

KESULITAN DIAGNOSIS PENYAKIT BULOSA PADA ANAK

Widyaningsih Oentari, Irma D Roesyanto-Mahadi, Kristo A Nababan

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik, Medan

ABSTRAK

Penyakit bulosa merupakan kelompok penyakit kulit yang dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi, yaitu penyakit yang diturunkan, autoimun, infeksi dan tipe yang tidak dapat dikelompokkan. Diagnosis penyakit bulosa masih menjadi tantangan bagi klinisi. Makalah ini melaporkan pasien anak laki-laki, 5 tahun, dengan lepuh di bagian tubuh yang tergesek sejak usia 3 hari. Lepuh yang pecah kemudian sembuh dan meninggalkan bercak putih tanpa jaringan parut. Tidak ditemukan kelainan jari tangan dan kaki. Tidak ditemukan kondisi serupa dalam keluarga. Pada pemeriksaan dermatologis ditemukan beberapa bula jernih tegang di aksila, femoralis, gluteus, ekstremitas atas, dan tumit disertai krusta, skuama, dan hipopigmentasi. Diagnosis banding pada pasien ini mencakup epidermolisis bulosa, chronic bullous disease of childhood (CBDC) dan pemfigoid bulosa. Pada pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin menunjukkan lepuh subepidermis dan disimpulkan sebagai pemfigoid bulosa. Masih terdapat kesulitan dalam menentukan diagnosis penyakit bulosa pada pasien ini karena manifestasi klinis dan keterbatasan fasilitas. Oleh karena itu, pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan Periodic Acid-Schiff (PAS) dapat dianjurkan untuk membantu penegakan diagnosis penyakit bulosa jika tidak tersedia fasilitas pemeriksaan imunofluoresensi dan mikroskop elektron.

Kata kunci: penyakit bulosa, anak, histopatologi

THE BULLOUS DISEASE DIAGNOSIS DIFFICULTIES IN CHILDREN

ABSTRACT

Bullous disease is a group of dermatological disorder that can be divided according to its etiology, such as inherited disorder, autoimmune, infection, and miscellaneous type. The diagnosis for bullous disease remains a challenge for clinician due to its various clinical presentations. We reported a male patient, 5 years old, with blisters on traumatized part of body since 3 days after birth. The ruptured blister then healed and leaving hypopigmentation area, without any scars. There were no complaints on his toe and fingernails. Similar history in family was not found. Dermatological examination showed multiple clear tense blisters on armpits, thigh areas, buttocks, hands, and heels area with crusts, scales, and hypopigmentation area. Differential diagnoses in this patient, include epidermolysis bullosa, chronic bullous disease of childhood (CBDC) and bullous pemphigoid. The result of histopathology examination with hematoxylin and eosin staining showed subepidermal blisters and after discussion with Pathology Anatomy Division, it was concluded as bullous pemphigoid. There are still difficulties in deciding the diagnosis of bullous disease in this patient due to the clinical presentations and limitation in our healthcare facilities. Therefore, histopathological examination with periodic acid-Schiff staining can be recommended for bullous disease diagnosis in healthcare facilities that does not provide immunofluorescent and electron microscopy.

Keywords: bullous disease, children

Korespondensi:

Jl. Bunga Lau No. 17, Medan
Telp/Fax: 061-8365915
Email:
widyaningsih.oentari@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit vesikobulosa merupakan sekelompok dermatosis yang ditandai dengan vesikel dan bula. Berdasarkan etiologi, penyakit ini dapat dikelompokkan menjadi penyakit genetik, autoimun, infeksi, dan tipe yang belum diketahui penyebabnya.¹ Pengetahuan mengenai gambaran penyakit vesikobulosa pada anak masih terbatas karena jarang ditemukan.² Berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan oleh Srivinas dkk. didapatkan bahwa infeksi dan genetik merupakan penyebab tersering pada penyakit bulosa anak.¹

Penyakit bulosa masih menjadi tantangan bagi klinisi dalam penentuan diagnosis dan tatalaksana pada pasien.¹ Kulit bayi dan anak secara anatomis lebih tipis dibandingkan kulit orang dewasa sehingga lebih rentan membentuk bula bila mendapat trauma. Penegakan diagnosis penyakit kulit pada anak masih menggunakan kriteria yang sama dengan orang dewasa.^{2,3} Hal ini dapat menimbulkan kesalahan diagnosis pada pasien.

Kendala dalam memastikan diagnosis adalah tidak tersedianya pemeriksaan histopatologis dengan mikroskop elektron (ME) dan imunohistopatologis.^{2,4} Melalui tulisan ini, kami ingin melaporkan sebuah kasus penyakit bulosa pada anak serta kesulitan dalam penegakan diagnosisnya.

ILUSTRASI KASUS

Seorang anak laki-laki, usia 5 tahun, datang dengan keluhan lepuh pada tangan, kaki, dan tubuh sejak berusia 3 hari. Keluhan ini terus muncul berupa lepuh terutama di daerah ketiak dan paha. Awalnya lepuh berisi cairan bening yang berkembang menjadi keruh, kemudian berisi darah, dan akhirnya pecah sehingga menimbulkan keropeng. Keluhan demam sebelumnya disangkal. Keropeng kemudian lepas dan pada kulit di bawahnya menjadi lebih putih dibandingkan dengan sekitarnya sehingga warna kulit pasien tidak merata. Sesekali dapat ditemukan luka di bibir namun tidak ditemukan keluhan pada kuku pasien. Keluhan serupa di wajah dan rambut disangkal. Keluhan gatal juga dirasakan oleh pasien. Oleh ibu dan bapak pasien, tidak dikeluhkan hambatan dalam perkembangan dan pertumbuhan pasien. Pasien merupakan anak yang cukup aktif dan suka bermain sepak bola bersama temannya sehingga sering mengalami luka gesekan.

Pasien lahir dengan cara persalinan normal dan cukup bulan. Tidak ada keluhan selama kehamilan dan selama pemeriksaan rutin, tidak pernah mengalami kelainan. Segera setelah lahir, bidan yang membantu persalinan pasien melaporkan luka lecet di tumit kanan dan kiri pasien yang kemudian berkembang menjadi lepuh setelah berusia 3 hari. Oleh dokter dijelaskan bahwa lepuh akan sembuh sendiri sehingga pasien dipulangkan tanpa diobati lebih lanjut. Pasien kemudian dibawa ke dokter spesialis anak karena keluhan kulit, yang tidak membaik. Lepuh juga bertambah di lokasi tubuh yang tergesek. Oleh dokter, dijelaskan bahwa keadaan pasien akan membaik seiring

dengan bertambahnya usia dan hal ini disebabkan oleh penurunan daya tahan tubuh.

Setelah usia 3 bulan, keluhan masih ada sehingga pasien dibawa ke spesialis kulit dan mendapat obat tetapi tidak membaik. Pasien kemudian tidak melanjutkan pengobatan dan hanya dirawat di rumah. Pasien merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara. Keluhan serupa tidak ditemukan pada saudara kandung ataupun anggota keluarga lainnya. Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan bula tegang jernih, multipel dengan dasar berwarna kulit dan eritematosa, di regio aksila dekstra dan sinistra, femoralis dekstra dan sinistra, gluteus dekstra dan sinistra, kubiti dekstra dan sinistra, kalkaneus dekstra dan sinistra. Lesi disertai krusta, skuama serta makula hipopigmentasi. Tidak ditemukan jaringan parut dan milia, dengan tanda Nikolsky negatif. Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis ditegakkan diagnosis banding berupa epidermolisis bulosa, *chronic bullous disease of childhood* (CBDC) dan pemfigoid bulosa. Tata laksana sementara pada pasien adalah terapi suportif berupa kompres terbuka dengan NaCl 0,9% di area lepuh yang pecah, amoksisilin sirup 3 x 125 mg, setirizin sirup 1x 2,5 mg. Pasien direncanakan untuk dilakukan biopsi.

Pada kontrol pertama setelah 1 minggu, belum didapatkan perbaikan pada kulit pasien. Lepuh masih ditemukan di daerah yang tergesek dengan beberapa keropeng dan sisik. Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan bula tegang dengan dasar berwarna kulit dan eritematosa di daerah aksila, deltoid dekstra, femoralis dekstra dan sinistra, gluteus, kalkaneus dekstra dan sinistra. Terdapat krusta, skuama, dan makula hipopigmentasi.

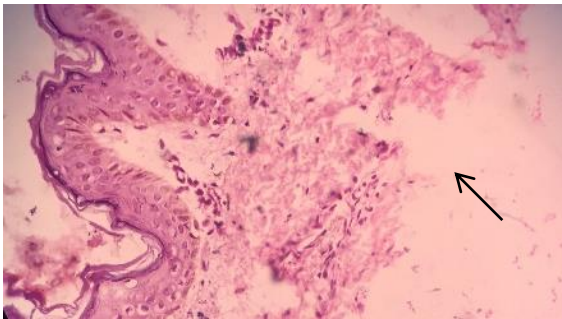


Gambar 1. Gambaran klinis pasien berupa bula tegang jernih dengan dasar eritematosa terutama di aksila, femoralis dekstra dan sinistra, gluteus, dan *cubiti*.

Berdasarkan hasil biopsi eksisi, dari bula baru dan utuh, ditemukan gambaran sesuai dengan pemfigoid bulosa; Epidermis tampak dilapisi oleh sel epitel pipih dengan morfologi sel dalam batas normal dan tampak lepuh subepidermis yang berisi sel epitel dan eosinofil. Dermis terdiri atas jaringan ikat yang mengalami edema. Tidak dijumpai tanda keganasan pada sediaan ini.

Hasil pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin belum dapat menyingkirkan diagnosis banding sehingga belum dapat disimpulkan sebuah diagnosis kerja. Pada pasien direncanakan untuk pemeriksaan imuno-fluoresens, tetapi fasilitas tersebut belum tersedia. Oleh karena itu, disarankan pewarnaan *periodic acid-schiff* (PAS) untuk menentukan letak lepuh pada sediaan histopatologi agar dapat membantu penegakan diagnosis penyakit bulosa.

Tata laksana lanjutan pada pasien berupa kompres terbuka dengan NaCl 0,9% di daerah lepuh yang pecah, setirizin sirup 1x 2,5 mg, serta campuran krim asam fusidat dan betametason yang dioleskan 2 kali sehari. Setelah kontrol, pasien merasakan luka sudah mengering tetapi, masih ditemukan lepuh baru pada tubuh, tangan dan kaki.



Gambar 2. Gambaran histopatologi dari pasien menunjukkan celah subepidermis dengan sel radang eosinofil

DISKUSI

Etiopatogenesis penyakit bulosa pada anak berbeda dengan orang dewasa. Kebanyakan kasus vesikobulosa pada anak disebabkan karena infeksi. Kemungkinan etiologi berikutnya berhubungan dengan hereditas, misalnya epidermolisis bulosa. Penyakit bulosa autoimun juga dapat dipertimbangkan meskipun sangat jarang terjadi pada anak dan disebabkan oleh antibodi terhadap struktur adhesi kulit.^{1,2} Diagnosis yang sering ditemukan pada anak adalah dermatosis IgA linear atau *chronic bullous disease of childhood* (CBDC), pemfigus, pemfigoid bulosa, epidermolisis bulosa akuisita.²

Pada laporan ini, anak laki-laki usia 5 tahun dengan keluhan lepuh terutama pada bagian tubuh yang tergesek sejak berusia 3 hari. Lepuh yang sudah pecah meninggalkan bercak keputihan dan tidak terdapat jaringan parut ataupun milia. Pasien sesekali mengeluhkan luka di mulut dan tidak terdapat keluhan pada kuku kaki dan tangan. Keluhan serupa di keluarga disangkal. Pasien lahir melalui persalinan normal dan tidak terdapat keluhan pada saat kehamilan ibu. Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan bula tegang jernih hingga bula hemoragik multipel dengan dasar berwarna kulit terutama di regio aksila dan genu dekstra sinistra. Lesi disertai skuama, krusta dan makula hipopigmentasi.

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan dermatologis, tidak didapatkan demam ataupun tanda infeksi lainnya sehingga penyebab infeksi dapat disingkirkan. Kemungkinan penyakit genetik masih belum dapat disingkirkan karena keluhan mulai muncul sejak pasien berusia 3 hari. Lepuh muncul setelah gesekan. Hal ini menimbulkan kecurigaan terhadap diagnosis epidermolisis bulosa. Penyakit bulosa akibat autoimun belum dapat disingkirkan meskipun jarang. Selain itu didapatkan juga keluhan gatal pada kulit pasien, dengan bula tegang yang tidak meninggalkan jaringan parut yang sesuai dengan gambaran CBDC dan pemfigoid bulosa. Oleh karena itu, diagnosis banding CBDC dan pemfigoid bulosa belum dapat disingkirkan.

Untuk membantu penegakan diagnosis, dilakukan pemeriksaan biopsi kulit. Interpretasi biopsi kulit membutuhkan identifikasi pola reaksi jaringan dan pola inflamasi. Pola inflamasi merupakan distribusi infiltrat sel inflamasi dalam dermis dan/atau jaringan subkutan. Pengenalan pola-pola tersebut dapat membantu menentukan diagnosis spesifik. Pada pewarnaan hematoxilin dan eosin, ditemukan celah subepidermis dengan sedikit sel eosinofil. Diagnosis banding lepuh subepidermis dengan inflamasi ringan mencakup epidermolisis bulosa, porfiria kutanea tarda, pemfigoid bulosa, luka bakar, nekrosis epidermis toksik, reaksi obat, dan sindrom Kindler.⁴ Pada CBDC juga dapat ditemukan celah subepidermis dengan netrofil di membran basalis, dengan atau tanpa eosinofil, terutama berakumulasi pada papil dermis.^{5,6}

Pada kasus ini terjadi kesulitan diagnosis. Salah satu diagnosis banding pada pasien adalah epidermolisis bulosa. Namun, bula bersifat tegang dengan gambaran histopatologi berupa celah subepidermis. Pada kasus epidermolisis bulosa simpleks biasanya ditemukan celah intraepidermis akibat lisis sel basal. Pada epidermolisis bulosa, biasanya bula subepidermis lebih banyak ditemukan pada tipe *junctional* dan distrofik. Oleh karena itu penting untuk melakukan biopsi pada bula yang baru muncul. Mikroskop elektron merupakan standar emas, tetapi mahal, menghabiskan waktu, dan tidak tersedia.^{4,7} Nischler dkk., melaporkan kasus anak berusia empat bulan dengan keluhan lepuh di bagian tubuh yang sering mengalami gesekan tanpa riwayat serupa pada keluarga. Pada pasien didapatkan mutasi gen KRT14. Gen KRT14 dapat mengalami mutasi spontan dan dapat ditemukan pada pasien dengan orang tua yang tidak mengalami kondisi serupa.⁸ Epidermolisis bulosa dapat diturunkan secara dominan autosomal atau resesif autosomal atau akibat mutasi spontan.⁷ Penting ditelusuri silsilah keluarga dan perjalanan penyakit.⁸

Kami mempertimbangkan epidermolisis bulosa akuisita (EBA) sebagai salah satu diagnosis banding pada kasus ini karena melihat gambaran klinis dan pemeriksaan histopatologis pasien. Akan tetapi pada pasien tidak dilakukan penelusuran silsilah keluarga. Berdasarkan kriteria diagnosis oleh Yaoita dkk., temuan klinis, gambaran

histopatologi berupa celah subepidermis, tanpa riwayat penyakit bulosa pada keluarga mendukung diagnosis EBA. Pemeriksaan imunofluoresens langsung harus dilakukan untuk membedakan kondisi ini dengan penyakit bulosa lainnya.⁹

Chronic bullous disease of childhood (CBDC) merupakan penyakit bulosa autoimun non-hereditas yang sering ditemukan pada anak berusia 6 bulan hingga 10 tahun.^{6,10} Gambaran klinis dapat berupa bula tegang berbentuk mirip sosis dengan atau tanpa dasar urtikaria yang tersusun dengan pola “*cluster of jewel*” terutama di daerah perineum dan biasanya simetris.^{5,10} Selain itu, bula juga dapat ditemukan pada kulit kepala, bibir, telinga, dan ekstremitas bawah.⁶ Keluhan dapat disertai gatal dengan intensitas ringan hingga berat.¹⁰ Lesi kulit menunjukkan gambaran polimorfik yang sembuh tanpa meninggalkan jaringan parut.^{5,6,10} Meskipun demikian, sering ditemukan hiperpigmentasi pascainflamasi setelah penyembuhan lesi.⁶ Karakteristik lesi kulit pada CBDC dapat ditemukan pada pasien, berupa bula tegang tanpa meninggalkan jaringan parut. Selain itu, tidak terdapat riwayat serupa dalam keluarga. Remisi spontan biasanya ditemukan pada sebagian besar pasien dalam beberapa bulan hingga tahun dan hal ini tidak ditemukan pada pasien. Akan tetapi, terdapat laporan yang mengatakan bahwa pada sebagian kecil pasien dapat menetap hingga dewasa. Diagnosis CBDC dapat dipikirkan dengan melihat gambaran klinis. Pemeriksaan imunofluoresens langsung penting untuk konfirmasi berupa gambaran IgA linear pada taut dermo-epidermis.⁶

Meskipun lebih sering ditemukan pada orang tua, pemfigoid bulosa dapat juga ditemukan pada anak.^{11,12} Pada beberapa laporan kasus pernah tercatat pemfigoid bulosa pada neonatus berusia kurang dari 5 hari. Hampir semua neonatus dengan pemfigoid bulosa lahir dari ibu dengan riwayat lepuh pada saat hamil.¹¹ Pada ibu pasien, tidak terdapat riwayat serupa. Selain itu, pemfigoid bulosa neonatus biasanya terkontrol dalam 2-5 minggu dan menunjukkan prognosis yang baik.¹¹ Gambaran celah subepidermis dapat ditemukan juga pada pemfigoid bulosa. Pemeriksaan histopatologis yang telah dilakukan kurang dapat memberikan gambaran yang terlalu jelas. Akan tetapi, setelah dilakukan diskusi dengan spesialis patologi anatomi, kami menyimpulkan bahwa kemungkinan diagnosis pasien adalah pemfigoid bulosa.

Pada pasien ini disarankan untuk melakukan pemeriksaan imunofluoresens. Akan tetapi, sarana tersebut belum tersedia di rumah sakit kami. Velez dkk. menganjurkan untuk laboratorium tanpa akses imunofluoresens, dapat melakukan pewarnaan *Periodic acid-Schiff* (PAS) selain hematoksilin dan eosin. Secara tradisional, pewarnaan PAS dapat memperjelas taut dermo-epidermis.¹³ Hal ini dapat memperjelas letak lepuh pada penyakit bulosa sehingga membantu diagnosis. Sampai sekarang, pemeriksaan dengan pewarnaan PAS ini belum pernah dilakukan pada

penyakit bulosa di rumah sakit kami sehingga dapat disarankan untuk pemeriksaan penunjang tambahan ke depannya.

Tata laksana pasien pada kunjungan pertama berupa terapi suportif, dan pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis. Kortikosteroid topikal diberikan saat kunjungan berikutnya dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan histopatologi dan jumlah lesi yang tidak luas. Pada pemfigoid bulosa ringan, pemberian kortikosteroid topikal poten dapat efektif.³ Jika etiologi penyakit bulosa pasien adalah autoimun dengan diagnosis kerja berupa pemfigoid bulosa, maka diharapkan tata laksana tersebut akan memberikan perbaikan klinis. Apabila pemberian kortikosteroid topikal tidak menghasilkan perbaikan yang signifikan, maka dapat dipertimbangkan pemberian kortikosteroid oral.

SIMPULAN

Dibutuhkan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan histopatologis dan imunofluoresens. Akan tetapi, sarana pemeriksaan tersebut belum tentu tersedia di semua laboratorium. Oleh karena itu, selain pewarnaan dengan hematoksilin dan eosin, dianjurkan untuk melakukan pewarnaan PAS pada sediaan jaringan biopsi untuk memastikan diagnosis penyakit bulosa pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Srivinas SM, Sheth PK, Hiremagalore R. Vesiculobullous disorders in children. *Indian J Pediatr*. 2015;82:805-8.
2. Gupta V. Clinicoepidemiological study of vesiculobullous disorders in pediatric age group. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2015;16:9-16.
3. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. Edisi ke-5. Toronto: Elsevier Inc; 2016.h.317-33.
4. Patterson JW. Weedon's skin pathology. Edisi ke-4. Beijing: Elsevier Inc; 2016.h.154-63.
5. Rao CL, Rao III RP. Linear Immunoglobulin A dermatosis and chronic bullous disease of childhood. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DC, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill Companies; 2012.h.623-9.
6. Theos A. Autoimmune blistering diseases in children. Dalam: Sami M, penyunting. *Autoimmune bullous disease: approach and management*. New York: Springer Int Publ; 2016. h.205-8
7. Marinkovich MP. Inherited epidermolysis bullosa. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DC, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill Comp; 2012. h.649-65.
8. Nischler E, Klausegger A, Huttner C, Pohla-Gubo G, Diem A, Bauer JW, dkk. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions. *Dermatol Res Pract*. 2009;2: 1-10.
9. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DC, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill Comp; 2012. h.634-41.
10. Patsati A. Chronic bullous disease or linear IgA dermatosis in childhood – revisited. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013; 4: 1-5.

11. Zhao CY, Murrell DF. Blistering diseases in neonates. *Curr Opin Pediatr*, 2016; 28:500-6.
12. Tamesis ME, Morel KD. Bullous disorders of childhood. Dalam: Hogeling M, penyunting. *Case-based in patient pediatric dermatology*. London: Springer Int Publ; 2016.h. 205-19.
13. Hashmi S, Marinkovich MP. Biology of the basement membrane zone. Dalam: Murrell DF, penyunting. *Blistering diseases, clinical features, pathogenesis treatment*. London: Springer Int Publ; 2015. h. 3 - 13