

## Bullous Pemphigoid in a Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Report

### Pemfigoid Bulosa pada Seorang Wanita dengan Diabetes Melitus Tipe 2: Laporan Kasus

Oliver P. Taniowas, Tara S. Kairupan, Marlyn G. Kapantow, Aryani Adji

Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado-Indonesia

Email: pauloiiiversvmd@gmail.com

Received: February 18, 2022; Accepted: March 18, 2022; Published on line: March 22, 2022

**Abstract:** Bullous Pemphigoid (BP) is an autoimmune disease with subepidermal blisters that are generally minimally itchy to non-itchy. It usually occurs in old age, but sometimes in children and young adults. Clinical presentation shows large, tense-walled blisters on normal or erythematous skin, mostly at the folds, lower abdomen, thighs, but they can appear anywhere. Therapy of BP is aimed to treat skin and mucous lesions as soon as possible and to reduce itchiness, therefore, the quality of life will be improved. The first line therapy is oral and topical corticosteroids, with an initial dose of prednisone 0,75-1mg/kg/day or less. Prednisone tapering should be carried out in accordance with the clinical response and side effects. We reported a 47-year-old female, complained blisters on chest, abdomen, both arms and legs simultaneously. History of uncontrolled diabetes mellitus was present. Skin biopsy revealed subepidermal bullae associated with infiltraton of inflammatory cells, and Nikolsky sign and Asboe-Hansen sign showed negative results. Based on the results, the patient was diagnosed as BP. Prednisone was given 40mg/day with weekly tapering. After two weeks of prednison therapy, the lesions showed great improvement. After six weeks of therapy, the blister formation stopped, and a gradual tapering-off of the corticosteroid dose was recommended according to clinical responses until three months of therapy. The blisters reduced without any side effects. In this case, prednisone showed good result, and complete resolution occurred after six weeks of therapy.

**Keyword:** bullous pemphigoid; diabetes mellitus; prednisone

**Abstrak:** Pemfigoid Bulosa (PB) merupakan penyakit autoimun dengan lepuh subepidermal yang umumnya gatal minimal hingga tidak gatal, lebih sering terjadi pada usia tua, kadang pada anak dan dewasa. Gambaran klinis berupa lepuh besar, dinding tegang di atas kulit normal atau dasar eritematososa. Biasanya ditemukan di lipatan, perut, paha, tetapi bisa muncul di mana saja. Terapi PB bertujuan untuk menyembuhkan lesi kulit dan mukosa dengan cepat dan mengurangi rasa gatal untuk meningkatkan kualitas hidup. Penggunaan kortikosteroid oral dan topikal merupakan lini pertama, dengan dosis awal prednison 0,75-1mg/kg/hari atau kurang. *Tapering* prednison harus dilakukan sesuai dengan respon klinis dan efek samping. Kami melaporkan kasus seorang wanita, 47 tahun, dengan keluhan lepuh-lepuh di dada, perut, kedua lengan dan kaki muncul bersamaan dengan riwayat diabetes melitus tidak terkontrol. Biopsi kulit dilakukan dengan hasil bula subepidermal disertai infiltrasi sel inflamasi. *Nikolsky sign* dan *Asboe-Hansen sign* memberikan hasil negatif. Pasien didiagnosis sebagai PB dan diberikan prednison 40 mg per hari dengan *tapering* per minggu. Setelah dua minggu terapi prednison, lesi menunjukkan banyak perbaikan. Setelah enam minggu terapi, pembentukan lepuh terhenti, dan dilakukan pengurangan dosis prednison secara bertahap sesuai respons klinis sampai tiga bulan terapi. Lepuh berkurang tanpa efek samping. Pada kasus ini, prednison memberikan hasil yang memuaskan, dan resolusi lengkap tercapai setelah enam minggu terapi.

**Kata kunci:** pemfigoid bulosa; diabetes mellitus; prednison

## PENDAHULUAN

Pemfigoid bulosa (PB) merupakan penyakit lepuh autoimun subepidermal yang biasanya terjadi pada usia tua, namun kadang ditemukan juga pada usia lebih muda.<sup>1</sup> Mengenai pathogenesis penyakit ini belum sepenuhnya diketahui, tetapi diduga beberapa faktor dapat menjadi penyebab seperti obat-obatan, trauma fisik, penyakit kulit, dan penyakit sistemik (diabetes melitus). Kortikosteroid merupakan obat pilihan utama, dimana sebagian besar penyakit dapat dikendalikan dengan dosis kecil prednison dan obat immunosupresif. Karena itu, penggunaan kortikosteroid, baik secara oral maupun topikal, merupakan lini pertama, dengan dosis awal prednison 0,75-1mg/kg/hari atau kurang. Pengurangan dosis 5 mg per minggu hingga 30 mg direkomendasikan. *Tapering* harus dilakukan sesuai dengan respon klinis dan efek samping.<sup>2</sup>

Pemfigoid bulosa pada penyandang diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu tantangan tersendiri karena prednison yang merupakan obat lini pertama PB berefek meningkatkan kadar gula darah sehingga memerlukan penatalaksanaan yang cermat, baik untuk DMT2 maupun PB. Berdasarkan hal ini maka kami mengangkat suatu kasus PB dengan DMT2 yang diberikan terapi prednison.

## LAPORAN KASUS

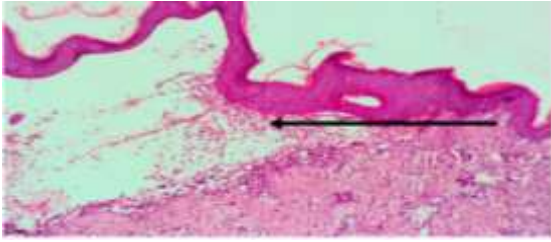
Seorang wanita berusia 47 tahun datang ke Poliklinik Dermatovenereologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan keluhan berupa lepuh-lepuh pada dada, perut, serta kedua lengan dan kaki yang timbul

bersamaan. Pemeriksaan fisik menunjukkan bula multipel, dinding tegang pada dada, abdomen, kedua tangan, dan kaki (Gambar 1). Beberapa bula sudah pecah membentuk erosi, ekskoriiasi, dan berdinding kendur. Rasa gatal disangkal. Pasien baru pertama kali mengalami kondisi seperti ini. Riwayat atopi seperti asma, dermatitis, dan rinitis alergi disangkal. Riwayat DMT2 yang tidak terkontrol, dan pernah dirawat di Bagian Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dengan ulkus kruris akibat DMT2. Riwayat penyakit jantung, hipertensi, asam urat, dan kolesterol disangkal. Riwayat konsumsi obat pada saat dirawat di Bagian Bedah ialah: ceftriaxone, klindamisin, ranitidin, levemir, novorapid, meloxicam, asam mefenamat, ketorolac, cefixime, omeprazole, dan domperidone. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan: peningkatan kadar gula darah *post-prandial* 215mg/dl, peningkatan SGOT 34 U/L, SGPT 68 U/L dan peningkatan enzim HbA1c 8,7%. Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya berada dalam batas normal. Biopsi kulit dilakukan dan menunjukkan hasil bula subepidermal dengan infiltrat sel inflamasi (Gambar 2). *Nikolsky sign* dan *Asboe-Hansen sign* pada kasus ini memberikan hasil negatif.

Pasien didiagnosis dengan BP dan diberikan terapi prednison 40 mg/hari lalu diturunkan 5 mg tiap minggu. Selain itu diberikan cefadroxil 500 mg untuk mengurangi infeksi sekunder, krim asam fusidat pada luka, betametason krim dan emolien untuk lesi hiperpigmentasi pasca inflamasi, anti-histamin cetirizine untuk keluhan gatal yang timbul setelah lepuh mulai berkurang.



**Gambar 1.** Sebelum pemberian prednison



**Gambar 2.** Hasil biopsi menunjukkan adanya bula subepidermal dengan infiltrasi sel radang

Hasil memuaskan ditunjukkan setelah dua minggu terapi prednison, dan pembentukan lepuh terhenti setelah enam minggu terapi. Pemberian terapi prednison dilanjutkan sampai tiga bulan, bercak hiperpigmentasi telah tampak memudar (Gambar 3). Pasien mendapat terapi insulin oleh Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan disarankan agar kontrol teratur untuk penyakit DMT2.



**Gambar 3.** Setelah tiga bulan pemberian prednison, bercak hiperpigmentasi tampak memudar.

## BAHASAN

Pemfigoid bulosa merupakan penyakit lepuh autoimun yang umum terjadi, biasanya muncul pada usia tua, dengan insiden tujuh per satu juta kasus tiap tahun, tanpa perbedaan etnis, ras, atau jenis kelamin. Manifestasi PB berupa lepuhan besar, dinding tegang yang timbul pada dasar kulit normal atau eritematosa atau urtikaria. Umumnya terletak simetris dan terutama tersebar di lipatan, lengan, kaki, dan tubuh bagian bawah seperti perut.<sup>3</sup>

Bula berisi cairan serosa tetapi dapat juga cairan hemoragik. *Nikolsky sign* dan *Asboe-Hansen sign* pada kasus ini negatif. Erosi dari lepuh yang pecah biasanya sembuh secara spontan tanpa jaringan parut, meskipun dapat timbul milia dan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Pruritus biasanya sering tetapi mungkin minimal pada beberapa pasien.<sup>2,4</sup> Munculnya bula diawali oleh reaksi autoantibodi, terutama BP180 yang patogenik. Autoantibodi memicu selu-

ruh reaksi inflamasi yang mengarah pada kerusakan jaringan dan pembentukan lepuh atau bula subepidermal.<sup>5,6</sup> Biopsi kulit dilakukan dan menunjukkan hasil bula subepidermal dan infiltrat sel-sel inflamasi seperti eosinofil, neutrofil, limfosit, monosit, dan makrofag.<sup>2,7</sup> Diagnosis banding dengan pemfigus vulgaris dapat disingkirkan karena tidak ditemukan *Nikolsky sign*.<sup>1,7</sup>

Hubungan antara PB dan DMT2 belum diketahui secara jelas namun beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan DM dengan PB, yaitu terdapat peningkatan risiko terjadinya PB pada pasien DMT2. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya proses glikosilasi non-enzimatik pada struktur protein dermal yang menyebabkan munculnya suatu epitop baru dengan potensi untuk membentuk autoantibodi.<sup>8</sup> Pada PB, antibodi tersebut memicu aktivitas inflamasi. Telah diketahui bahwa penyandang DMT2 sangat mudah terinfeksi karena tingginya kadar gula dalam darah, sehingga kerusakan

pada struktur kulit lebih mudah terjadi.<sup>9</sup>

Benzaquen et al<sup>10</sup> juga melaporkan bahwa pasien PB dengan riwayat DMT2 yang mendapat terapi kombinasi obat golongan *dipeptidyl-peptidase-4-inhibitors* (DPP4i) dan metformin menunjukkan peningkatan risiko terjadinya PB. Patogenesis peningkatan risiko terbentuknya PB yang diakibatkan penggunaan DPP4i diduga melalui mekanisme aktivasi jalur *caspase-1* yang distimulasi oleh inhibisi DPP-8 dan DPP-9 dari DPP4i. Protein *caspase* ini ditemukan pada pasien PB dan berhubungan erat dengan aktivitas penyakit PB. Penelitian oleh Huang et al<sup>11</sup> berdasarkan FDA *Adverse Event Reporting System* memaparkan bahwa terdapat hubungan antara obat diabetes terutama DPPi dan PB. Terdapat sinyal kuat antara PB dan DPP-4i terutama alogliptin, disusul oleh meglitinid, non-sulfonilurea, alpha glikosidase inhibitor, dan sulfonilurea.

Faktor pemicu yang jelas untuk terjadinya PB tidak diketahui. Beberapa laporan menyebutkan tentang presipitasi PB oleh sinar ultraviolet (UV), baik UVB atau PUVA, vaksin, dan infeksi virus, serta kasus transplantasi. Pemfigoid bulosa juga telah dilaporkan terkait dengan penyakit autoimun lainnya yaitu DM, anemia pernisiiosa, penyakit kulit inflamasi kronis seperti liken planus dan psoriasis, kelainan neurologik, dan berbagai keganasan.<sup>12</sup> Obat-obatan yang dikemukakan sebagai penyebab PB termasuk *non steroid antiinflammatory drug* (NSAID) seperti ibuprofen, antibiotik sistemik (penisilin),<sup>12</sup> furosemid, *sulphasalazine*, kaptopril, obat antipsikotik, dan antagonis aldosteron.<sup>6</sup>

Efek imunomodulator kortikosteroid mempercepat penekanan pembentukan lepuh. Setelah pembentukan lepuh berhenti atau terjadi fase konsolidasi, dan dianjurkan untuk mengurangi dosis secara bertahap. Respon klinis pada pasien ini baik. Dalam waktu dua minggu pasien mengalami perbaikan klinis dan bula hilang setelah enam minggu terapi tanpa efek samping.<sup>1</sup> Faktor risiko kekambuhan dapat terjadi pada tahun pertama setelah penghentian terapi. Namun, modalitas setelah penghentian terapi dan faktor prediktif rekurensi sejauh ini belum diteliti secara prospektif, terutama pada

pasien dengan riwayat DMT2 yang tidak terkontrol.<sup>6</sup>

## SIMPULAN

Prednison/kortikosteroid tetap menjadi terapi utama untuk BP, bahkan pada riwayat DMT2 tidak terkontrol. Lepuh berkurang dalam waktu dua minggu dan resolusi lengkap setelah enam minggu namun, rekurensi masih mungkin terjadi setelah satu tahun penghentian terapi.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4):477-81.
2. Culton DA, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis DJ, McMichael AJ, Oringger J, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (9th ed). New York: McGraw-Hill Companies; 2019. p. 944-52.
3. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):58-62.
4. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hoffman SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008;128(3):415-26.
5. Schmidt E, Groves R. Immunobullous disease. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology* (8th ed). New York: John Wiley & Sons; 2016.
6. Sanjaya I, Artana P, Hari ED. Bullous pemphigoid in 65 years old female: a case report. *Bali Dermatology and Venereology Journal*. 2018;1(2):20-2. Doi: 10.15562/bdv.v1i2.7
7. Porro AM, Caetano L de Vasconcelos, Maehara L de Sena N, dos Santos Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus

- and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):96-106.
8. Geller S, Kremer N, Zaeli T, Sprecher E. Bullous pemphigoid and diabetes mellitus: Are we missing the larger picture? *JAAD Online*. 2018;79(2):e27. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.080>
  9. Simanjuntak D, Nababan K, Sibarani J. Manifestasi penyakit kulit pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Dr. Pirngadi Medan. *Nommensen Journal of Medicine*. 2021;6(2):65-7. Available from: <https://jurnal.uhn.ac.id/index.php/medicine/article/view/242>.
  10. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid. Retrospective multicenter case-control study in France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1090-6.
  11. Huang L, Liu Y, Li H, Huang W, Geng R, Tang Z, et al. Bullous pemphigoid and diabetes medication: a disproportionality analysis based on the FDA adverse event reporting system. *Int J Med Sci*. 2021;18(9):1946-52. Doi:10.7150/ijms.55421
  12. Brahmanti H, Wilanti NW, Retnani DP, Rahaju AS. Laporan kasus terapi dapson pada pemfigoid bulosa. *Media Dermatovenereologica Indonesiana*. 2019;46(3):136-40.