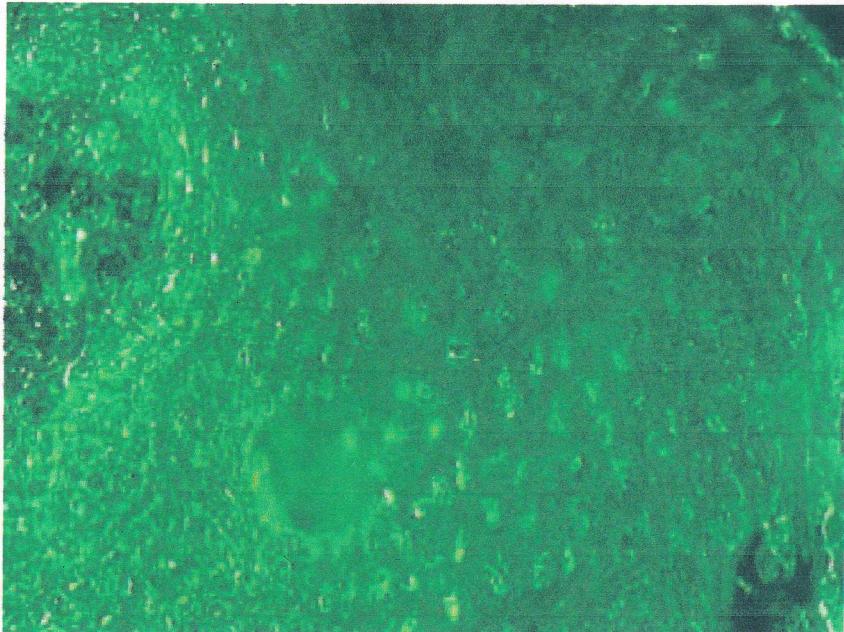
matahari (bokong), maka spesifisitas diagnostik SLE akan sangat tinggi bila ditemui ≥ 3 imunoreaktan pada DEJ. Walaupun demikian, LBT non-lesional berkurang popularitasnya karena adanya asai serologik (anti-dsDNA).¹³

Imunofluoresen langsung

- Granular BMZ pattern untuk IgG, IgM, IgA, C3 (Gambar 21). Kulit terkena *sun-exposed* ($> 90\%$); kulit nonlesional *sun-exposed* (50%); kulit nonlesional dan *non sun-exposed* (30%).
- *Speckled epidermal nuclei pattern* untuk IgG ($10 - 15\%$) (Gambar 22)



Gambar 21. Granular BMZ: IgM



Gambar 22. Speckled epidermal nuclei: IgG

Imunofluoresen tidak langsung

- ANA

4.2 Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE)

Kisaran 60% sampai 100% lesi ACLE memperlihatkan LBT lesional. Karena individu normal yang kulitnya mengalami kerusakan akibat matahari menghasilkan pula gambaran yang sama, nilai klinis pemeriksaan LBT pada ACLE perlu dipertimbangkan.¹³

4.3 Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (SCLE)

Klinis²

- Makula dan papul eritem kemudian menjadi plakat polistiklik dan anular hiperkeratotik papuloskuamosa
- Fotosensitif
- Jarang mengenai wajah

- Sembuh tanpa skar
- Menyembuh dengan leukoderma dan telangiekta sia
- Kisaran 50% pasien memenuhi criteria ARA untuk SLE

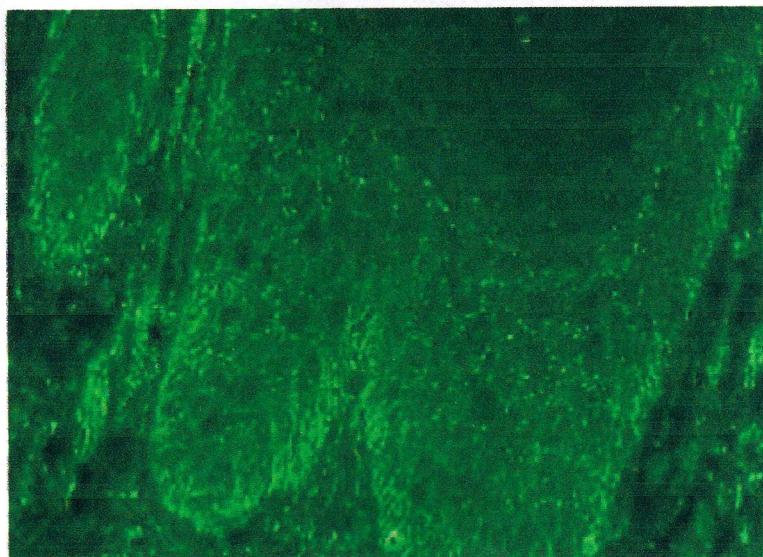
Gangguan imunologik

- Keberadaan otoantibodi terhadap ribonukleoprotein Ro/SS-A sebesar 70% sampai 90% sangat mendukung diagnosis
- Otoantibodi terhadap La/SS-B: 30% sampai 50%
- ANA: 60% - 80%

Imunofluoresen langsung

- Granular BMZ pattern untuk IgG, IgM, C3
- Deposit *particulate* IgG dalam sitoplasma epidermal/keratinosit (Gambar 23)
- *Cytoid bodies* untuk IgM dan IgA

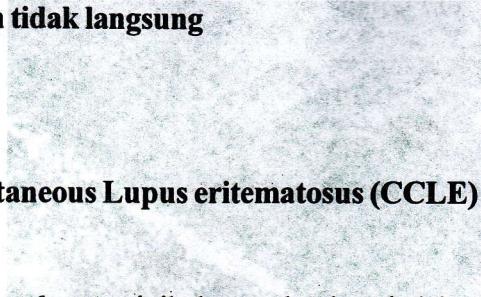
Kisaran 60% pasien menunjukkan LBT lesional (deposit IgG pola partikel *dust-like* disekitar keratinosit basal). Gambaran ini spesifik untuk SCLE karena merefleksikan adanya otoantibodi Ro/SS-A.¹³



Gambar 23. Epidermal/keratinocyte intracytoplasmic particulate deposition: IgG

Imunofluoresen tidak langsung

- ANA



4.4 Chronic Cutaneous Lupus eritematosus (CCLE) tipe discoid

Klinis

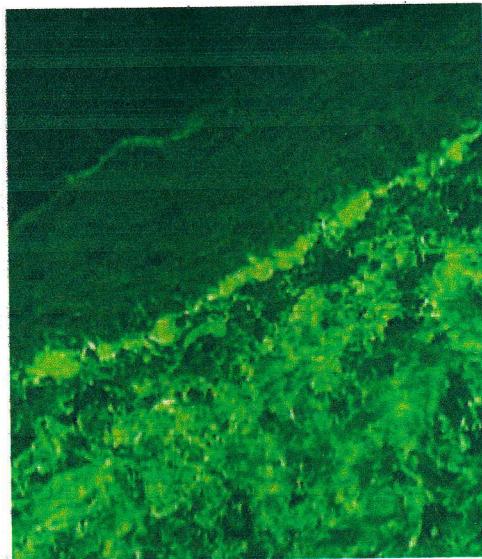
- *Rash discoid* secara tipikal tampak sebagai plakat induratif, eritematoso dan berbatas tegas, dengan hiperkeratosis, atrofi, telangiaktasia, dan plug folikuler.
- Dapat dijumpai hipo/hiperpigmentasi
- Paling banyak mengenai wajah, scalp, telinga, area V leher, dan bagian ekstensor lengan
- Scalp yang terkena dapat mengakibatkan alopecia skar.

Gangguan imunologik

- Dapat dijumpai anti-ssDNA
- ANA titer rendah pada 30% - 40% pasien
- Otoantibodi Ro/SS-A dan La/SS-B jarang
- Anti-dsDNA jarang

Imunofluoresen langsung

- *Granular BMZ pattern* untuk IgG dan IgM (Gambar 24). Kulit terkena: > 90%. Lesi pada kepala, leher, dan lengan memberikan hasil positif lebih sering (80%) daripada lesi pada badan (20%). LBT lesional dari lesi lebih tua (> 3 bulan) lebih sering positif dibandingkan lesi lebih muda.
- *Shaggy, thick BMZ* dengan fibrinogen
- *Cytoid bodies* dengan IgM dan IgA



Gambar 24. Granular BMZ dan *cytoid bodies*: IgM

Imunofluoresen tidak langsung

- Tidak ada (ANA jarang)

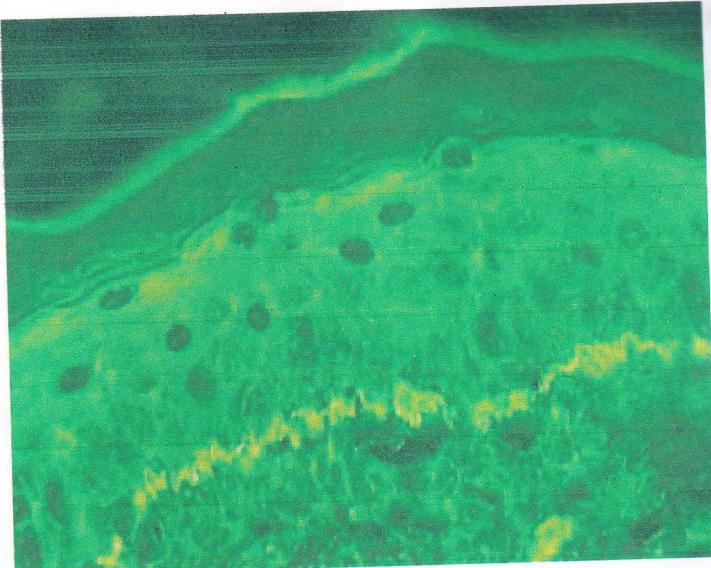
4.5 Lupus eritematosus bulosum

Klinis

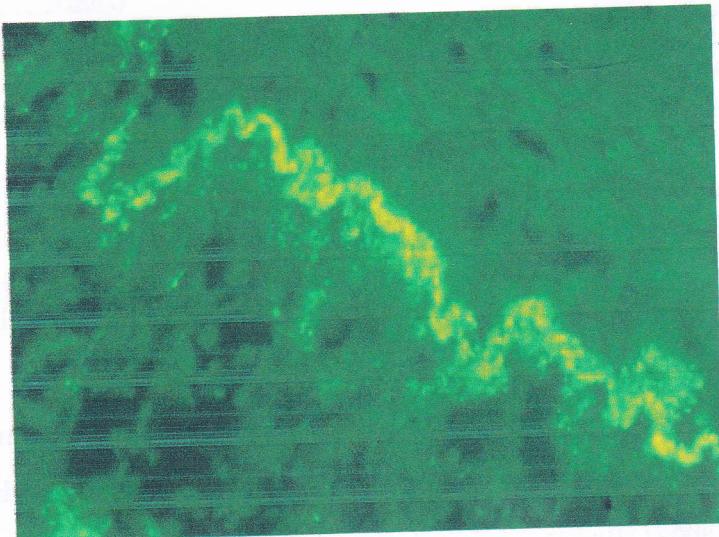
- Fotosensitivitas
- Kelainan kulit: bula tegang, vesikel, *urticarial vasculitis-like lesions*, dan manifestasi kulit SLE
- Temuan pada kulit tipikal mempunyai fotodistribusi
- Dapat timbul skar
- Mukosa, terutama oral dapat timbul

Imunofluoresen langsung

- *Linear* BMZ: IgG dan C3; IgM dan IgA (bila biopsi bula perilesional)
(Gambar 25)
- *Granular* BMZ: IgG, IgM,C3 (bila biopsi lesional pada *rash malar*)
(gambar 26)



Gambar 25. Linear BMZ: IgG



Gambar 26. Granular BMZ: IgG

Imunofluoresen tidak langsung

- *Antinuclear antibody* (ANA)
- Antibodi BMZ tidak terdeteksi dengan esofagus monyet tetapi dapat dideteksi dengan SSS
- SSS: dermal pattern (IgG)

Antigen target

- Kolagen tipe VII (290 kd): domain NC1

4.6 Mixed Connective Tissue Disease

Klinis²

- Gambaran kombinasi dari LE, scleroderma, dan miositis

Gangguan imunologik

- Antibodi titer tinggi terhadap *extractable nuclear antigen*

Imunofluoresen langsung

- *Granular BMZ pattern*: jarang (15%)
- *Speckled epidermal nuclei* untuk IgG (46% - 100%)

Imunofluoresen tidak langsung

- ANA

4.7 Dermatomiositis

Klinis^{2,14}

- Papul eritem, violaceous di bagian dorsal sendi interfalang atau metacarpophalangeal (papul Gottron)
- Eritema simetris, konfluen pada sendi interfalang atau metacarpophalangeal, prosesus olecranon, maleolus medialis, dan patella (Tanda Gottron)
- Eritema dan edema periorbital, *violaceous* (heliotrope)
- Telangiectasia periungual dengan atau tanpa hemoragi kutikuler dan distrofi kutikula
- Eritema violaceous permukaan dorsal lengan, bagian posterior bahu dan leher (*shawl sign*)
- Poikiloderma atrofikans

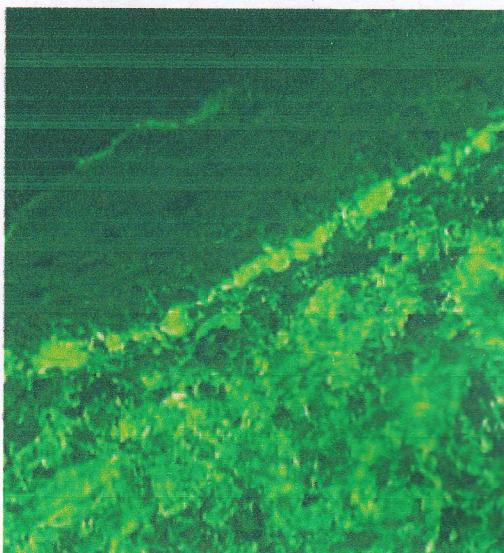
- Pruritus
- Kalsifikasi kulit lebih umum pada bentuk juvenile (40% - 50%)
- Kelemahan otot proksimal simetris
- Enzim otot rangka meningkat pada 90% kasus dermatomiositis klasik
- Spesimen biopsi otot abnormal
- Elektromiografi abnormal
- Risiko keganasan (kanker ovarium) tinggi terutama pada pasien > 50 tahun

Gangguan imunologik

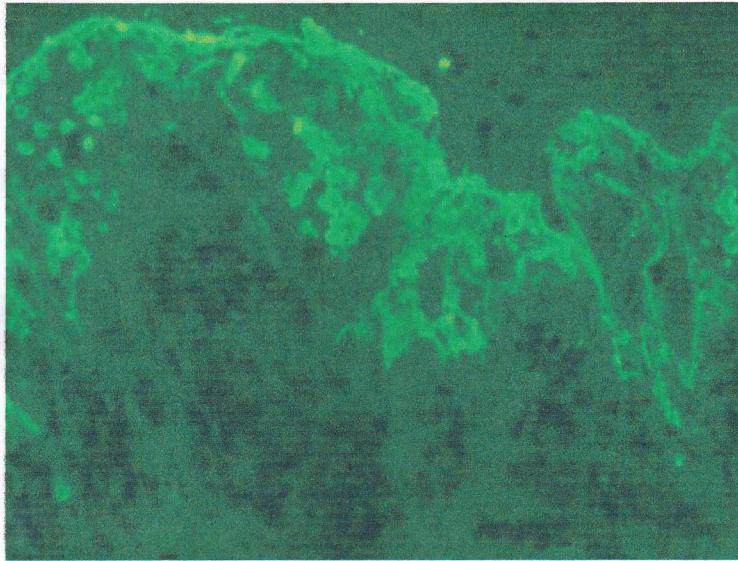
- Level ANA meningkat pada substrat sel tumor manusia (60% - 80%)
- Anti Jo-1 (20% pada dermatomiositis klasik dan 40% pada polimiositis)

Imunofluoresen langsung

- *Band-like granular BMZ pattern* untuk IgM, IgG, dan C3 (intensitas rendah).^{2,14}
- *Cytoid bodies* untuk IgM (Gambar 27) dan IgA, *shaggy BMZ* dengan fibrinogen (Gambar 28)



Gambar 27. *Granular BMZ dan cytoid bodies: IgM*



Gambar 28. Shaggy BMZ: fibrinogen

Imunofluoresen tidak langsung

- ANA

4.8 Skleroderma sistemik

Klinis²

- Kulit kencang meluas dari jari ke ekstremitas atas, badan, wajah, ekstremitas bawah
- Fenomena Raynaud
- Perubahan kapiler *nail-fold*
- Edema tangan dan jari
- Kontraktur fleksi dan sklerodaktili dengan kulit atrofi (*waxy* dan *shiny*)
- Ulkus ujung jari dan knuckles
- Wajah (*mask-like, expressionless*), dengan hilangnya garis wajah normal
- *Small, sharp nose*, bibir dan rambut tipis

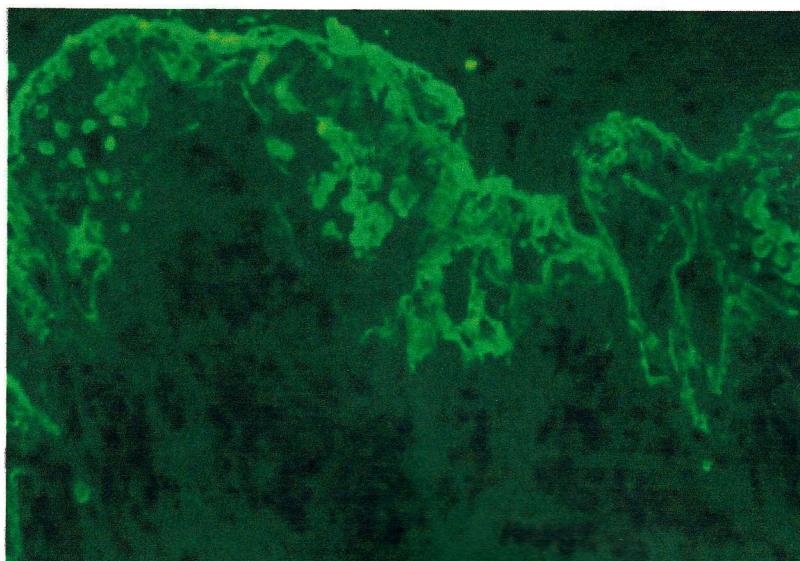
- *Microstomia* dengan celah radial sekeliling mulut
- Telangiaktasia wajah dan badan atas
- Disfungsi esofagus pada > 90%
- Fibrosis paru
- Fibrosis miokardial pada 50 – 70%
- Keterlibatan ginjal dengan hipertensi

Gangguan imunologik

- Antibodi *anticentromere* hanya pada 12% - 25% pasien (pada sindrom CREST: 50% - 96%)
- Otoantibodi ScL-70: 30%

Imunofluopresen langsung

- *Granular BMZ pattern* untuk IgM (*sun-exposed*: 60%)
- *Speckled epidermal nuclei pattern*: 20%
- *Shaggy BMZ* dengan fibrinogen (Gambar 29)



Gambar 29. *Shaggy BMZ*: fibrinogen

Imunofluoresen tidak langsung

- ANA

BAB 5

KELAINAN KULIT PADA GANGGUAN PERADANGAN DAN VASKULAR

BAB 5. KELAINAN KULIT PADA GANGGUAN PERADANGAN DAN VASKULAR

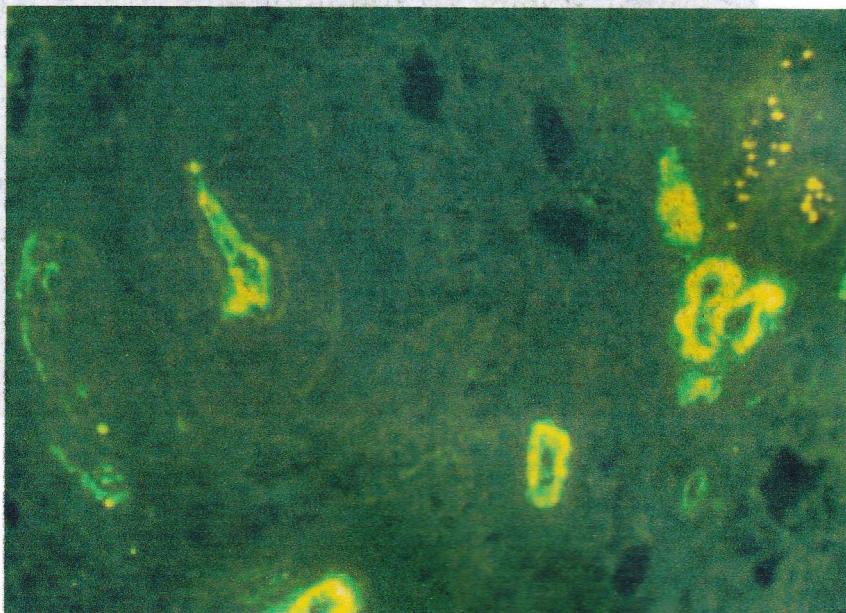
5.1 Vaskulitis

Klinis

- Purpura palpabel
- Dapat ditemui macula, urtikaria, pustul, vesikel, ulkus, nekrosis, dan livedo reticularis
- Tersering mengenai ekstremitas bawah atau area dependen lain
- Diagnosis spesifik tergantung pada pola organ yang terkena dan gambaran histopatologi

Imunofluoresen langsung

- *Strong dermal vessels deposit:* fibrinogen (rutin), IgM, IgG, C3 (ber variasi) (Gambar 30).¹⁵



Gambar 30. *Strong dermal blood vessels:IgM*

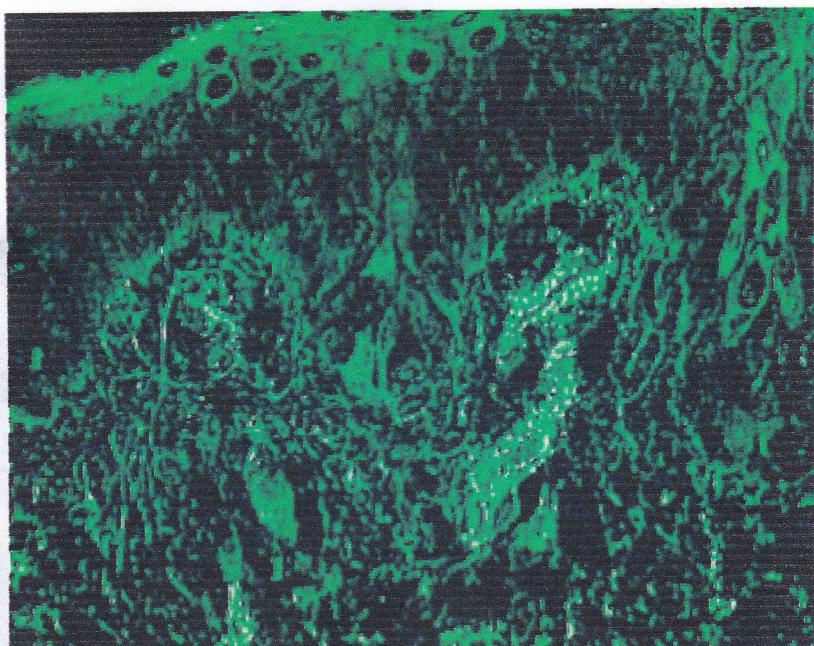
5.2 Henoch-Schonlein purpura (HSP)

Klinis

- Terutama pada anak, dapat pula pada dewasa
- Purpura palpabel pada kaki, *ankles*, ekstremitas bawah
- Infeksi TR atas baru pada 75% kasus
- Nyeri abdomen, perdarahan gastrointestinal, atau intususепsi
- Artralgia, artritis
- Glomerulonefritis

Imunofluoresen langsung

- Strong dermal vessels deposit: IgA ± konjugat lain (Gambar 31).^{2,15}



Gambar 31. Strong dermal vessels deposit: IgA

BAB 6. POLA IMUNOFLUORESEN

6.1 Pola linear Basement Membrane Zone (BMZ)

- Pemphigus foliaceus
- Pemphigoidesamilia (membranous)
- Pemphigoid gestationis (herpes gestationis)
- Lichen planus herpetiformis
- IgA pemphigoides
- Eosinophilic fasciitis
- Linear IgA bullous dermatosis

BAB 6

6.2 Pola Cell Surface Interactions (CMI)

POLA IMUNOFLUORESEN

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus foliaceus
- Pemphigus erythematosus
- IgA pemphigus
- Pemphigus paraneoplastik

6.3 Pola granules BMZ

- Dermatitis herpetiformis
- Lupus eritematosus (sistemiik, subakut, diskoid, bulosum)
- Mixed connective tissue disease
- Scleroderma sistemiik
- Dermatomyositis

6.4 Pola shaggy BMZ:

- Lichen planus

BAB 6. POLA IMUNOFLUORESEN

6.1 Pola *linear Basement Membrane Zone (BMZ)*:

- Pemfigoid bulosa
- Pemfigoid sikatrikal (membran mukosa)
- Pemfigoid gestasiones (herpes gestasiones)
- Liken planus pemfigoides
- Lupus eritematosus bulosum
- Epidermolisis bulosa didapat
- *Linear IgA bullous dermatosis*

6.2 Pola *Cell Surface/Intercellular Space (ICS)*:

- Pemfigus vulgaris
- Pemfigus vegetans
- Pemfigus foliaceus
- Pemfigus eritematosus
- IgA pemphigus
- Pemfigus paraneoplastik

6.3 Pola *granular BMZ*:

- Dermatitis herpetiformis
- Lupus eritematosus (sistemik, subakut, diskoid, bulosum)
- *Mixed connective tissue disease*
- Skleroderma sistemik
- Dermatomiositis

6.4 Pola shaggy BMZ:

- Liken planus

- Lupus eritematosus dan gangguan jaringan ikat lain
- *Drug reactions*
- *Photodermatoses*

6.5 Pola vaskular dan lainnya:

- Porfiria
- Purpura Henoch-Schonlein
- Vaskulitis

DAFTAR PUSTAKA

1. Mutasim DF, Adam BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:803-22.
2. Kalaaji AN, Nicolas MEO. Mayo Clinic Atlas of Immunofluorescence in Dermatology. Patterns and Target Antigens. Mayo Clinic Scientific Press, Taylor & Francis Group. 2006. p. 1-76.
3. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen Planus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 244-255.
4. Stanley JR. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 459-467.
5. Trautinger F, Honingsmann H. Sub-corneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 305-307.
6. Anhalt GJ, Nousari CH. Paraneoplastic Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 468-474.
7. Stanley JR. Bullous Pemphigoid. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 475-480.

8. Yancey KB. Cicatrical Pemphigoid. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 481-485.
9. Rao CL, Hall RP. Immunoglobulin A Dermatoses and Chronic Bullous Disease of Childhood. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 485-489.
10. Shornick JK. Pemphigoid Gestationes (Herpes gestations). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 490-493.
11. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis Bullosa Acquisita. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 494-500.
12. Hall RP, Katz SI. Dermatitis Herpetiformis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 500-505.
13. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus Erythematosus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1515-1535.
14. Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1536-1553.

15. Soter NA, Diaz-Perez JL. Cutaneous Necrotizing Venulitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, David J. Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, VII ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1599-1606
16. Cutaneous Immunofluorescence, Biopsy. Available from: <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/8041>. Pebr 23, 2012.
17. Mohan KH, Pai S, Rao R, Sripathi H, Prabhu S. Techniques of immunofluorescence and their significance. IJDVL 2008;74 (issue 4): 415-419.

9. Rao CR, Hall RR. Immunopathology A Diagnostic Approach. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 100-102.
10. Goldsmith LA, Katz SI, Gilman S, Wolff K, Petruccelli B, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 493-495.
11. Woodley DT, Chen M. Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilman S, Wolff K, Petruccelli B, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 104-105.
12. Goldsmith LA, Katz SI. Dermatitis Herpetiformis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilman S, Petruccelli B, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 360-361.
13. Coffey MJ, Scovanner RD. IgA1 Autoantibodies. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilman S, Petruccelli B, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1185-1187.
14. Sontheimer RD, Coffey MJ. Dermatomyositis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilman S, Petruccelli B, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1536-1553.

LAMPIRAN

A. Imunofluoresen langsung¹⁶

I. Spesimen biopsi dan media transpor

1. Metode medium transpor (Michels atau Zeus)

- *Punch biopsy* (4 mm) dari kulit *uninvolved, involved* or spesimen mukosa
- Spesimen segera masukkan ke dalam vial medium transpor yang tersedia dan tutup rapat. Stabilitas spesimen 5 hari pada *ambient temperature* (lebih disukai), dan 6 hari bila disimpan dalam kulkas.
- Kirim ke laboratorium

Terjadi kehilangan sensitivitas sebesar kisaran 10% dengan medium transpor bila dibandingkan dengan metode *snap-frozen*. Hal ini memerlukan biopsi ulang bila hasil *false-negative*.

2. Metode *Snap-frozen*

- *Punch biopsy* (4 mm) dari kulit *uninvolved, involved* or spesimen mukosa
- Spesimen segera masukkan ke dalam liquid nitrogen dan biarkan membeku merata. Spesimen dapat dibekukan dengan cara menempatkannya di atas foil aluminum yang terletak di atas blok es kering, bila liquid nitrogen tidak tersedia (liquid nitrogen lebih disukai).
- *Immediately wrap specimen carefully in aluminum foil. At no time should the specimen be allowed to thaw.*
- Letakkan *the wrapped specimen* ke dalam vial plastik yang sudah dilabel dan tutup rapat.
- Kirim spesimen dalam keadaan beku di atas es kering.

Contoh snap-frozen¹⁷

1. Spesimen biopsi kulit atau mukosa biasanya didapat dengan biopsi *punch* atau bedah pisau 3 – 5 mm.
2. Spesimen biopsi kemudian di *snap-frozen*. Bila ada keterlambatan antara biopsi dan snap-frozen, maka spesimen harus dipertahankan dalam salin dingin.
3. Potongan beku 4-6 μ dipotong pada cryostat dan ditempatkan pada *glass slide* sebelum dikeringkan selama 15 menit.
4. Setelah pencucian dalam phosphate buffer saline (PBS), pH 7.2, slide dibaringkan di dalam *moist chamber* dengan FITC conjugates dengan spesifisitas berikut: anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3, dan anti-fibrin. Tiap reagen dites pada slide terpisah.
5. Setelah dicuci dalam PBS, slide diolesi *buffered glycerin* dan diperiksa dibawah mikroskop fluoresen.

II. Prosesing spesimen biopsi di laboratorium

Potongan beku dari semua spesimen biopsi dicat dengan antisera (fluorescein-conjugated) yang spesifik untuk IgG, IgM, IgA, C3, dan fibrinogen, selanjutnya diinkubasi, dan diinterpretasi dengan mikroskop fluoresen.

III. Interpretasi

Dalam sebagian besar kasus, diagnosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan klinis dan histologis.

Teknik *Salt split skin* (SSS)¹⁷

Teknik ini digunakan untuk membedakan antara penyakit berlepuh subepidermal dengan gambaran imunofluoresen langsung yang sama. Dalam

prosedur ini, kulit manusia normal diinkubasi dalam 1 M NaCl selama 48 – 72 jam untuk memisah (split) kulit tersebut pada level lamina lusida. Pada pemfigoid bulosa, antibodi akan terikat ke atap dan dasar lepuh sedangkan pada epidermolisis bulosa didapat, antibodinya hanya terikat ke dasar (bagian dermal) dari *split skin*.

B. Imunofluoresen tidak langsung¹⁷

1. Bagian-bagian substrat dibiarkan bereaksi dengan serum pasien yang diencerkan secara serial (misal 1:10, 1:80) dalam *moist chamber* selama 30 menit. Sera control yang diketahui reaktivitas antibodinya (+/-), dites pula secara simultan. Sampel serum diperoleh dari 8 – 10 ml whole blood tanpa antikoagulan. Serum dapat segera dipakai untuk imunofluoresen tidak langsung (serum yang belum segera dipakai disimpan pada -20°C).
2. Setelah pencucian dalam PBS untuk menyingkirkan protein serum yang tidak terikat, sampel diberi anti-IgG (FITC-conjugated) atau konjugat antibodi lain yang diketahui spesifisitasnya.
3. Setelah pencucian sekurangnya 10 menit dalam PBS (untuk menyingkirkan konjugat yang tidak terikat), slide diperiksa dibawah mikroskop fluoresen.

CV=0,6 dan $\alpha=0,05$. Maka tidak berdampak keranekar nescens nilai ini merupakan biopsi yang tidak dapat diambil karena tidak ada tanda-tanda penyakit pada kulit pasien. Namun sebaiknya dilakukan biopsi pada pasien dengan konsultasi dengan ahli kulit.

3. Potongan bekuk 4-6x dipotong pada garis gelombang antara tulang rusuk dan tulang sacrum, sejajar dengan garis spondylolistesis (SOL). Pada tulang sacrum terdapat dua punggung tulang saku (PS) yang membentuk angulus. Dua tulang saku ini dikenal sebagai tulang saku sacrum. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang besar dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang kuat dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang kuat dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan.

4. Potongan bekuk 4-6x dipotong pada garis gelombang antara tulang rusuk dan tulang sacrum, sejajar dengan garis spondylolistesis (SOL). Pada tulang sacrum terdapat dua punggung tulang saku (PS) yang membentuk angulus. Dua tulang saku ini dikenal sebagai tulang saku sacrum. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang besar dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan.

Potongan bekuk dari ventral pada tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku sacrum yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang besar dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan.

5. Potongan bekuk 4-6x dipotong pada garis gelombang antara tulang rusuk dan tulang sacrum, sejajar dengan garis spondylolistesis (SOL). Pada tulang sacrum terdapat dua punggung tulang saku (PS) yang membentuk angulus. Dua tulang saku ini dikenal sebagai tulang saku sacrum. Tulang saku sacrum ini merupakan tulang saku yang besar dan kuat yang berfungsi untuk menahan tulang sacrum agar tidak jatuh ke depan.

III. Interpretasi

Dalam sebagian besar kasus, diagnosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan klinis dan histologis.

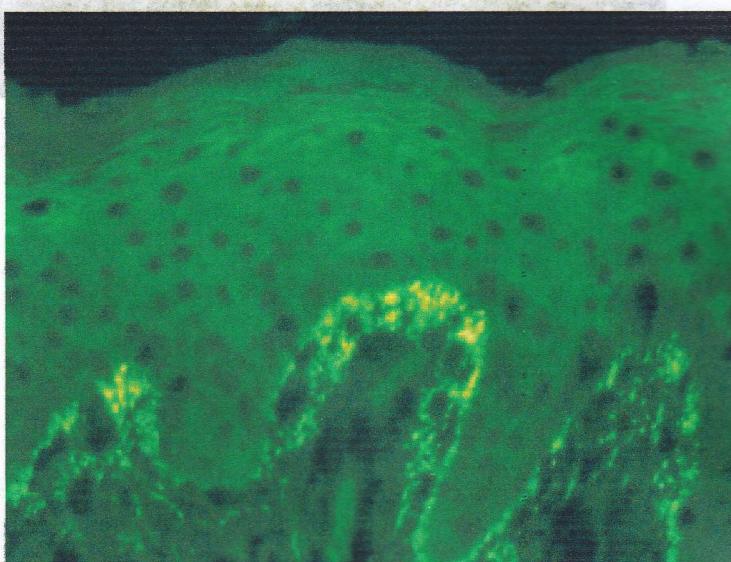
Teknik Salt split skin (SSS)

Teknik ini digunakan untuk membedakan antara penyakit berlepuh subepidermal dengan ganglion impar fiber rectus lengkap yang sama. Dalam

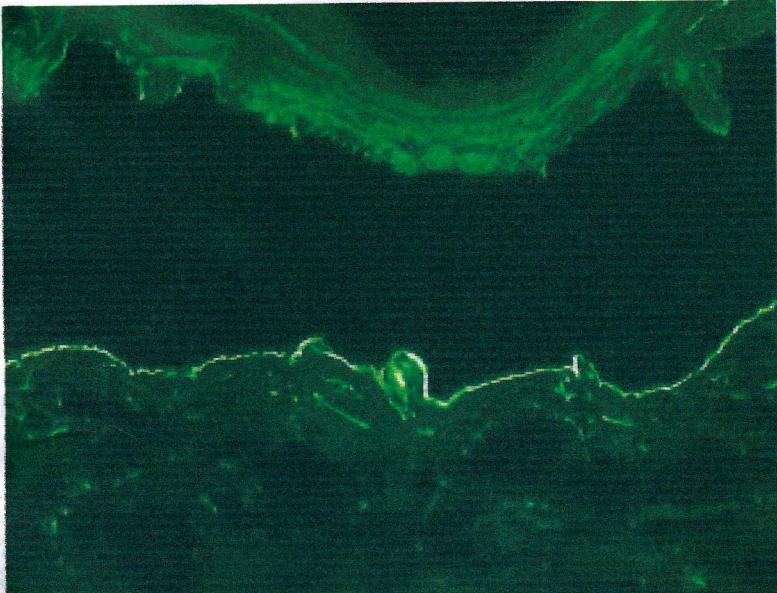
SOAL

1. Seorang pria usia 55 tahun datang dengan kelainan kulit berupa bula lembek multipel pada badan, dan bula tersebut berlangsung singkat dan membentuk krusta. Pasien tidak ada kelainan pada mukosa. Pasien ini sangat mungkin menderita:
 - A. Pemfigoid bulosa
 - B. Pemfigoid sikatrikal
 - C. Pemfigus vulgaris
 - D. Pemfigus foliaceus
 - E. Dermatitis herpetiformis

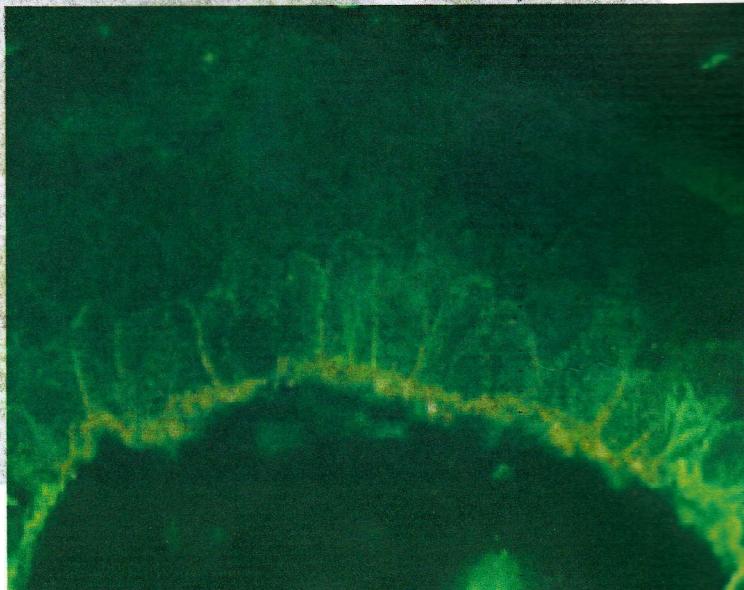
2. Pola imunofluoresen berikut adalah dengan IgA berlabel fluoresein. Diagnosis pasien adalah:



- A. Linear IgA bullous dermatosis
- B. Dermatitis herpetiformis
- C. IgA pemphigus

- D. Pemfigoid sikatrikal
- E. Lupus eritematosus
3. Pola imunofluoresen tidak langsung pada SSS berikut dapat dijumpai pada:
- 
- A. Pemfigus vulgaris
- B. Pemfigus foliaceus
- C. Pemfigoid bulosa
- D. Pemfigoid gestasiones
- E. Epidermolysis bulosa didapat
4. Pada seorang wanita usia 30 tahun, timbul erupsi vesikuler pada badan 2 hari setelah melahirkan. Pola diagnostik paling spesifik pada imunofluoresen langsung adalah:
- A. Strong granular BMZ dengan IgG
- B. Cell surface/ICS dengan C3

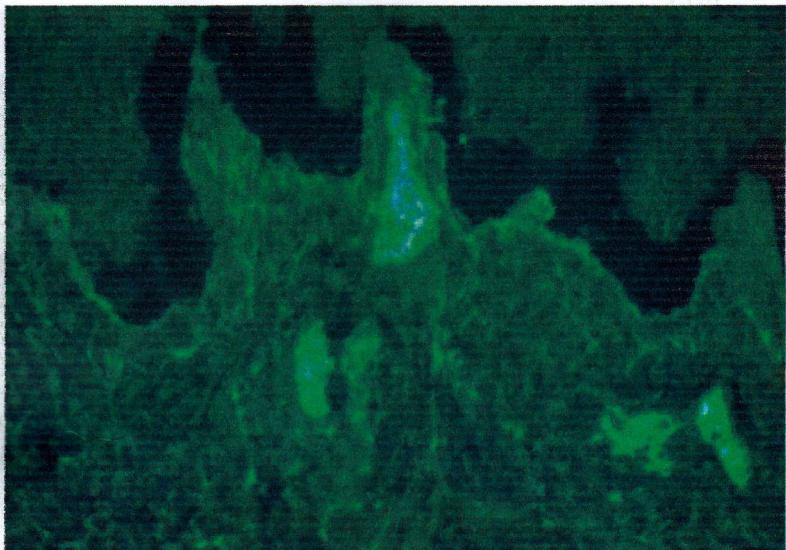
- C. Strong linear BMZ dengan C3
 - D. Shaggy BMZ dengan fibrinogen
 - E. Cytoid bodies dengan IgM
5. Pola imunofluoresen berikut dilihat dengan IgG Diagnosis paling mungkin adalah:



- A. Pemfigoid bulosa
 - B. Pemfigoid membrane mukosa
 - C. Pemfigus foliaceus
 - D. Pemfigus paraneoplastik
 - E. Pemfigus vulgaris
6. Seorang pasien hanya positif untuk *desmoglein-1 antibodies*. Asien ini menderita:
- A. Pemfigus vulgaris
 - B. Pemfigus foliaceus

- C. Pemfigus paraneoplastik
- D. IgA pemphigus
- E. Pemfigoid bulosa

7. Pola imunofluoresen berikut dilihat dengan IgA. Pasien menderita:



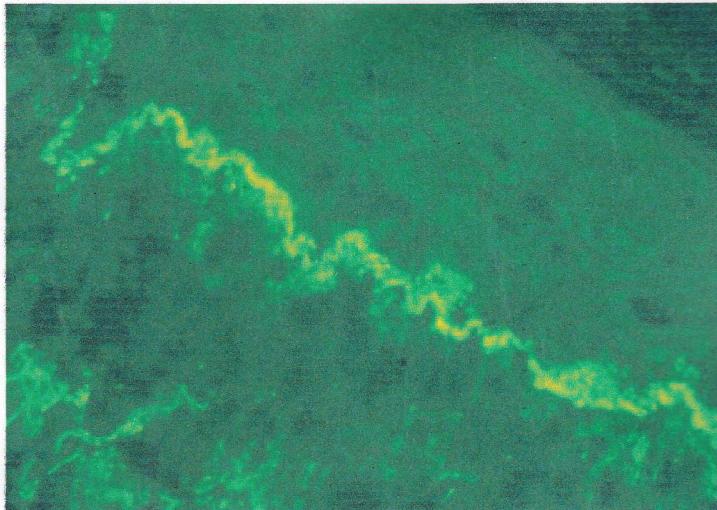
- A. Dermatitis herpetiformis
- B. Linear IgA bullous dermatosis
- C. IgA pemphigus
- D. Henoch-Schonlein purpura
- E. Porphyria

8. Seorang wanita usia 45 tahun dating dengan fotosensitivitas dan bula.

Pasien ini mempunyai antibodi terhadap:

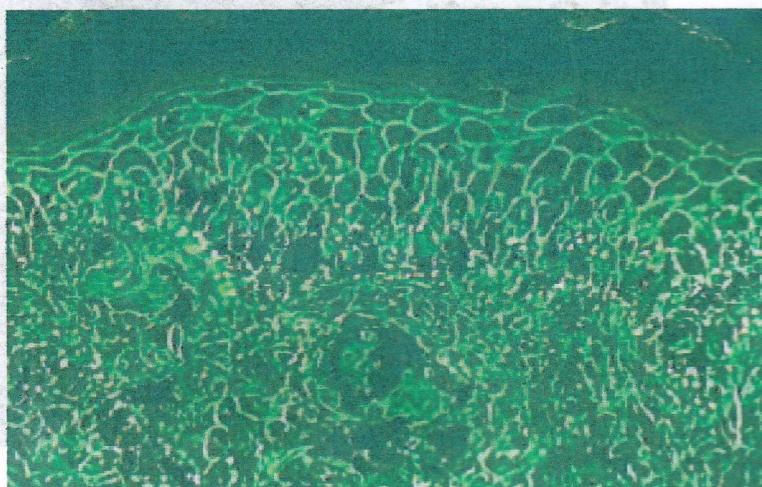
- A. BP180
- B. Desmoglein 3
- C. Desmoglein 1
- D. Desmoglein 3 dan 1
- E. Kolagen tipe VII

9. Pola imunofluoresen berikut dilihat dengan IgM. Pasien kemungkinan besar menderita:

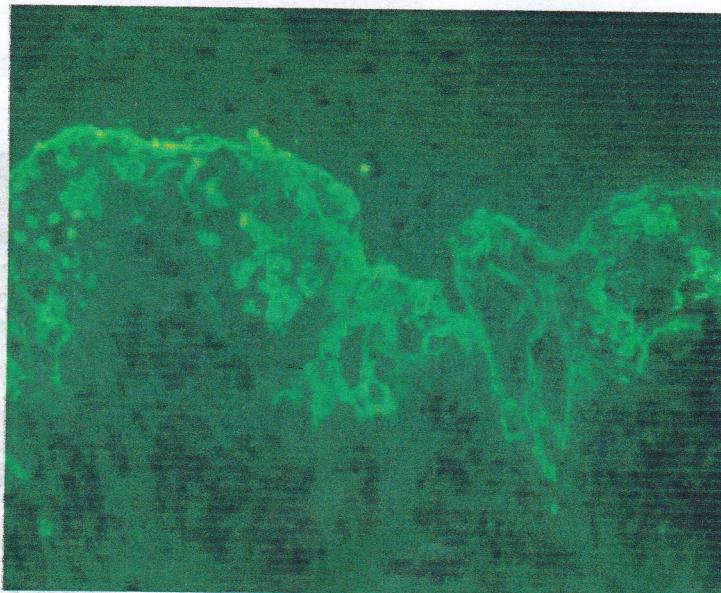


- A. Pemfigoid bulosa
- B. Lupus eritematosus
- C. Pemfigoid sikatrikal
- D. Epidermolysis bulosa didapat
- E. Dermatitis herpetiformis

10. Pola imunofluoresen berikut dilihat dengan IgA. Otoantibodi pasien paling mungkin akan bereaksi dengan:



- A. Desmoglein 3
 - B. Desmoglein 1
 - C. Desmocollin 1
 - D. Desmoglein 3 dan 1
 - E. Periplakin
11. Seorang wanita 59 tahun mempunyai pola linear dermal IgG pada SSS dan diserati keganasan. Diagnosis paling mungkin ialah:
- A. Pemfigus paraneoplastik
 - B. Antiepiligrin cicatrical pemphigoid
 - C. Pemfigoid bulosa
 - D. Penyakit Celiac
 - E. Epidermolisis bulosa didapat
12. Foto imunofluoresen langsung berikut menunjukkan pengetatan dengan fibrinogen. Diagnosis paling mungkin ialah:



- A. Pemfigoid bulosa
- B. Pemfigus vulgaris
- C. Lupus eritematosus sistemik
- D. Epidermolisis bulosa didapat
- E. Liken planus

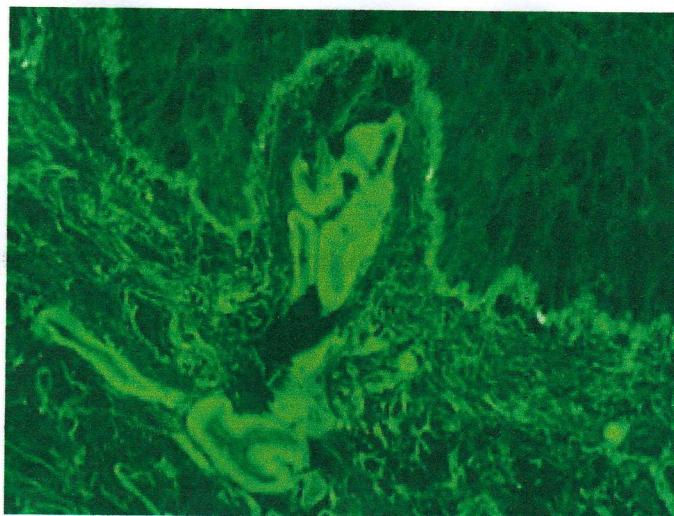
13. Substrat paling sensitif untuk diagnosis pemfigus paraneoplastik pada pemeriksaan imunofluoresen ialah:

- A. Rat bladder
- B. Esofagus monyet
- C. Esofagus guinea pig
- D. SSS
- E. Bibir guinea pig

14. Seorang pasien 80 tahun datang dengan bula tegang multipel. Otoantibodi yang paling penting pada penyakit pasien ini akan mengikat:

- A. BP230
- B. BP180
- C. NC16A (domain dari BP180)
- D. NC1 (domain dari kolagen tipe VII)
- E. Desmoglein 3 dan 1

15. Pola imunofluoresen berikut dilihat dengan IgG Diagnosis paling mungkin ialah:



- A. Vaskulitis leukositoklastik
- B. Henoch-Schonlein purpura
- C. Pemfigoid bulosa
- D. Porfirie
- E. Epidermolysis bulosa didapat

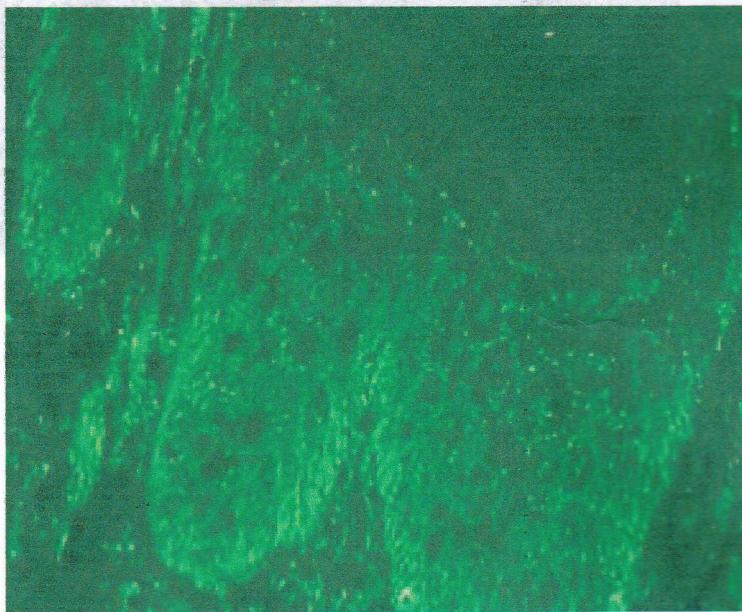
16. Antigen target pada antiepiligrin cicatrical pemphigoid ialah:

- A. Desmoglein 3
- B. Desmoglein 1
- C. Desmoglein 3 dan 1
- D. Laminin 5
- E. Kolagen tipe VII

17. Seorang pasien usia 45 tahun datang dengan erupsi kulit anular dikarakteristik dengan vesikel pada bagian perifer. Pola imunofluoresen khas yang tampak pada imunofluoresen langsung ialah:

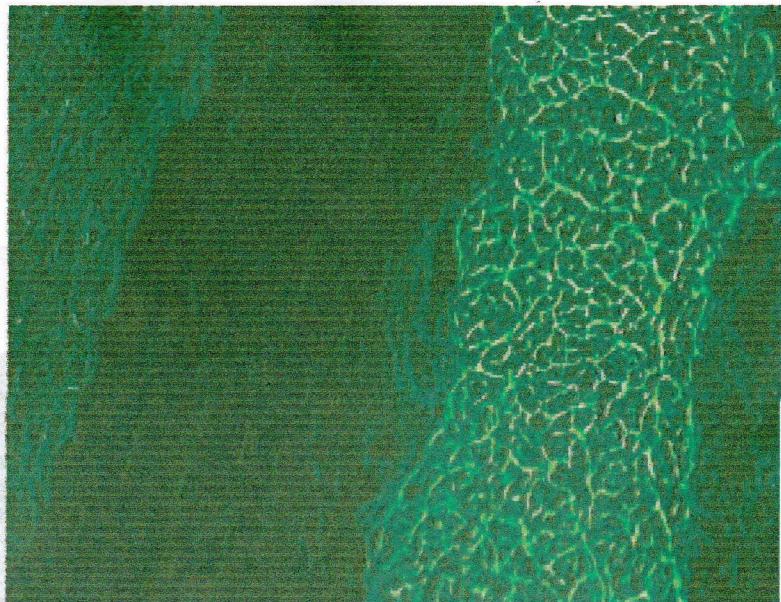
- A. Linear BMZ: IgG
- B. Cell surface staining untuk C3
- C. Linear BMZ: IgA
- D. Linear BMZ: C3
- E. Granular BMZ:IgM

18. Pola pewarnaan untuk IgG berikut pada imunofluoresen langsung paling umum dilihat pada:



- A. Subacute cutaneous lupus erythematosus
- B. Epidermolysis bulosa didapat
- C. Discoid lupus erythematosus
- D. Herpes gestasiones
- E. Pemfigoid sikatrikal

19. Pola pewarnaan berikut untuk IgA khas untuk:



- A. *Pemfigus vulgaris*
- B. Penyakit Celiac
- C. *Pemfigus foliaceus*
- D. *Pemfigus paraneoplastik*
- E. *Pemfigoid bulosa*

20. Berikut ini adalah antigen target yang dikenal pada pemfigus paraneoplastik:

- A. BP 230
- B. Kolagen tipe VII
- C. NC16A (domain dari BP180)
- D. Desmocollin 1
- E. Periplakin