

Dermatitis Herpetiformis

Evita HF Effendi

Bagian/UPF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RS Ciptomangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Dermatitis herpetiformis (DH) adalah penyakit multisistem dengan manifestasi primer pada kulit⁽¹⁾. Pada tahun 1884 Louis Duhring pertama kali menerangkan gambaran klinis DH. Dalam tahun 1888 Brocq melaporkan penderita dengan kelainan yang sangat mirip dan menamakannya *Dermatite polymorphe prurigineuse*. Pada tahun 1940 Costello memperlihatkan kegunaan ulfapiridin untuk pengobatan DH. Pierard dan Whimster serta Mac Vicar dkk pada awal tahun 1960 menemukan bahwa lesi dini DH ditandai dengan adanya mikroabses netrofil pada papila dermis. Tahun 1967 Cormane menemukan bahwa kulit penderita DH mengandung timbunan IgA granuler pada ujung papila dermis.

Hubungan antara DH dan kelainan usus halus mula-mula diselidiki oleh Marks pada tahun 1966. Kemudian Fry dick dan Shuster dkk menamakan kelainan usus halus tersebut sebagai *Gluten - sensitive - enteropathy*⁽²⁾.

Penyakit ini merupakan penyakit kronis dengan keluhan subyektif sangat gatal dan menimbulkan lesi papulovesikuler berkelompok^(2,3,4). Hubungan yang erat antara lesi pada kulit dan GSE menyokong pendapat bahwa DH adalah penyakit sistemik⁽⁵⁾. Perjalanan penyakit ditandai dengan remisi dan eksaserbasi⁽⁴⁾. Biasanya menetap secara tidak terbatas walaupun dengan derajat penyakit yang berbeda⁽²⁾. Awitan dapat terjadi pada setiap usia tetapi yang paling sering adalah dekade ke 2, ke 3 atau ke 4^(2,4).

Insidensi dan prevalensi DH tidak diketahui dan bergantung dari ras dan etnik. Di Swedia dan Finlandia insidensi yang dilaporkan berkisar antara 0,86 sampai 1,45 per 100.000 populasi pertahun dengan prevalensi 10 sampai 39 per 100.000. Di Jepang kasus ini sangat jarang. Perbedaan ini terjadi karena kemungkinan perbedaan *haplotype*⁽¹⁾. Di Unit Kulit dan Kelamin

RSCM pada tahun 1985 tercatat 5 kasus baru dan pada tahun 1986 ditemukan 7 kasus baru⁽⁵⁾. Insidensi laki-laki : perempuan adalah 3 : 2⁽⁶⁾.

Dalam 2 dekade terakhir ini telah terjadi perkembangan pesat dalam pengetahuan tentang DH termasuk penemuan imunoreaktan pada kulit, penemuan tentang hubungan antara DH dan GSE dan penemuan tentang hubungan yang erat dengan histokompatibilitas antigen tertentu⁽¹⁾.

Pada pembicaraan selanjutnya akan diuraikan mengenai etiologi dan patogenesis, gejala klinis, histopatologi, imunologi, hubungannya dengan penyakit lain, diagnosis banding, pengobatan dan prognosis penyakit ini.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Di antara penderita DH, 77% – 87% memiliki antigen HLA B8 dan hampir 90% memiliki antigen HLA DW3^{7>}. Antigen permukaan ini ditandai oleh gen yang terikat dekat gen respon imun sehingga terdapat peningkatan respon imun terhadap berbagai antigen termasuk *self*. Jadi DH merupakan akibat dari respon imun yang terlalu aktif terhadap antigen yang ada secara alamiah⁽²⁾.

Gluten ialah protein yang terdapat pada gandum dan jawawut serta berperan pada patogenesis DH⁽²⁾. Pemberian gluten, akan menyebabkan peradangan mukosa usus halus sehingga menimbulkan destruksi vili dan terjadi atrofi mukosa. Sel plasma pada mukosa membentuk IgA yang khas⁽⁸⁾. Belum diketahui apakah IgA terikat pada antigen yang ditemukan pada usus halus, kemudian beredar dan tertimbun pada kulit atau apakah IgA yang terbentuk khas untuk protein kulit. Ditemukannya IgA dan komplemen di seluruh kulit, menimbulkan perkiraan bahwa diperlukan faktor tambahan untuk menerangkan permulaan lesi. Dengan faktor tambahan ini, IgA mengaktifkan

komplemen (mungkin melalui *alternative - pathway*), sehingga terjadi kemotaksis netrofil yang melepaskan enzimnya yang mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan⁽²⁾. Terikatnya IgA pada struktur kulit menyebabkan dilepaskannya substansi inflamasi sehingga timbul pruritus dan lesi papulovesikuler. Setelah diet bebas gluten, mukosa usus normal kembali dan diikuti dengan hilangnya lesi kulit⁽²⁾.

Hipotesis lain menyatakan bahwa antigen dan struktur kulit normal (yang mungkin serabut retikulin) mempunyai persamaan antigenik sehingga IgA yang dimaksudkan untuk melawan antigen dapat bereaksi silang dengan struktur kulit (retikulin)⁽⁹⁾.

GEJALA KLINIS

Awitan biasanya bertahap selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan, tetapi kadang-kadang eksplosif dalam beberapa jam atau hari. Faktor pencetusnya yaitu penyakit virus, ingesti gluten atau yodium dalam jumlah besar dan disfungsi tiroid⁽¹⁰⁾. Predileksi lesi ialah di daerah ekstensor ekstremitas, bokong, skalp, sakrum, bahu, lipat ketiak bagian posterior, punggung bagian atas, muka dan batas rambut^(1,2,4,6,7).

Lesi awal berupa papul eritem atau plakurtikaria. Papul dengan cepat menjadi vesikel dengan ukuran 1 – 10 mm. Jarang terdapat bula yang besar⁽⁴⁾. Vesikel atau bula bila tidak pecah menjadi purulen⁽⁷⁾. Biasanya lesi berbentuk herpetiformis dan simetris tetapi dapat juga tersebar⁽⁴⁾. Pada telapak tangan dan kaki dapat timbul bula coklat (hemoragis) terutama pada daerah yang mendapat tekanan lebih besar^(4,11). Lesi pada mukosa jarang terdapat tetapi mungkin timbul terutama bila ditemukan banyak bula. Pada stadium lanjut, mungkin hanya ditemukan krusta, pigmentasi dan skar berkelompok pada tempat predileksi^(4,7).

Gejala yang paling menonjol adalah rasa gatal yang hebat. Penderita dapat memperkirakan tempat lesi baru akan timbul 8 – 12 jam sebelumnya karena terdapat rasa terbakar dan tersengat. Gejala akan berkurang bila vesikel telah pecah⁽⁴⁾.

Perjalanan penyakit ini panjang, dapat lebih dari 10 tahun. Yang khas ialah terjadinya remisi spontan selama kira-kira 1 minggu dan kemudian tiba-tiba muncul lagi sekelompok lesi. Keadaan umum penderita tidak terpengaruh⁽⁷⁾.

Campbell melaporkan bahwa lesi DH akan timbul pada daerah dengan trauma bila terapi dapson dihentikan. Ini sesuai dengan fenomena Koebner. KJ per-os, tetrahidrofurfuril ester dari asam nikotinat, jodida dan ion *chaotropic* bila diaplikasikan pada kulit normal penderita akan menimbulkan lesi yang mirip DH⁽¹²⁾.

HISTOPATOLOGI

Gambaran histologis DH yang paling baik terlihat pada daerah eritem sebelum menjadi vesikel dan pada daerah perivesikuler. Pada ujung papila dermis terdapat akumulasi netrofil dan sedikit eosinofil yang makin lama makin besar dan membentuk mikroabses. Setelah timbul mikroabses terjadi pemisahan antara ujung papila dermis dan epidermis sehingga terbentuk vesikel dini yang multilokuler karena *interpapillary ridge* epidermis tetap melekat pada dermis. Dalam 1–2 hari *rete ridges*

ini terlepas sehingga terjadi vesikel unilokuler dan baru tampak secara klinis. Pada saat ini mungkin masih terlihat mikroabses pada bagian tepi vesikel. Dennis subpapila menunjukkan infiltrasi netrofil yang hebat dan sedikit eosinofil⁽³⁾. Eosinofil juga terlihat dalam cairan vesikel⁽⁶⁾. Kebanyakan netrofil menunjukkan disintegrasi inti menjadi debu inti. Pada pembuluh darah subpapila terdapat infiltrat perivaskuler yang terdiri atas sel-sel mononuklear, netrofil dan eosinofil⁽³⁾.

Pemeriksaan dengan mikroskop elektron memperlihatkan vakuola subepidermal pada papila dermis yang normal yang berdekatan dengan lesi^(6,7). Lesi yang sudah tua menunjukkan vesikel subepidermal yang sulit dibedakan dengan penyakit dengan erupsi bula subepidermal lain seperti pemfigoid bulosa, eritema multiforme, erupsi obat berbentuk bula dan herpes gestasionis⁽²⁾. Lesi pada telapak tangan menunjukkan banyak ekstrasvasasi sel darah merah pada papila dermis⁽¹⁰⁾.

IMUNOLOGI

85% – 90% pasien DH mempunyai IgA granuler pada *dermo-epidermal junction* dan 10% – 15% sisanya mempunyai timbunan IgA linier^(6,12). Jadi dilihat dari segi imunologis, DH ada 3 macam yaitu⁽⁶⁾:

1. *DH like* dengan IgA linier pada lamina lusida.
2. *DH like* dengan IgA linier di bawah BMZ.
3. *True DH* dengan IgA granuler.

Penderita dengan IgA linier mempunyai patofisiologi yang berbeda dengan DH dan termasuk kelompok penyakit *Linear IgA Dermatitis*⁽¹⁾.

Pada penderita DH, IgA ditemukan pada seluruh kulit dan juga pada mukosa mulut⁽¹⁾. Dengan perkembangan antibodi monoklonal dapat ditentukan komposisi subklas IgA yaitu IgA1⁽¹⁾. Pada penderita DH juga ditemukan rantai J yaitu rantai penggabung IgA polimerik. IgA polimerik lebih sering dihasilkan oleh mukosa. Jadi mungkin dapat disimpulkan bahwa IgA pada DH berasal dari mukosa. Hal ini tidak ditemukan pada penderita *Linear IgA Dermatitis*, sehingga lebih menyokong pendapat bahwa kedua penyakit ini mempunyai patofisiologi yang berbeda⁽¹⁾.

Dengan mikroskop imunoelektron terlihat bahwa IgA ditimbun pada papila dermis dekat berkas mikrofibriler. Yaoita menyebutkan struktur ini sebagai kompleks komponen fibriler yang diselubungi dengan substansi amorf sehingga merupakan sistem serabut mikrofibriler elastin yang abnormal⁽¹⁾.

Pada kulit normal dan perilesi juga ditemukan C3, C5, properdin dan properdin faktor ^{Bu.6>}. Kadang-kadang terlihat juga Clq dan C4⁽⁹⁾.

Hanya 25 – 30% penderita DH yang mempunyai *IgA containing circulating immune complex* dalam serumnya dengan kadar 0,331 ug/ml – 26 ug/ml ($n < 0,2$ ug/ml) dan kadarnya tidak berhubungan dengan beratnya penyakit^(1,4,6). Pembentukan kompleks imun ini dapat dirangsang dengan makanan gandum^(1,4,14). Kadarnya meningkat dalam 90 – 150 menit setelah ingesti gandum⁽¹⁴⁾. 15 – 35% penderita DH memiliki antibodi antiretikulin dan antibodi ini hilang setelah diet bebas gluten^(1,2,4,6,15). *In vitro*, gliadin gandum terikat pada serabut

seperti retikulin pada kulit manusia normal dan penderita DH yaitu pada papila dermis⁽¹⁵⁾.

Antibodi antiendomysium terdapat pada 60–70% penderita DH dan ini bersifat sangat spesifik sehingga menentukan diagnosis walaupun imunofluoresensi langsung dan histopatologis meragukan^(16,17).

Juga terdapat peningkatan insidensi antibodi antiglutin, ANA, antibodi antitiroid dan antibodi anti sel parietal gaster. Hal ini menggambarkan banyak reaksi autoimun pada individu dengan haplotipe HLA B8/DW3^(2,6,18).

HUBUNGAN DENGAN PENYAKIT LAIN

1) Gluten - Sensitive - Enteropathy

70–90% penderita DH mempunyai kelainan pada mukosa jejunum^(6,7). Enteropati juga dapat meliputi gastritis atrofikan pada korpus ventrikuli dan aklorhidria⁽¹⁹⁾. Enteropati ini jarang mencapai horison klinis⁽⁷⁾. Bila mencapai horison klinis dapat timbul gejala *steatorrhoe*, absorpsi *D xylose* yang abnormal, anemia defisiensi Fe, B 12 dan asam folat^(2,8). Patologi GSE yang berhubungan dengan DH dan patologi *celiac disease* kurang lebih sama walaupun lesi pada *celiac disease* biasanya lebih berat^(2,7). Secara histologis ditemukan *blunting villi* usus halus dan infiltrasi sel radang terutama limfosit dan sel plasma pada lamina propria. Sel epitel mukosa memendek dan intinya rusak. *Brush border* memendek⁽⁴⁾. Lesi pada usus halus ini cepat membaik dengan diet bebas gluten⁽⁴⁾.

2) Penyakit tiroid

Kelainan tiroid dilaporkan berhubungan dengan DH. Patogenesisnya sampai saat ini belum diketahui secara pasti, mungkin berhubungan dengan metabolisme yodium yang abnormal⁽²⁰⁾. Penyakit-penyakit tiroid yang sering ditemukan adalah hipotiroidi idiopatik, penyakit Graves dan tiroiditis Hashimoto. Juga sering didapat anti-tiroglobulin atau antibodi antimikrosom tiroide^(6,20).

3) Kelainan ginjal

Reunala melaporkan bahwa ia menemukan adanya penimbunan IgA dan komplemen pada glomerulus. Pada penderita-penderita ini tidak ditemukan gejala klinis penyakit ginjal. Keterlibatan ginjal tidak berhubungan dengan derajat atrofi vili jejunum maupun penimbunan IgA dan komplemen pada kulit⁽¹⁾.

4) Keganasan

Pada DH terdapat peningkatan risiko timbulnya keganasan terutama limfoma saluran pencernaan. Sampai saat ini peranan diet bebas gluten dalam menurunkan risiko ini belum diketahui⁽¹⁾.

5) Penyakit autoimun

DH kadang-kadang berhubungan dengan gangguan autoimun lain seperti : lupus eritematosus, artritis reumatoid, kolitis ulserativa, fenomena Raynaud dan sindrom Sjögren⁽⁶⁾.

DIAGNOSIS BANDING

Linear IgA dermatosis secara klinis tidak dapat dibedakan dengan DIP). Pada *linear IgA dermatosis* tidak ada predisposisi genetik dan tidak ada GSE sehingga diet bebas gluten tidak akan

memperbaiki lesi kulit⁽²²⁾. Pemfigus vulgaris pada stadium permulaan dapat mempunyai gejala klinis yang mirip DH⁽²³⁾. Pemfigoid bulosa dibedakan dari DH secara histologis dan imunologis⁽³⁾. Lesi DH sangat gatal, oleh karena itu harus dibedakan dengan skabies, pedikulosis dan neurodermatitis⁽⁹⁾.

PENGOBATAN

1. Medikamentosa

a) Dapson

Dengan dosis permulaan 100–150 mg/hari umumnya secara dramatis menghilangkan pruritus dan mencegah pembentukan lesi baru dalam 24–48 jam^(4,6,9). Biasanya dosis tunggal sudah adekuat⁽³⁾. Dosis pemeliharaan berkisar antara 25–400 mg/hari dan dicari dosis minimal yang dapat menekan gejala. Kadang-kadang masih timbul lesi baru (3–4 lesi perminggu) dan ini bukan merupakan indikasi untuk menaikkan dosis⁽⁶⁾. Cara kerja dapson belum jelas. Tampaknya dapson hanya menekan gejala penyakit tanpa mempengaruhi penimbunan IgA dan komplemen pada kulit. Penemuan terakhir menyebutkan bahwa dapson menghambat reaksi yodinasi di dalam netrofil sehingga menghambat pelepasan faktor kemotaktik netrofil⁽⁶⁾. Dapson tidak mempengaruhi kelainan intestinal^(1,2). Teratogenitas obat ini masih dipertanyakan. Maurus yakin bahwa sulfon aman untuk kehamilan tetapi kebanyakan penulis lebih menyukai menghindari pemakaian dapson selama kehamilan⁽⁶⁾.

b) Sulfapiridin

Kurang efektif bila dibandingkan dengan dapson⁽⁶⁾. Dosisnya berkisar antara 1–3 g/hari. Obat ini juga hanya mempengaruhi lesi kulit tanpa mempengaruhi lesi pada saluran pencernaan^(9,18). Sulfapiridin sukar larut dalam air sehingga sering menimbulkan nefrolitiasis⁽⁶⁾. Sulfapiridin terutama dipakai untuk penderita yang intoleran terhadap dapson, orang tua dan penderita gangguan kardiopulmoner⁽²⁾.

2. Diet bebas gluten

Dengan diet bebas gluten saja, kelainan saluran pencernaan dapat sembuh 100% dan lesi kulit sembuh 82%⁽¹²⁾. Biasanya dengan cara ini, usus halus menjadi normal kembali dalam 1–2 bulan⁽⁴⁾. Apabila diet bebas gluten diberikan bersama-sama dengan dapson, dosis dapson dapat dikurangi⁽⁶⁾. Kurangnya efek samping dari terapi diet untuk jangka panjang mengakibatkan cara ini merupakan cara pengobatan pilihan untuk penyakit ini⁽¹²⁾. Efek pengobatan diet bebas gluten ini membutuhkan waktu yang bervariasi dari seminggu sampai setahun dan bahkan dapat lebih lama lagi untuk mengurangi dosis dapson atau menghentikannya.

Kesulitan-kesulitan yang ditemui dalam cara pengobatan ini antara lain : sulit untuk mengetahui makanan mengandung gluten mana yang masih dapat ditoleransi dan makanan mana yang mutlak harus dihindari; harus dilaksanakan dengan ketat, dan berlangsung sangat lama bahkan seumur hidup⁽¹⁹⁾.

PROGNOSIS

DH mempunyai prognosis baik sekali. Berbeda dengan pemfigoid bulosa dan pemfigus vulgaris, penyakit ini tidak

pernah fatal. Kalau tidak diobati, penyakit ini menetap selama bertahun-tahun dengan aktivitas rendah disertai eksaserbasi-eksaserbasi akut⁽⁹⁾. Pada 10 – 15% penderita dapat timbul remisi spontan⁽²³⁾. Penderita yang diobati dengan dapson dan sembuh selama bertahun-tahun, bila obat dihentikan akan kambuh dalam 72 – 96 jam⁽⁹⁾.

KEPUSTAKAAN

1. Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis : recent advances. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 1129 – 44.
2. Katz SI. Dermatitis herpetiformis. In: Fitzpatrick's Dermatolgy In General Medicine, 3rd ed. New York: Mc Grew-Hill Book Company, pp. 593–7.
3. Lever WF, Lever GS. Histopathology of the skin; 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincot Co. 1983 pp. 118-21.
4. Lawley TJ, Yankey KB. Dermatitis herpetiformis. Dennatol. Clinic 1983; 1: 187–94.
5. Register penderita Unit Kulit dan Kelamin RS Cipto Mangunkusumo tahun 1985 – 1986.
6. Zone J7, Provost TT. Bullous disease. In: Moschella Dermatology volume 1; 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1985 pp. 579–586.
7. Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. Andrew's Diseases of the Skin. Clinical dermatology; 7th ed. Tokyo: Igaku-Shoin/Saundert. 1982 pp. 596-600.
8. Ma4nusson B. Is dermatitis herpetiformis a nutritional disease with hematologic consequences? Int. J. Dermatol. 1984; 23: 316-7.
9. Provost TT. Dermatitis herpetiformis. In: Fudenberg Basic and Clinical Immunology; Lange, 4976 p. 506.
10. Pierce DK, Parcell SM, Spielvogel RL. Purpuric papules and vesicles of the palms in dermatitis herpetiformis. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 1274-6.
11. Karpati S, Torok E, Kosnai L. Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis. Duhring. Cubs 1986; 37: 184-7.
12. Ermacora E et al. Longterm follow up of dermatitis herpetiformis in children. J. Am. Acad. Dermatol 1986; 15: 24-30.
13. Hall RP, Lawley TJ. Characterization of circulating and cutaneous IgA immune complexes in patients with dermatitis hetpetiformis. J. Immunol 1985; 135: 1760-5.
14. Zone JJ, La Salle BA, Provost Tr. Induction of IgA circulating immune complexes after wheat feeding in dermatitis herpetiformis patients. J. Invest. Derm 1982; 78: 375–80.
15. Unsworth DJ, Johnson GD, Haffenden G, Fry L, Holborow El. Binding of wheat gliadin invitro to reticulin in normal and dermatitis herpetiformis skin. J. Invest. Dermatol 1981; 76: 88–93.
16. Accetta P, Kumar V, Beutner EH, Chorzelski TP, Helm F. Antiendomysial antibodies – a serologic marker of dermatitis herpetiformis. Arch Dermatol 1986; 122: 459-62.
17. Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V, Leonard J, Krasny S. Sensitivity and specificity of IgA-class antiendomysial antibodies for dermatitis herpetiformis and findings relevant to their pathogenic significance. J. Am. Acad. Dermatol. 1986; 15: 464–73.
18. Lane AT, Huff C, Zone JJ, Weston WL. Class-specific antibodies to gluten in dermatitis herpetiformis. J. Invest. Dennatol. 1983; 80: 402–5.
19. Moesa A, Djuanda A. Diet bebas gluten pada penderita dermatitis herpetiformis. MDVI 1983; 26: 6-10.
20. Callen JP, Weston WF, Chanda J. Dermatitis herpetiformis and thyrotoxicosis. Int. J. Dennatol. 1979; 18: 219–21.
21. Reunala T, Helm H, Pastemack A, Linder E, Kalimo K. Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. J. Am. Acad. Dermatol 1983; 9: 219-23.
22. Tanita Y, Masu S, Kato T, Tagami H. Linear IgA bullous dermatosis clinically simulating pemphigus vulgaris. Arch. Dermatol 1986; 122: 246-8.
23. Fry L. Dermatitis herpetiformis. In: Maddin Current Dermatologic Therapy. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1982 pp. 119–121.
24. Ingber A, Feurman EJ. Pemphigus with characteristics of dermatitis herpetiformis : a long-term follow up of five patients. Int. J. Dermatol 1986; 25: 575–9



Friends are more troublesome than enemies