

## PENEGAKAN DIAGNOSIS PEMFIGOID BULOSA PADA PENDERITA NON HODGKIN LYMPHOMA

Wizar Putri Mellaratna<sup>1\*</sup>, Kristo Alberto Nababan<sup>2</sup>, Yuziani<sup>3</sup>

- 1 Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Jl. H. Meunasah uteunkot, Indonesia
- 2 Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUPN H. Adam Malik Medan
- 3 Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Jl. H. Meunasah uteunkot, Indonesia

\*korespondensi: [wizar.putri@unimal.ac.id](mailto:wizar.putri@unimal.ac.id)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit bulosa autoimun merupakan penyakit yang relatif jarang dijumpai, yang menyerang kulit dan mukosa dan bersifat fatal. **Kasus:** Pasien datang dengan keluhan muncul gelembung-gelembung berisi cairan yang sudah pecah dan mengering hampir di seluruh tubuh pasien yang terasa nyeri dan gatal sejak 4 hari yang lalu. Gelembung berisi cairan ini awalnya muncul pada kedua tangan pasien, menyebar ke badan, kaki dan wajah. Status dermatologis ditemukan erosi yang berkrusta, batas tegas, dengan ukuran lentikular sampai dengan numular, distribusi lesi diskret dan generalisata. Hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan epidermis sebagian atrofik dengan *vacuolated* di area basal dan eksositosis limfosit. Sebagian epidermis dengan bula di area subepidermal dengan sel-sel akantolitik. Sebagian epitel tampak nekrotik dengan lumen berisi sel PMN dan debris seluler. Pada dermis tampak serbuk sel radang menahun di perivaskuler. **Diskusi:** Pemfigoid bulosa umumnya terjadi pada pasien yang berumur lebih dari 60 tahun, insiden puncak pada umur 70 tahun. Pembentukan vesikel dan bula pada kulit normal atau eritematous biasanya tampak menyerupai urtikaria dan infiltrat papul dan plak yang kadang-kadang membentuk pola melingkar. Bula tampak tegang, diameter 1-4 cm, berisi cairan bening dan dapat bertahan selama beberapa hari, meninggalkan area erosi dan berkrusta. Hubungan antara keganasan dengan pemfigoid bulosa umumnya karena faktor usia yang relatif tua dari penderitanya dan sering meningkat pada kasus kanker saluran cerna, saluran urogenital, kanker paru, dan kelainan limfoproliferatif. **Kesimpulan:** Pemfigoid bulosa sering menyerang usia tua dan dapat terkait dengan keganasan. Pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis penyakit bulosa lainnya.

**Kata kunci:** bulosa, pemfigoid, autoimun, limfoma

## ABSTRACT

**Introduction:** Autoimmune bullous disease is a relatively rare disease, which attacks the skin and mucosa. **Case:** Patient came with complaint blistersthat had burst and dried almost all over the body which had been painful and itchy since 4 days ago. These blisters initially appear on the patient's hands, spreading to the trunk, legs and face. Dermatological status showed crusted erosions, well defined, size lenticular to nummular, distributed discrete and generalized. Histopathological examination results showed that the epidermis was partially atrophic with vacuolated in the basal area and lymphocyte exocytosis. Partial epithelium appears necrotic and lumen filled with PMN cells and cellular debris. In the dermis, the perivascular chronic inflammatory cell appears. **Discussion:** Bullous pemphigoid generally occurs in patients over 60 years of age, peak incidence at 70 years of age. The formation of vesicles and bullae on normal or erythematous skin usually appears urticaria-like and an infiltrate of papules and plaques sometimes forms a circular pattern. The bullae appear tense, 1 to 4 cm in diameter, filled with clear fluid and may persist for several days, leaving area of erosion and crusting. The correlation between malignancy and bullous pemphigoid is generally due to the relatively old age of the patients and often increases in cases of gastrointestinal cancer, urogenital tract, lung cancer, and lymphoproliferative disorders. **Conclusion:** Bullous pemphigoid often affects the elderly and can be associated with malignancy. Histopathological examination is necessary to rule out the diagnosis of other bullous disease.

**Keywords:** bullous, pemphigoid, autoimmune, lymphoma

## PENDAHULUAN

Penyakit bulosa autoimun merupakan penyakit yang relatif jarang dijumpai, yang menyerang kulit dan mukosa. Kelainan ini berhubungan dengan terdapatnya deposit autoantibodi dan komplemen melawan molekul-molekul asing yang terdapat di epidermis dan *basement membrane zone* dari dermal/epidermal. Autoantibodi ini akan menyebabkan hilangnya integritas antara molekul-molekul di kulit, dengan manifestasi klinis berupa terbentuknya lepuh dan erosi.<sup>1</sup>

Klasifikasi penyakit bulosa berdasarkan tiga karakteristik morfologi yaitu : (1) letak anatomi dari bula apakah subkorneal, suprabasal, atau subepidermal, (2) mekanisme yang bertanggung jawab terhadap terjadinya bula (spongiosis, akantolisis, atau degenerasi *ballooning* dari keratinosit), (3) sel-sel inflamasi yang dijumpai. Penegakan diagnosis dapat dilakukan berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan histopatologi, pemeriksaan imunofloresensi, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dan teknik *Western Blot*.<sup>2</sup>

Penyakit bulosa autoimun yang paling sering terjadi yaitu pemfigoid bulosa dan pemfigus vulgaris. Diagnosis untuk kedua penyakit ini tidak hanya berdasarkan gambaran klinis, tetapi juga melalui deteksi autoantibodi di kulit, mukosa serta yang beredar di sirkulasi.<sup>3</sup>

Pemfigoid bulosa umumnya dijumpai di negara berkembang dengan insidensi berkisar antara 0,2 sampai dengan 3 kasus per 100.000 penduduk per tahun sampai dengan 1 per 40.000. Pemfigoid bulosa merupakan penyakit bula autoimun yang paling sering dijumpai di negara yang sedang berkembang, sementara di negara yang tidak sedang berkembang, penyakit ini menduduki nomor kedua yang terbanyak.<sup>4</sup> Pemfigoid bulosa umumnya diamati pada dekade keenam dan ketujuh dan manifestasi klinis yang muncul pada awal penyakit yaitu papul atau plak yang terasa gatal pada badan, tangan, dan kaki. Selanjutnya akan terbentuk bula yang besar dengan dinding tegang dan kadang-kadang bula tersebut jarang tampak karena telah terjadi ruptur. Penyakit ini juga dapat mengenai daerah sakral. Hal yang paling khas

pada pemfigoid bulosa yaitu munculnya rasa gatal yang hebat, sementara pada pemfigus umumnya didominasi oleh rasa terbakar.<sup>4</sup> Hubungan antara keganasan dengan pemfigoid bulosa umumnya karena faktor usia yang relatif tua dari penderitanya. Terdapat peningkatan risiko terjadinya keganasan pada penderita pemfigoid bulosa antara lain kanker saluran cerna, saluran urogenital, kanker paru, dan kelainan limfoproliferatif. Pada beberapa kasus pemfigoid bulosa juga dapat diinduksi oleh trauma, terbakar, radioterapi, radiasi sinar UV dan obat-obatan (furosemide, D-penisilamin, NSAIDS, antibiotik, iodine, dan captopril). Hasil pemeriksaan histopatologi pada pemfigoid bulosa didapatkan bula subepidermal dengan infiltrat inflamasi di dermis dan umumnya didominasi oleh neutrofil dan eosinofil. Pada penyakit non bulosa awal dijumpai *cleft* subepidermal dan spongiosis eosinofilik.<sup>5</sup>

Penulis mengangkat kasus ini dengan pertimbangan lesi pada pasien sulit ditegakkan dengan hanya mengandalkan manifestasi klinis, karena pasien datang ketika sudah tidak terdapat ruam primernya. Selain itu pasien menderita kelainan immunosupresif akibat limfoma nonhodgkin yang dideritanya. Kelainan kulit pada golongan pasien immunosupresif umumnya tidak khas karena menunjukkan perbedaan dengan manifestasi klinis yang umumnya dijumpai pada penyakit tersebut. Pemfigoid bulosa pada beberapa laporan dikaitkan dengan beberapa kelainan limfoproliferatif meskipun jarang.

## **KASUS**

Seorang pasien, laki-laki, suku Melayu, umur 55 tahun dibawa oleh keluarga ke poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin pada tahun 2020 dengan keluhan muncul gelembung-gelembung berisi cairan yang sudah pecah dan mengering hampir di seluruh tubuh pasien yang terasa nyeri dan gatal sejak 4 hari yang lalu. Awalnya, sekitar 10 hari yang lalu muncul bintil-bintil yang selanjutnya berkembang menjadi gelembung-gelembung berisi cairan yang dirasakan nyeri dan gatal hampir di seluruh tubuh. Bintil-bintil dan gelembung-gelembung berisi cairan ini awalnya muncul pada kedua tangan pasien, yang selanjutnya menyebar ke badan, kaki dan wajah. Menurut

keterangan pasien dan keluarga pasien, gelembung-gelembung berisi cairan jernih dengan dinding tegang, dan kadang-kadang terdapat beberapa gelembung-gelembung yang mudah pecah jika terkena trauma. Pasien tidak memiliki riwayat demam, nyeri kepala dan nyeri di daerah tempat timbulnya lesi sebelum munculnya ruam di kulit. Namun terdapat penurunan nafsu makan dan lemas yang disebabkan karena limfoma non hodgkin yang sudah terdiagnosis sejak 3 bulan yang lalu. Pasien saat ini sedang menjalani kemoterapi siklus kelima, namun saat akan menjalani kemoterapi siklus keenam harus mengalami penundaan dikarenakan pasien mengalami kelainan di kulitnya.

Pada saat muncul gelembung-gelembung cair di seluruh tubuhnya, keluarga pasien membawanya ke Puskesmas dan mendapatkan terapi asiklovir 5x800 mg karena oleh dokter di Puskesmas pasien didiagnosis dengan varisela. Sekitar 6 hari kemudian, gelembung-gelembung cair semuanya sudah pecah dan sudah mengering, tetapi tetap terasa gatal dan nyeri sehingga selanjutnya keluarga mengkonsultasikan pasien ke poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP H.Adam Malik Medan.

Keluarga pasien tidak memiliki riwayat keganasan maupun penyakit autoimun. Pasien juga tidak pernah mengalami kelainan autoimun lainnya.

Hasil pemeriksaan fisik umum didapatkan tekanan darah 150/90 mmHg, nadi 86 kali/menit, temperatur 36,7 C, dan laju pernapasan 22 kali/menit. Hasil pemeriksaan palpasi kelenjar limfe didapatkan tidak dijumpai adanya limfadenopati servikal maupun perifer.

Pada status dermatologis, ditemukan kelainan kulit dengan lokasi regio brachii dekstra dan sinistra bagian antero-media dan axilla dekstra dan sinistra, regio antebrachii dekstra dan sinistra antero-medial, regio abdomen posterior daerah sakrum, regio abdomen anterior sekitar umbilikus dan kruris dextra et sinistra saat inspeksi didapatkan erosi yang berkrusta, batas tegas, dengan ukuran lentikular sampai dengan numular, distribusi lesi diskret dan generalisata. Lesi di mukosa tidak dijumpai, baik pada mukosa oral, bukal, oesofagus dan genital.



**Gambar 1A, 1B, 1C dan 1D: lesi erosi berkrusta a/r thorakoabdominal, femoralis dekstra et sinistra, fasialis dan scalp**

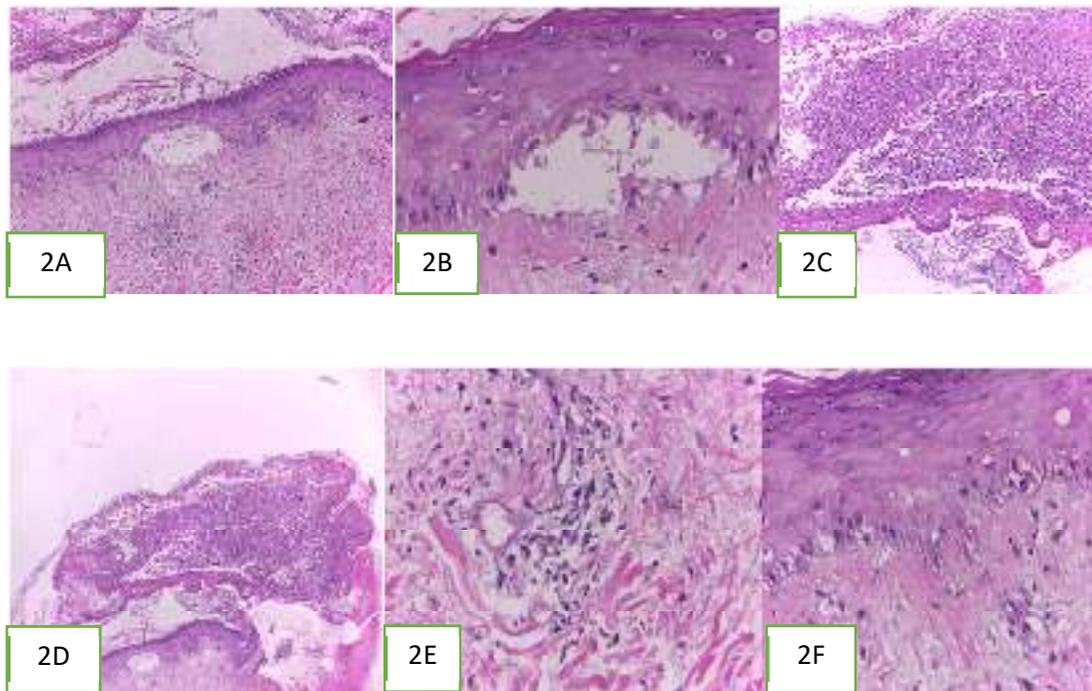
Hasil pemeriksaan laboratorium terakhir dari departemen penyakit dalam ditemukan hemoglobin 12,3 g/dl, eritrosit 4,15 juta/ul, leukosit 5.330 /ul, hematokrit 38%, dan trombosit 252.000 /ul. Hasil pemeriksaan hitung jenis didapatkan peningkatan jumlah monosit yaitu 20,30% (normal 2.00-8.00). Sementara hasil pemeriksaan tes fungsi hati, fungsi ginjal, kadar gula darah, kadar elektrolit dan profil bekuan darah tidak terdapat kelainan. Hasil pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan kadar CD 20 yang positif (tumor marker untuk *non hodgkin*

*lymphoma*). Pemeriksaan histopatologi menunjukkan kesan *non hodgkin lymphoma* (limfadenitis lymphoma).

Pasien selanjutnya didiagnosis banding dengan pemfigoid bulosa, frambusia dan pemfigus vulgaris. Untuk membantu menegakkan diagnosis, maka dilakukan pengambilan jaringan dengan tehnik *punch biopsy*. Pengambilan jaringan dilakukan pada regio abdominalis lateral dan umbilikal. Sampel yang di dapatkan selanjutnya difiksasi dengan formalin dan selanjutnya dikirimkan ke departemen patologi anatomi RSUPN. Cipto Mangunkusumo.

Pasien belum mendapatkan terapi karena menunggu hasil pemeriksaan dari histopatologi anatomi. Namun pasien selanjutnya tidak datang untuk kontrol ulang ke poliklinik Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP H. Adam Malik Medan dikarenakan pasien sudah berobat ke dokter spesialis Kulit dan Kelamin di tempat lainnya.

Hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan tampak epidermis sebagian atrofik dengan *vacuolated* di area basal, eksositosis limfosit. Tampak sebagian epidermis dengan bula di area subepidermal, dengan sel-sel akantolitik. Sebagian epitel tampak nekrotik dengan lumen berisi PMN dan debris seluler. Pada dermis tampak serbukan sel radang menahun terletak perivaskuler. Kesimpulan pemeriksaan histopatologi yaitu sesuai dengan gambaran *subepidermal blistering disorders* yang mengarah suatu pemfigoid bulosa. Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi ini, diagnosis banding pada pasien ini adalah pemfigus paraneoplastik.



**Gambar 2A, 2B, 2C, 2D, 2E dan 2F histopatologi anatomi lesi:**

Gambar 2A dan 2B: bula subepidermal

Gambar 2C dan 2D: epitel nekrotik

Gambar 2E: serbukun sel-sel radang perivaskuler

Gambar 2F: terdapat vacuolated di lapisan basal epidermis

Prognosis pada pasien ini adalah *quo ad vitam dubia ad malam, quo ad functionam dubia ad malam, dan quo ad sananctionam dubia ad malam.*

## DISKUSI

Pasien dengan diagnosis sementara pemfigoid bulosa ini adalah laki-laki, umur 55 tahun, dan suku Melayu. Wolff K et al. menyatakan bahwa pemfigoid bulosa umumnya terjadi pada pasien yang berumur lebih dari 60 tahun, dengan insiden puncak pada umur 70 tahun. Tidak terdapat predileksi dari segi etnis, ras, dan jenis kelamin pada pemfigoid bulosa.<sup>6</sup>

Keluhan utama pasien yaitu muncul erosi yang berkrusta yang dirasakan nyeri dan gatal sejak 4 hari yang lalu. Berdasarkan kepustakaan menyatakan bahwa lesi

awal pemfigoid bulosa yaitu bula dengan dinding tegang dimana jika pecah akan meninggalkan erosi yang akan sembuh dengan cepat meninggalkan perubahan-perubahan postinflamasi. Eritema dapat menetap sampai beberapa minggu dan beberapa bulan selanjutnya. Pemfigoid bulosa umumnya dimulai dengan rasa gatal dan muncul ruam yang tidak spesifik pada tungkai yang dapat menyerupai urtikaria atau lesi eksimatous dan jarang mengakibatkan eczema vesikuler. Pruritus akan menetap sampai beberapa bulan.<sup>7</sup>

Awalnya sekitar 10 hari yang lalu pasien mengeluhkan muncul gelembung-gelembung berisi cairan yang jernih dengan dinding tegang yang muncul pertama sekali di tangan dan selanjutnya menyebar hampir ke seluruh tubuh. Berdasarkan kepustakaan disebutkan gejala ini sesuai dengan gambaran klinis tahap bulosa yang ditandai dengan pembentukan vesikel dan bula pada kulit normal atau eritematous biasanya tampak bersama-sama dengan urtikaria dan infiltrat papul dan plak yang kadang-kadang membentuk pola melingkar. Bula tampak tegang, diameter 1-4 cm, berisi cairan bening dan dapat bertahan selama beberapa hari, meninggalkan area erosi dan berkrusta. Distribusi lesi biasanya simetris, dan dominan pada aspek yang lentur dari anggota badan dan tungkai bawah, termasuk perut.<sup>8</sup>

Pasien tidak mengalami gejala-gejala prodromal seperti demam, nyeri kepala dan nyeri pada tempat dimana akan timbul lesi ini. Berdasarkan kepustakaan pemfigoid bulosa dapat diawali dengan rasa gatal atau pruritus pada fase prodromal nonbulosa, sementara bula yang tegang dapat berkembang dalam beberapa minggu atau bulan kemudian.<sup>9</sup>

Hasil pemeriksaan dermatologis menunjukkan erosi yang ditutupi oleh krusta di atasnya. Lesi pada mukosa juga tidak dijumpai. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa bula yang sudah pecah akan meninggalkan erosi yang selanjutnya dapat menimbulkan skar hiperpigmentasi dan hipopigmentasi. Lesi pada mukosa dapat terjadi pada 10% kasus dan biasanya melibatkan mukosa bukal.<sup>6</sup>

Penderita merupakan pasien non hodgkin limfoma yang saat ini sedang menjalani kemoterapi siklus kelima. Menurut kepustakaan malignansi umumnya dikaitkan dengan pemfigus paraneoplastik. Walaupun demikian, hubungan pemfigoid bulosa dan penyakit keganasan masih menjadi perdebatan. Terdapat beberapa laporan tentang hubungan pemfigoid bulosa dengan keganasan-keganasan seperti karsinoma parotis, kanker payudara, kanker paru, karsinoma sel skuamous pada paha, dan limfoma sel B.<sup>10</sup> Hubungan antara tumor dan pemfigoid bulosa dapat dijelaskan oleh adanya produksi antibodi yang spesifik terhadap antigen tumor yang dapat mengalami *cross-react* dengan BMZ. Hipotesis lainnya menyebutkan bahwa sel-sel tumor dapat mengeluarkan substansi yang dapat merusak BMZ, melalui produksi sekunder antibodi anti BMZ. Teori lain ada yang menyebutkan terdapatnya suatu predisposisi genetik terhadap kedua penyakit ini.<sup>11</sup>

Belum terdapat laporan mengenai hubungan antara penggunaan agen-agen kemoterapeutik dengan terjadinya pemfigoid bulosa. Terdapat sekitar 50 agen yang dapat mencetuskan terjadinya pemfigoid bulosa, antara lain diuretik, ACE inhibitor, dan antibiotik. Tidak seperti pemfigoid bulosa yang klasik yang biasanya terjadi pada usia tua, pemfigoid bulosa yang diinduksi oleh obat-obatan biasanya terjadi pada usia muda.<sup>12</sup>

Pasien didiagnosis banding dengan pemfigoid bulosa, frambusia dan pemfigus vulgaris. Untuk membantu menegakkan diagnosis, terdapat empat kriteria yang berhubungan erat dengan pemfigoid bulosa yaitu umur di atas 70 tahun, dijumpai skar non atropik, hanya dijumpai sedikit atau tidak ada bula pada kepala dan leher, serta tidak terdapat keterlibatan mukosa.<sup>13</sup>

Pemfigus vulgaris merupakan penyakit autoimun yang bersifat fatal dengan karakteristik bula kendur dan terdapat erosi pada kulit serta membran mukosa.<sup>14</sup> Pada sekitar 80% pasien pemfigus vulgaris tampak bula dengan dinding kendur atau erosi pada membran mukosa, terutama mukosa oral. Sebagian besar lesi pemfigus vulgaris hanya mengenai mukosa, baru selanjutnya diikuti oleh lesi kulit, bahkan ada hanya yang mengenai mukosa saja.<sup>6</sup> Hasil pemeriksaan histopatologi dari pemfigus vulgaris

menunjukkan adanya celah di epidermis superfisial yang disertai dengan edema papilla dermis, dan dijumpai dilatasi pembuluh darah dengan ekstrasvasasi dari sel-sel inflamasi termasuk neutrofil.<sup>1</sup>

Frambusia umumnya menyerupai infeksi sifilis. Penyakit ini dibagi menjadi tiga stadium. Stadium pertama ditandai dengan papul-papul infiltrat dan eritem yang biasanya terdapat pada permukaan papilomatosus. Seiring dengan berjalannya waktu lesi ini akan membesar sampai 5 cm yang disertai dengan lesi satelit, dan kemudian dapat terbentuk ulserasi. Stadium kedua lesi menyerupai lesi primer, namun ukurannya lebih kecil. Pada stadium ini dapat disertai dengan demam, malaise, dan limfadenopati generalisata. Sedangkan pada stadium tersier biasanya disertai dengan deformitas jaringan lunak dan tulang dan pembentukan nodul guma supuratif pada kulit serta jaringan subkutan.<sup>6</sup>

Hasil pemeriksaan histopatologi dari frambusia berupa epidermis sebagian atrofik dengan *vacuolated* di area basal, eksosistosis limfosit, bula di area subepidermal, dengan sel-sel akantolitik. Sebagian epitel tampak nekrotik dengan lumen berisi PMN dan debris seluler. Pada dermis tampak serbuk sel radang menahun terletak perivaskuler. Berdasarkan kepustakaan, hasil pemeriksaan histopatologi anatomi didapatkan *subepidermal cleft* dengan akumulasi eosinofil pada *dermal-epidermal junction* dan di dalam papilla dermis, yang merupakan suatu penilaian yang bermakna untuk diagnosis.<sup>15</sup>

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi pasien didiagnosis banding dengan pemfigus paraneoplastik. Keterlibatan dermatologi pada neoplasia dapat berupa sebagai tumor primer dari sistem integument itu sendiri, metastasis ke kulit seperti pada chloroma, dan fenomena paraneoplastik. Beberapa manifestasi kelainan kulit paraneoplastik yang dilaporkan yaitu akantosis nigrikans, dermatomiositis, eritroderma, osteoartropati hipertrofik, sindrom Sweet, dan pemfigus paraneoplastik. Pemfigus paraneoplastik umumnya dihubungkan dengan limfoma non hodgkin, leukemia limfositik kronik, penyakit Castleman, dan timoma.<sup>16</sup> Menurut Anahl et al., kriteria diagnosis pemfigus paraneoplastik meliputi lima kriteria. Sementara Camisa

et al. mengajukan kriteria mayor dan kriteria minor. Berdasarkan Camisa et al., tiga kriteria mayor dan dua kriteria minor diperlukan untuk menegakkan diagnosis pemfigus paraneoplastik.<sup>17</sup> Kriteria mayor pemfigus paraneoplastik mencakup erupsi mukokutaneus polimorfik, neoplasia internal yang terjadi secara bersamaan, dan terdapat serum antibodi. Sementara kriteria minor meliputi dari hasil pemeriksaan histologis dijumpai tanda akantolisis setidaknya pada satu lokasi anatomis yang terkena, *direct immunofluorescence* dari jaringan perilesi menunjukkan imunoreaktan di intraseluler dan pada *basement membrane zone*, *indirect immunofluorescence* pewarnaan sitoplasmik yang positif dari epitel buli tikus.<sup>16</sup> Hasil pemeriksaan histopatologi pemfigus paraneoplastik dijumpai akantolisis intraepitelial suprabasal, perubahan vakuolisasi, nekrosis keratinosit epidermis, dan inflamasi likenoid.<sup>17</sup>

Prognosis pada pasien ini adalah *quo ad vitam dubia ad malam*, *quo ad functionam dubia ad malam*, dan *quo ad sanationam dubia ad malam*. Berdasarkan suatu laporan kasus oleh Iranzo P et al. menyatakan bahwa faktor prognosis pada *Mantle cell lymphoma* (bentuk yang jarang dari limfoma non hodgkin) belum terdapat suatu laporan yang pasti. Prognosis yang buruk sering dikaitkan dengan peningkatan kadar laktat dehydrogenase,  $\beta$ 2-mikroglobulin, keadaan umum yang jelek, keterlibatan darah tepi, dan peningkatan aktivitas proliferasi sel tumor.<sup>11</sup>

## **KESIMPULAN**

Penyakit pemfigoid bulosa dapat berhubungan dengan keganasan. Hal ini terutama karena risiko usia pasien dimana kedua penyakit ini sering terjadi pada usia tua. Hasil histopatologi didapatkan bula di area subepidermal, dengan sel-sel akantolitik. Sebagian epitel tampak nekrotik dengan lumen berisi PMN dan debris seluler.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Velez M.A.V, C. J.. Autoimmune Epidermal Blistering Disease. *Nasza Dermatologia*. 2013; 4: 631-646.
2. Rados J. Autoimmune blistering Disease : Histologic Meaning. Elsevier, 2011; 29 : 377-388.
3. Mihalyi L, K. M. Clinical Relevance of Autoantibodies in Patients with Autoimmune Bullous Dermatoses. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;1-9.
4. Velez A.M.A, V.-H. D. Autoimmune Basement Membrane and Subepidermal Blistering Disease. *Nasza Dermatologia*. 2013; 3: 647-662.
5. Hertl M. Autoimmune Disease of the Skin. 2011; Germany : Springer
6. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Eighth Edition. New York: Mc Graw Hill, 2008. pp: 608-616
7. Wojnarowska F, Venning VA, Bullous Pemphigoid. *Rooks Dermatology*. Churchill Hospital. 2010; UK : Oxford. Volume 2. pp: 1920-1924
8. Indrawan DE, Effendi A, Carolina N, Sukohar A. Pemfigoid Bulosa pada Wanita Usia 54 Tahun. *J Medula Unila*. 2015; pp : 15-19
9. Nurhidayati Z, Hamzah M.S. Diagnosis and Management of Bullous Pemphigoid : A Case Report in Geriatric Patient.Majority. 2017; 6: 81-85
10. Mirgh SP et al.Bullous Pemphigoid as a Harbinger of Metastatic Cholangiocarcinoma-A Rarity. *Journal of The Association of Physician of India*. 2017; 65: 98-100
11. Iranzo P, Lopez I, Robles MT. Bullous Pemphigoid Associated With Mantle Cell Lymphoma. *JAMA Dermatology*. 2004; 140(12): 1496-1499
12. Kanahara S, Agrawal A. Drug-Induced Bullous Pemphigoid. *J Gern Intern Med*. 2016; 31(11): 1393-4
13. Noel S, Janet, Kaushal G. An 81 Year Old Man With A Blistering Rash. *BMJ*. 2013; 1-4
14. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of Pemphigus Vulgaris : Challenges and Solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015; 8: 521-527
15. Elder et al. Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin,2 nd Edition. University of Pennsylvania: Lippincott William & Wilkins, 2007: pp :40.26-40.35
16. Siddiqui S, Bilal M, Otaibi Z, Bilimoria F, Patel N, Rossetti J. Paraneoplastic Pemphigus as a Presentation of Acute Myeloid Leukemia: Early Diagnosis and Remission. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017; 10 : 155-160
17. Paolino et al. Paraneoplastic Pemphigus : Insight Into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int.J.Mol.Sci*. 2017; 18:2532

