

## Gambaran *Dermal-Epidermal Junction* Pada *Bullous Pemphigoid* Dan *Epidermolysis Bullosa Acquisita*

Caroline Budiman<sup>1</sup>, Mutia Devi<sup>1</sup>, HM Athuf Thaha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr.Moh.Hoesin Palembang

### ABSTRACT

*Epidermis and dermis of the skin attach each other because of the role of a structure which is called dermal-epidermal junction. The dermal-epidermal junction can be divided into three distinct zones named hemidesmosome-keratin intermediate filament complex, basement membrane, and anchoring fibril. Each part of the distinct zone has significant components for the integrity of the skin. Bullous pemphigoid is an autoimmune disorder caused by autoantibody against a 180-kDa molecule now called Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2) or type XVII collagen within basement membrane. To date, the pathophysiology and the components of dermal-epidermal junction that induce the blister formation remain unclear. Epidermolysis bullosa acquisita is an autoimmune disease with sub-epidermal blistering associated with autoimmunity to the collagen within anchoring fibrils. The pathophysiology and etiology—again—remain unknown.*

**Keywords:** *dermal-epidermal junction, bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita*

### ABSTRAK

Lapisan epidermis dan dermis kulit saling merekat karena peran suatu struktur yang dinamakan dermal-epidermal junction. Dermal-epidermal junction dapat dibagi menjadi tiga bagian yang berbeda yaitu hemidesmosome-keratin intermediate filament complex, basement membrane, dan anchoring fibril. Setiap bagian memiliki komponen penting dalam menjaga integritas kulit. Bullous pemphigoid merupakan penyakit autoimun yang disebabkan autoantibodi terhadap molekul dengan berat 180 kDa yang sekarang dinamakan Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2) atau kolagen tipe XVII pada basement membrane. Sampai saat ini, patofisiologi dan komponen dermal-epidermal junction yang berperan dalam pembentukan bula masih belum jelas. Epidermolysis bullosa acquisita merupakan penyakit autoimun dengan bula sub-epidermal yang berhubungan dengan autoimunitas terhadap kolagen pada *anchoring fibril*. Patofisiologi dan etiologinya masih belum diketahui.

**Kata kunci:** *dermal-epidermal junction, bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita*

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2017;6(3):85-96

### Pendahuluan

Kulit terdiri atas tiga bagian utama yaitu epidermis, dermis, dan subkutis yang saling berinteraksi.<sup>1,2</sup> Lapisan epidermis dan dermis saling bertautan satu sama lain karena peran suatu struktur yang dinamakan *dermal-epidermal junction*. Adanya kelainan pada *dermal-epidermal junction* dapat mencetuskan berbagai kelainan dalam bidang dermatologi.<sup>2</sup> *Bullous pemphigoid* merupakan penyakit autoimun berbula kronik yang pertama kali dideskripsikan oleh Walter Lever pada tahun 1953.<sup>3,4</sup>

Sampai saat ini, patofisiologi dan autoantibodi yang terlibat dalam penyakit ini belum sepenuhnya diketahui.<sup>2</sup> Penelitian terkini menunjukkan peran penting autoantibodi terhadap *Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2)* pada *basement membrane*.<sup>2,3,5</sup> *Epidermolysis bullosa acquisita* merupakan penyakit bula sub-epidermal kronik yang berhubungan dengan autoimun terhadap kolagen tipe VII sebagai penyusun *anchoring fibril*. Meskipun etiologi pasti *epidermolysis bullosa acquisita* belum diketahui, sebagian besar bukti menunjukkan peran autoimun dalam penyakit ini.<sup>2,6</sup>

Makalah ini akan membahas gambaran *dermal-epidermal junction* pada *bullous pemphigoid* dan *epidermolysis bullosa acquisita*

---

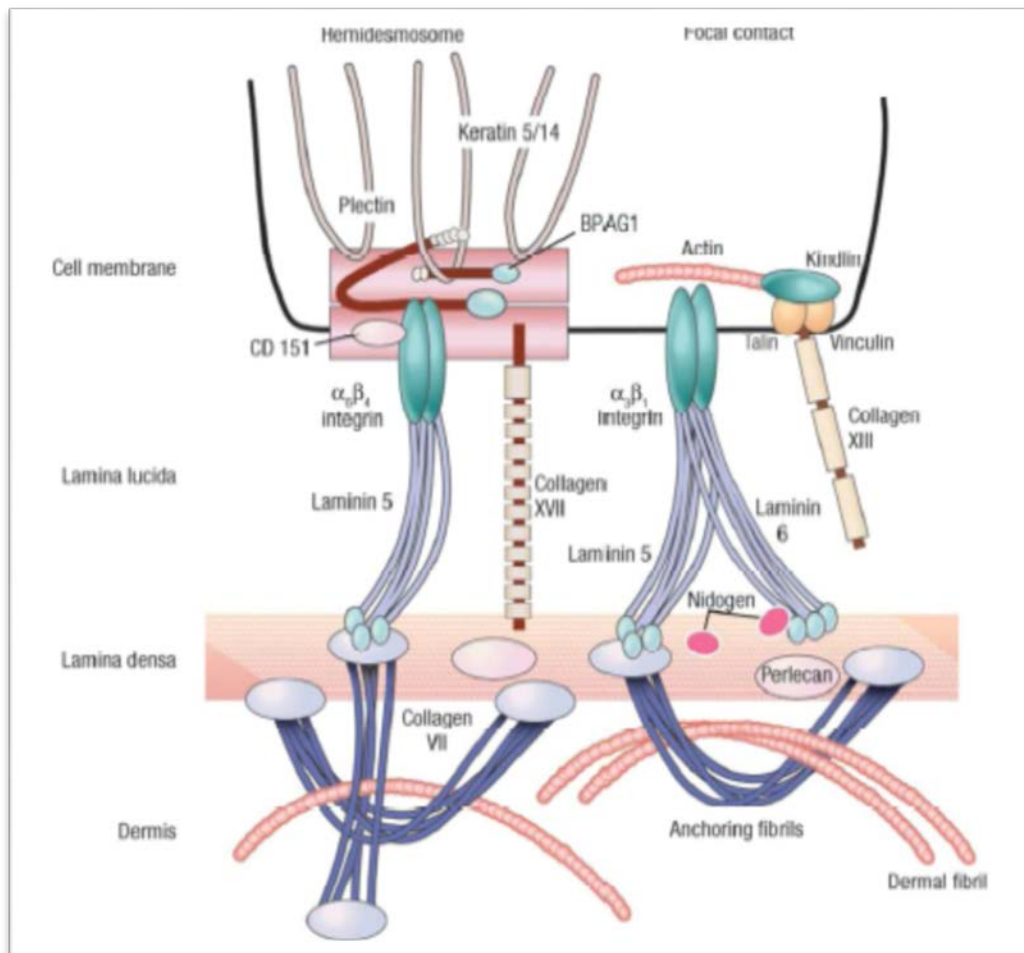
#### Corresponding Author:

Caroline Budiman (✉)  
Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: prof\_karokaro@yahoo.co.id

**Dermal-Epidermal Junction**

*Dermal-epidermal junction* berperan sebagai “perekat” antara lapisan dermis dan lapisan

epidermis pada kulit.<sup>7</sup> Secara umum, *dermal-epidermal junction* terbagi menjadi tiga bagian yaitu *hemidesmosome-keratin intermediate filament complex*, *basement membrane*, dan *anchoring fibril* (Gambar 1).



Gambar 1. *Dermal-epidermal junction* dilihat dengan mikroskop *immunofluorescence*<sup>8</sup> dan struktur skematik *dermal-epidermal junction*.<sup>2</sup>

***Hemidesmosome-keratin intermediate filament complex***

*Hemidesmosome* merupakan jembatan antara keratin cytoskeleton dan basement membrane. *Hemidesmosome* terdiri atas tiga plaque yaitu *inner plaque*, *outer plaque*, dan *sub-basal plaque*. *Inner plaque* berhubungan langsung dengan *keratin intermediate filament*. *Inner plaque* terdiri atas *plectin* dan *Bullous Pemphigoid Antigen 1 (BPAG1)*. *Outer plaque* terdiri atas integrin dan CD151. *Sub-basal plaque* terletak di bawah *outer plaque*.<sup>9</sup>

*Inner plaque*

*Plectin*

*Carboxy terminus plectin* berikatan dengan *keratin intermediate filament* sedangkan *amino terminus plectin* berikatan dengan integrin subunit  $\beta_4$ , *Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2)*, dan *actin*.<sup>10</sup>

*Bullous Pemphigoid Antigen 1 (BPAG1)* Rantai polipeptida dengan berat molekul 230 kDa, yang disebut juga *Bullous Pemphigoid Antigen 1 (BPAG1)*, merupakan komponen utama pada *inner plaque hemidesmosome*.<sup>2</sup> Periodisitas teratur residu asam amino pada *globular carboxy terminus BPAG1* mendukung interaksi *BPAG1* dengan *keratin intermediate filament*. *Amino terminus BPAG1* berhubungan dengan *domain BPAG2* dan integrin subunit  $\beta_4$ .<sup>10</sup> Pada tikus percobaan, delesi pada *BPAG1*

menyebabkan epidermolisis bulosa simpleks tetapi sampai saat ini tidak ditemukan mutasi *BPAG1* pada manusia.<sup>2</sup>

*Outer plaque*

**Integrin**

Integrin merupakan reseptor transmembran heterodimer yang mendukung interaksi protein pada *dermal-epidermal junction*.<sup>10</sup> Semua integrin merupakan  $\alpha\beta$ -heterodimer. Sampai saat ini telah ditemukan 18 jenis rantai  $\alpha$  dan 8 jenis rantai  $\beta$ .<sup>11</sup>

**CD151**

Pada kulit, CD151 berkodistribusi dengan integrin  $\alpha6\beta4$ . CD151 diperkirakan merupakan komponen *pre-hemidesmosome* yang perubahannya menjadi komponen *hemidesmosome* diatur oleh integrin  $\alpha6\beta4$ . CD151 diperkirakan berperan sebagai pengatur komponen *hemidesmosome* yang berbeda.<sup>10</sup>

**Basement membrane**

*Basement membrane* terdiri atas glikoprotein kolagen, non-kolagen, dan *proteoglycan*. Hidroksiprolin dan hidroksilisin ditemukan pada hampir seluruh kolagen. Hal ini menunjukkan kolagen menyusun 40% sampai 65% struktur protein pada *basement membrane*.<sup>2</sup> Selain itu, data *immunofluorescence* juga menunjukkan laminin terdapat pada sebagian besar *basement membrane* di dalam tubuh.<sup>12</sup> Seluruh *basement membrane* terdiri atas kolagen tipe IV sebagai kolagen penyusun utama, laminin, nidogen, dan *heparan sulfate proteoglycan* jenis *perlecan* yang tidak tergantung jenis organ.<sup>2</sup>

Fungsi *basement membrane* sangat bervariasi yaitu menyokong diferensiasi sel, mempertahankan struktur jaringan selama *remodeling* dan *repair*, sebagai dinding permeabilitas selektif atau sebagai perekat

seperti pada *dermal-epidermal junction*. *Basement membrane* juga berfungsi sebagai cetakan pembentukan jaringan setelah trauma. Kerusakan pada *basement membrane* menghasilkan jaringan parut dan hilangnya fungsi jaringan tersebut.<sup>2</sup>

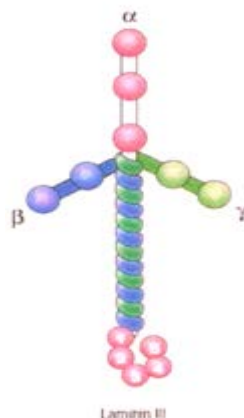
Komposisi *heparan sulfate proteoglycan* pada *basement membrane* berfungsi sebagai permeabilitas selektif, misalnya pada ginjal dan sawar darah otak. *Basement membrane* juga berfungsi sebagai *barrier* antara sel epitel dan matriks ekstraseluler. *Barrier* ini berfungsi dalam mempelajari tumor. Sel tumor jinak jarang melewati *basement membrane*. Sebaliknya, sel tumor ganas menembus *basement membrane*, menghancurkan strukturnya, dan bermigrasi. Laminin dan integrin memediasi sel tumor ganas ini. Sel tumor mengeluarkan enzim metaloprotease dan menghancurkan *basement membrane*. Batas yang tidak tegas pada *basement membrane* saat biopsi merupakan indikator tumor ganas.<sup>2</sup>

*Basement membrane* pada kulit terdiri atas dua bagian besar yaitu lamina lusida dan lamina densa.<sup>2</sup> Lamina lusida merupakan struktur terlemah dalam *dermal-epidermal junction*, tetapi terdapat komponen penting pada lamina lusida.<sup>13</sup> Lamina lusida mengandung *anchoring filament*, terdiri atas laminin-5 (laminin 332) dan kolagen tipe XVII, dan kolagen tipe XIII. Lamina densa terdiri atas laminin-1, laminin-6, laminin-10, kolagen tipe IV, nidogen, *heparan sulfate proteoglycan*, dan fibulin yang berfungsi sebagai *intermolecular bridges*.<sup>2</sup>

Lamina lusida

Laminin-5 (laminin 332)

Laminin merupakan protein non-kolagen utama pada *basement membrane* yang disusun oleh glikoprotein dengan berat molekul bervariasi.<sup>12</sup> Laminin memiliki tiga jenis rantai subunit yang dideskripsikan sebagai rantai  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  [Gambar 2].<sup>2</sup>



Gambar 2. Struktur laminin<sup>2</sup>

Laminin-5 (dikenal juga dengan nama *kalinin*, *epiligrin*, *ladsin*, atau *nicein*) mengalami proteolisis setelah disekresikan.<sup>14</sup> Awalnya, prekursor subunit  $\alpha 3$  pada laminin-5 memiliki berat molekul 200 kDa, tetapi berat molekul subunit  $\alpha 3$  tersebut menjadi 165 kDa setelah disekresikan.<sup>10,14</sup> Seperti subunit  $\alpha 3$ , subunit  $\gamma 2$  juga memiliki dua bentuk molekul yaitu subunit  $\gamma 2$  dengan berat molekul 155 kDa dan subunit  $\gamma 2$  dengan berat molekul 105 kDa.<sup>10</sup>

Subunit  $\beta 3$  memiliki berat molekul 140 kDa dan tidak mengalami perubahan lebih lanjut saat disekresikan. Laminin-5 pada jaringan diperkirakan berbentuk heterotrimer dengan ikatan disulfida yang terdiri atas subunit dengan berat molekul 165, 140, dan 105 kDa.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan laminin-5 berperan dalam perekatan keratinosit dengan *basement membrane*. Pada kulit manusia, laminin-5 terletak diantara lamina lusida dan lamina densa. Laminin-5 membentuk hubungan yang terstruktur dengan *hemidesmosome-keratin intermediate filament complex*, lamina densa, dan *anchoring fibril*.<sup>10</sup>

Proses pemotongan subunit laminin berperan dalam struktur organisasi laminin. Kurangnya domain laminin-5 pada subunit  $\gamma 2$  berperan penting dalam ikatan laminin dan nidogen. Nidogen sendiri berperan dalam terbentuknya ikatan laminin-kolagen tipe IV, *perlecan*, dan fibulin.<sup>10</sup>

#### Kolagen tipe XVII

Kolagen tipe XVII disebut juga sebagai *Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2)* yang berinteraksi dengan *hemidesmosome*. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron menunjukkan *rod domain BPAG2* masuk ke dalam lamina densa dan *carboxy terminus BPAG2* membentuk *loop* kembali dari lamina densa menembus lamina lusida.<sup>10</sup>

#### Kolagen tipe XIII

Fungsi kolagen tipe XIII belum diketahui, tetapi penelitian menunjukkan kolagen tipe XIII ditemukan dalam jumlah sedikit pada semua jaringan ikat. Sama seperti kolagen lainnya, kolagen tipe XIII merupakan sebuah trimer.<sup>15</sup>

#### Lamina densa

##### Laminin-1 (laminin 111)

Laminin-1 berhasil diisolasi pertama kali dari tikus percobaan yang menderita tumor *Engelbreth-Holm-Swarm (EHS)*.<sup>10,16</sup> Oleh karena itu, laminin-1 sering dinamakan laminin *EHS* atau laminin klasik. Laminin-1 memiliki berat molekul 800 kDa dan terdiri atas subunit  $\alpha 1$  (400 kDa),  $\beta 1$  (220 kDa), dan  $\gamma 1$  (210 kDa).<sup>10</sup>

Berbagai fungsi biologik yang berbeda diperankan oleh laminin-1 melalui interaksi dengan reseptor integrin. Laminin-1 berperan dalam adhesi, diferensiasi, migrasi, dan morfogenesis sel. Kompleks laminin-nidogen dapat berinteraksi dengan *heparan sulfate proteoglycan*. Adanya ion  $Ca^{2+}$  pada percobaan in vitro menunjukkan bahwa laminin-1 dapat berkelompok membentuk suatu jaringan. Hal ini menunjukkan struktur jaringan bebas yang dibentuk laminin-1 dan kolagen tipe IV terdapat pada *basement membrane* dan dihubungkan oleh molekul yang lebih kecil seperti nidogen.<sup>10</sup>

##### Laminin-6 (laminin 311)

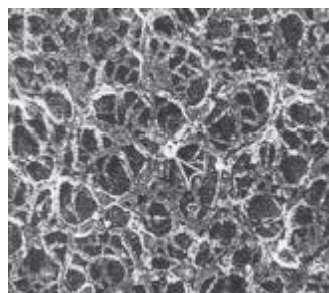
Keberadaan laminin-6 ( $\alpha 3\beta 1\gamma 1$ ) pada kulit manusia diiringi dengan keberadaan laminin-5. Laminin-6 diproduksi oleh keratinosit, sel epitel, dan dijumpai juga pada cairan amnion. Beberapa penelitian menunjukkan laminin-5 dan laminin-6 bergabung melalui ikatan disulfida dan dihubungkan dengan kolagen tipe IV pada lamina densa melalui nidogen yang terikat pada subunit  $\gamma 1$  dari laminin-6.<sup>10</sup>

##### Laminin-10 (laminin 511)

Laminin-10 ( $\alpha 5\beta 1\gamma 1$ ) terdistribusi dalam jumlah yang besar pada *basement membrane*. Berat molekul laminin-10 adalah 450 kDa, sementara berat molekul laminin-10 yang ditemukan pada penelitian adalah 380 kDa, 220 kDa, dan 210 kDa. Hal ini menunjukkan laminin-10 dengan berat molekul 450 kDa mungkin merupakan prekursor laminin-10.<sup>10</sup>

#### Kolagen tipe IV

Kolagen tipe IV merupakan makromolekul yang hanya terdapat pada *basement membrane*.<sup>10</sup> Seperti kolagen lainnya, kolagen tipe IV terdiri atas tiga rantai  $\alpha$ . Agregasi kolagen tipe IV menjadi jaringan terjadi diantara *N-terminal triple helical segment* dan *C-terminal globule*. Pada struktur *basement membrane*, kolagen tipe IV tampak seperti “konfigurasi jala” yang menyokong lapisan epidermis secara keseluruhan.<sup>16</sup>



Gambar 3. Konfigurasi jala kolagen tipe IV<sup>2</sup>

### Nidogen

Nidogen, yang disebut juga *entactin*, merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul 150 kDa yang terdapat pada lamina densa. Nidogen memiliki afinitas yang tinggi terhadap laminin dan diperkirakan berperan dalam menjaga kestabilan susunan makromolekul pada lamina densa.<sup>10</sup>

Bentuk lain nidogen, yaitu nidogen 2 telah berhasil diidentifikasi. Nidogen 2 memiliki

struktur yang mirip dengan nidogen 1. Nidogen 2 berperan dalam interaksi fibulin, *heparan sulfate proteoglycan*, kolagen tipe I, dan kolagen tipe IV. Sampai saat ini, belum ada penyakit autoimun berupa bula yang berhubungan dengan nidogen. Hal menarik lainnya, pada tikus yang tidak mengekspresikan nidogen 1, tidak ditemukan kelainan pada *basement membrane* maupun pertumbuhannya.<sup>10</sup>

### Heparan sulfate proteoglycan

*Heparan sulfate proteoglycan* terdapat dalam jumlah besar di *basement membrane*. Tiga jenis *proteoglycan* telah berhasil diidentifikasi pada *basement membrane* yaitu *perlecan*, *agrin*, dan

*bamacan*. Kata *perlecan* berasal dari kata "pearl" yang menunjukkan bahwa *perlecan* tampak seperti mutiara. Tikus yang tidak memiliki *perlecan* menunjukkan kematian pada tingkat embrio.

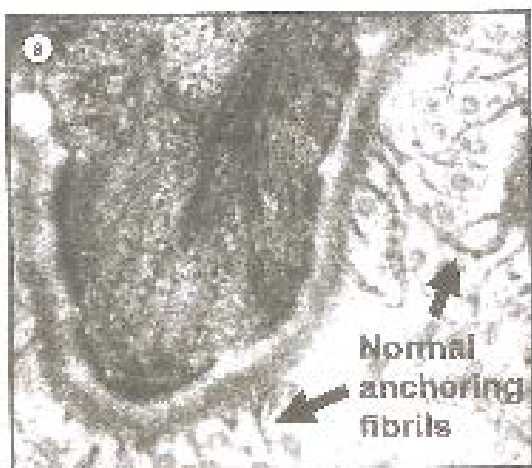
*Agrin* merupakan *heparan sulfate proteoglycan* utama pada *neuromuscular junction* dan *basement membrane* pada tubulus renalis.<sup>2</sup>

### Fibulin

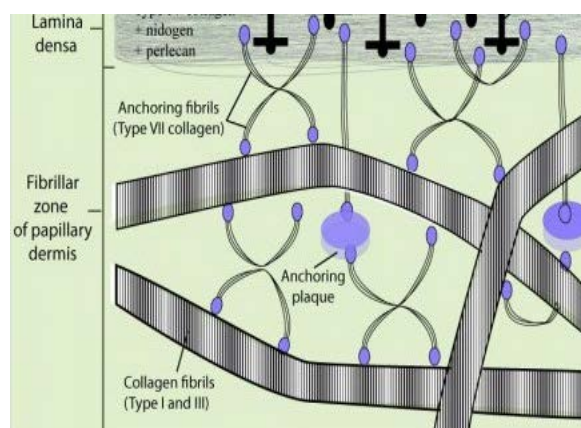
Fibulin merupakan sejenis protein yang berfungsi sebagai jembatan penstabil molekul-molekul yang terdapat pada *basement membrane*. Sampai saat ini, telah diidentifikasi enam jenis fibulin yang fungsi dan kelainannya belum diketahui dengan jelas.<sup>2</sup>

### Anchoring fibril

Penelitian menunjukkan *anchoring fibril* merupakan ikatan terkuat pada *dermal-epidermal junction*, disusul oleh *hemidesmosome*.<sup>13</sup> Kolagen tipe VII merupakan komponen utama penyusun *anchoring fibril*.<sup>2</sup> Lokasi *anchoring fibril* ditampilkan pada Gambar 4 dan posisi *anchoring fibril* secara skematik ditampilkan pada Gambar 5.



Gambar 4. *Anchoring fibril* normal<sup>8</sup>



Gambar 5. Posisi *anchoring fibril* pada *dermal-epidermal junction*<sup>9</sup>

Kolagen tipe VII terdiri atas tiga rantai  $\alpha$  identik yang masing-masing memiliki berat molekul 290 kDa.<sup>10</sup> Kolagen tipe VII disebut juga kolagen rantai panjang karena panjangnya 450 nm.<sup>2,10</sup> Domain yang lebih besar pada *amino terminus* disebut juga *NC1*, sedangkan domain yang lebih kecil disebut juga *NC2* terdapat pada *carboxy terminus*.<sup>10</sup>

Penelitian ultrastruktural menunjukkan domain *NC1* terikat lamina densa pada satu *terminus*, sisanya membentuk *loop* kembali ke lamina densa atau berhubungan dengan elemen padat elektron di bawah lamina densa yang dinamakan

*anchoring plaques*.<sup>2,10</sup> Beberapa penelitian menunjukkan *anchoring plaques* merupakan bagian lamina densa yang mengalami "drop out" akibat proses *remodelling basement membrane*. Pada tingkat molekuler, sub-domain spesifik pada domain *NC1* dari kolagen tipe VII menunjukkan afinitas terhadap kolagen tipe IV pada lamina densa dan *anchoring plaques*.<sup>10</sup>

Gen yang mengkode kolagen tipe 7, COL7A1, terletak pada lengan pendek kromosom 3. Beberapa hipotesis menyatakan mutasi COL7A1 mungkin berhubungan dengan penyakit bulosa herediter.<sup>10</sup>

### Gambaran Dermal-Epidermal Junction Pada Bullous Pemphigoid

Pada tahun 1953, Walter Lever mendeskripsikan *bullous pemphigoid* sebagai penyakit bula sub-epidermal.<sup>3,4</sup> Beberapa tahun kemudian, pemeriksaan dengan mikroskop imunoelektron menunjukkan antigen *bullous pemphigoid* terletak pada *hemidesmosome*. Autoantibodi mengikat *plaque hemidesmosome* dan komponen ekstraseluler *hemidesmosome*.<sup>2</sup>

Pemeriksaan terhadap antigen *bullous pemphigoid* pada tingkat molekuler menunjukkan adanya dua jenis autoantibodi yang berbeda. Sebagian besar pasien memiliki autoantibodi terhadap molekul dengan berat 230 kDa yang disebut sebagai *BPAG1*. Penelitian dengan menggunakan tikus menunjukkan fungsi *BPAG1* dalam menghubungkan *keratin intermediate filament* pada *hemidesmosome*. Tikus yang mengalami defek pada *BPAG1* menunjukkan kelaps jaringan *keratin intermediate filament* tanpa defek pada tautan dermal-epidermal. Hal ini menunjukkan autoantibodi *BPAG1* tidak bekerja dengan menghambat seluruh fungsi *BPAG1*. Hal menarik lainnya, *BPAG1* terdapat pada *plaque hemidesmosome*, belum dipahami sepenuhnya apakah autoantibodi terhadap

*BPAG1* dapat masuk ke dalam *plaque* tersebut.<sup>2</sup> Autoantibodi *BPAG1* mungkin berperan sekunder dan hal ini belum sepenuhnya diketahui.<sup>18</sup> Keterlibatan autoantibodi terhadap *BPAG1* dalam menyebabkan bula masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Sebagian penelitian menunjukkan setelah kerusakan *basement membrane*, mungkin ada keterlibatan autoantibodi ini. Autoantibodi lain yang ditemukan adalah autoantibodi terhadap molekul dengan berat 180 kDa yang disebut juga *BPAG2* atau kolagen tipe XVII.<sup>2</sup> *BPAG2* memiliki beberapa domain ekstraseluler. Autoantibodi terhadap *BPAG2* mungkin lebih berperan dalam pembentukan bula.<sup>17</sup> Autoantibodi dari sebagian besar pasien sangat reaktif terhadap domain *NC16a* dari *BPAG2*.<sup>2</sup>

Penelitian lain menunjukkan adanya autoantibodi terhadap integrin subunit  $\alpha 6$  dan laminin-5 pada pasien *bullous pemphigoid* yang mekanismenya belum diketahui.<sup>17</sup> Selain itu, penelitian dengan tujuan mengetahui apakah pada *bullous pemphigoid*—dimana terjadi pengurangan *BPAG2*—mengalami penurunan integrin  $\alpha 6\beta 4$ , menunjukkan kadar integrin  $\alpha 6\beta 4$  tidak menurun.<sup>18</sup>

### Patofisiologi terbentuknya bula pada bullous pemphigoid

Autoantibodi, terutama autoantibodi terhadap *BPAG2*, yang terdeteksi pada pasien *bullous pemphigoid* mungkin bersifat patologis. Imunoglobulin G (IgG) dari pasien *bullous pemphigoid* yang diinjeksikan ke dalam kornea kelinci berikatan dengan *basement membrane* dan menyebabkan bula. Penelitian *in vitro* dengan kulit manusia normal membuktikan IgG pada *bullous pemphigoid* dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik sehingga menyebabkan kemotaksis leukosit pada *basement membrane*, degranulasi sel mast dan pemisahan dermis dari epidermis. Hampir semua pasien dengan lesi *bullous pemphigoid* aktif mempunyai autoantibodi jenis IgG1 dan hampir semua pasien remisi mempunyai autoantibodi jenis IgG4 yang tidak dapat mengaktifkan komplemen.<sup>2</sup>

Percobaan pada hewan menunjukkan autoantibodi terhadap *BPAG2* dapat ditransfer secara pasif kepada anak tikus. Pada percobaan ini, digunakan autoantibodi terhadap epitop *BPAG2* tikus. Transfer pasif autoantibodi kelinci kepada tikus baru lahir menyebabkan bula yang secara histologis sangat mirip dengan bula pada *bullous pemphigoid*. Pada percobaan ini, neutrofil dan neutrofil elastase sangat penting dalam terbentuknya *anti-BPAG2*. Observasi lebih lanjut menunjukkan defisiensi sel mast, *matrix metalloproteinase-9*, dan gelatinase B menyebabkan tikus resisten

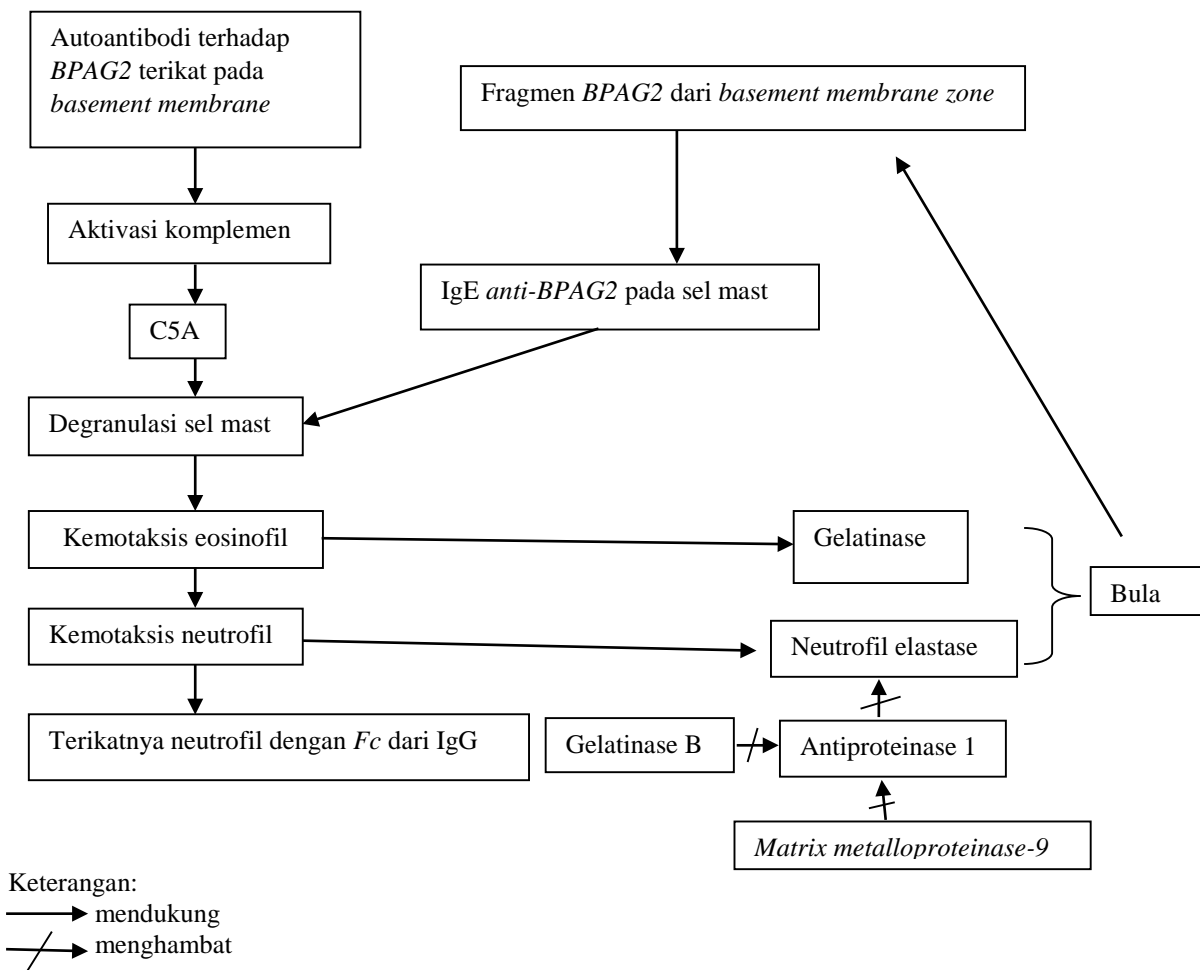
terhadap bula yang diinduksi *anti-BPAG2*. *Matrix metalloproteinase-9* dan gelatinase B diperkirakan mendegradasi antiproteinase 1 dan menurunkan daya hambat antiproteinase 1 terhadap neutrofil elastase.<sup>2</sup>

Autoantibodi IgE *anti-BPAG2* dapat berperan pada terbentuknya bula. Autoantibodi IgE tidak hanya berikatan dengan *basement membrane* tetapi juga melalui *Fc tail* berikatan dengan sel mast. Fragmen *BPAG2* yang terbentuk selama proses *remodeling basement membrane* atau degradasi protease pada *bullous pemphigoid* atau keduanya dapat terikat pada autoantibodi IgE sehingga menyebabkan degranulasi sel mast.<sup>2</sup> Autoantibodi IgE terhadap *BPAG2* terdeteksi pada 86% pasien *bullous pemphigoid* yang belum diobati. Iwata dkk. melaporkan autoantibodi IgE ini berhubungan dengan tingkat keparahan *bullous pemphigoid*.<sup>17</sup>

Rangkaian imunopatologi di atas konsisten dengan penjelasan patofisiologi pembentukan bula pada *bullous pemphigoid*.

Langkah awal terbentuk bula adalah terikatnya autoantibodi dengan antigen *bullous pemphigoid*. Fiksasi IgG pada *basement membrane* mengaktifkan kaskade komplemen jalur klasik. Komplemen yang teraktifasi menyebabkan kemotaksis leukosit dan degranulasi sel mast. IgE *anti-BPAG2* juga berkontribusi pada degranulasi sel mast. Hal ini menyebabkan kemotaksis eosinofil. Akhirnya, protease leukosit dan sel mast menyebabkan pemisahan dermis dari epidermis.<sup>2</sup>

Eosinofil, sel inflamasi yang dominan pada *pemphigoid bullosa*, menghasilkan gelatinase yang memotong domain ekstraseluler *BPAG2* yang mungkin berperan dalam terbentuknya bula. Pada tikus, neutrofil elastase penting dalam pembentukan bula. Komponen lain pada jalur terbentuknya bula masih banyak yang belum diketahui dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>2</sup> Patofisiologi terbentuknya bula pada *bullous pemphigoid* dapat dijelaskan secara sederhana melalui Gambar 6.



Gambar 6. Skema patofisiologi terbentuknya bula pada *bullous pemphigoid*<sup>2</sup>

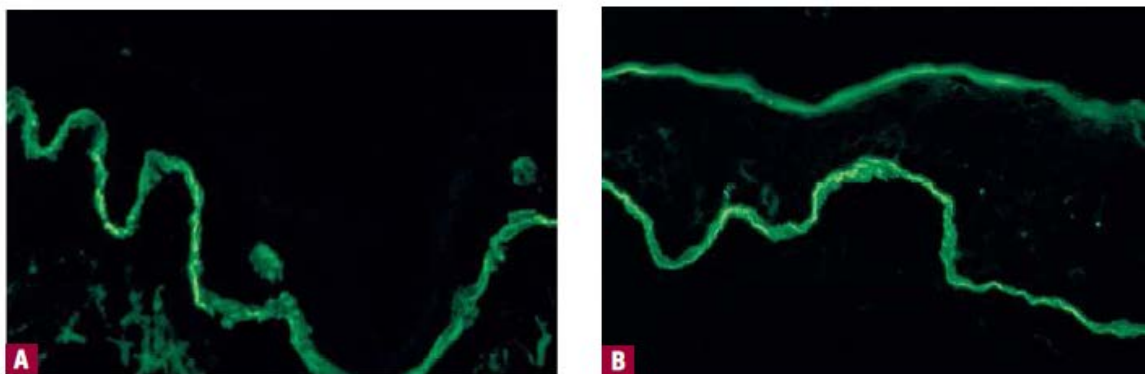
## Imunopatologi

Penelitian ultrastruktural menggunakan mikroskop elektron menunjukkan awal pembentukan bula terdapat pada lamina lusida. Selain itu, tidak tampak *anchoring filament* dan *hemidesmosome*.<sup>2</sup>

Pemeriksaan dengan *direct immunofluorescence* pada kulit dengan jarak 2 cm dari lesi menunjukkan imunoreaktan terdeposit dalam pola linear pada *basement membrane*.<sup>17</sup> C3 terdeteksi pada hampir semua pasien, kadang-kadang sebagai imunoreaktan tunggal. IgG juga terdeteksi pada sebagian besar pasien.<sup>2</sup>

Deposit IgG jarang terlihat tanpa kehadiran C3. Selain itu, kadang-kadang tampak deposit IgA, IgM, dan IgE.<sup>17</sup>

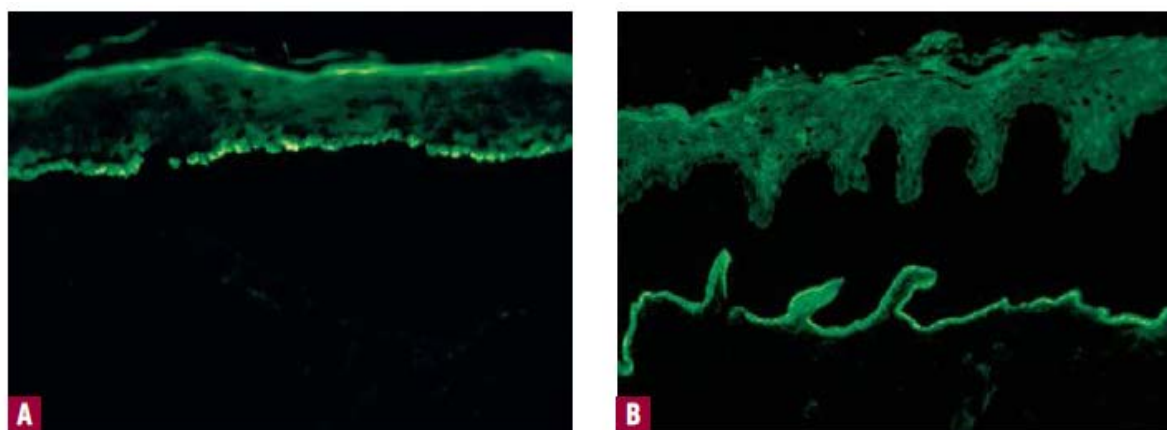
Bila spesimen kulit setelah biopsi diinkubasikan terlebih dahulu ke dalam 1 M NaCl sebelum dilakukan *direct immunofluorescence*, tampak IgG terletak pada sisi epidermal (atap bula). Penelitian dari India yang mengevaluasi teknik *salt-split* ini menunjukkan imunoglobulin tampak pada 100% pasien *bullous pemphigoid* dengan 40,6% imunoglobulin terletak pada atap bula, 9,4% terletak pada dasar, dan 50% terletak pada atap dan dasar.<sup>17</sup>



Gambar 7. A. *Direct immunofluorescence* menunjukkan deposit C3 berbentuk linear. B. *Indirect immunofluorescence* menunjukkan IgG yang terikat pada *basement membrane*.<sup>2</sup>

*Indirect immunofluorescence* menunjukkan rerata 70 sampai 80% pasien *bullous pemphigoid* mempunyai IgG yang bersirkulasi dan terikat pada *basement membrane*. Sebagian besar pasien dengan IgG yang bersirkulasi juga mempunyai IgE pada serum. Bila substrat diinkubasikan terlebih dahulu ke dalam 1M NaCl untuk memisahkan dermis dari

epidermis pada lamina lusida, akan tampak autoantibodi pada *bullous pemphigoid* terletak pada sisi sel basal.<sup>2</sup> Hal ini berbeda dengan *epidermolysis bullosa acquisita* dimana IgG terikat pada dasar bula. Pada *indirect immunofluorescence*, IgG4 tampak pada 68% pasien sedangkan tanpa teknik *salt-split* hanya 36% yang terdeteksi.<sup>17</sup>



Gambar 8. *Indirect immunofluorescence* setelah inkubasi dengan 1 M NaCl A. Deposit IgG dari pasien *bullous pemphigoid* yang berbentuk linear pada atap bula. B. Deposit IgG dari pasien *epidermolysis bullosa acquisita* yang terikat pada *basement membrane*.<sup>2</sup>



**Gambaran Dermal-Epidermal Junction Pada Epidermolysis Bullosa Acquisita**

*Epidermolysis bullosa acquisita* merupakan penyakit bula sub-epidermal kronik yang berhubungan dengan autoimun terhadap kolagen tipe VII penyusun *anchoring fibril*.<sup>6</sup> Meskipun etiologi pasti *epidermolysis bullosa acquisita* belum diketahui, sebagian besar bukti menunjukkan peran autoimun dalam penyakit ini. Autoantibodi yang terlibat merupakan IgG.<sup>2</sup>

*Anchoring fibril* menghubungkan epidermis dan *basement membrane* dengan dermis pars papularis. Pada *epidermolysis bullosa acquisita*, autoantibodi IgG terikat pada kolagen tipe VII rantai  $\alpha$  yang menyebabkan jumlah *anchoring fibril* menurun dengan mekanisme yang belum diketahui. Hipotesis menyatakan rantai  $\alpha$  pada kolagen tipe VII tidak bisa membentuk struktur heliks.<sup>2</sup>

Kolagen tipe VII terdiri atas tiga rantai  $\alpha$  yang identik. Setiap rantai  $\alpha$  terdiri atas *large globular non-collagenous amino terminus* yang dinamakan *non-collagenous 1 (NC-1)* dan *second globular non-collagenous domain* yang dinamakan *NC-2*. Ukuran *NC-2* jauh lebih kecil daripada *NC-1*. Sebagian besar autoantibodi pada *epidermolysis bullosa acquisita* berikatan dengan epitop pada *NC-1* dan tidak berikatan dengan *NC-2*, mungkin terdapat bagian yang antigenik pada *NC-1*.<sup>2</sup>

**Mekanisme terbentuknya bula pada epidermolysis bullosa acquisita**

Mekanisme autoantibodi yang menginduksi terbentuknya bula pada *epidermolysis bullosa acquisita* belum diketahui secara pasti. Beberapa kemungkinan mekanisme yang terjadi meliputi:<sup>19</sup>

1. Aktivasi komplemen dan sel radang oleh autoantibodi yang terikat pada *anchoring fibril*.
2. Autoantibodi spesifik terhadap kolagen tipe VII yang mengganggu terbentuknya *triple helix* pada kolagen.
3. Gangguan interaksi antara *triple helix* pada kolagen.

Aktivasi komplemen dan sel radang oleh autoantibodi terjadi karena:<sup>19</sup>

1. Bula yang terbentuk didahului oleh trauma.
2. Infiltrat pada kulit lapisan dermis yang sedikit.

3. Penurunan jumlah *anchoring fibril* dan perubahan pada lamina/sub-lamina densa yang tampak pada kulit lesi maupun perilesi.

Percobaan in vivo menunjukkan bukti yang mendukung mekanisme non-inflamasi masih kurang.

Sebaliknya, bukti klinis dan eksperimental mendukung hipotesis inflamasi, misalnya:<sup>19</sup>

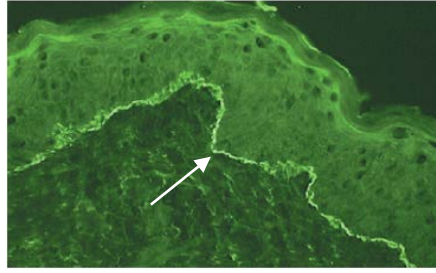
1. Komplemen yang terdeposit pada *dermal-epidermal junction*.
2. Infiltrat sel radang neutrofil pada dermis pasien *epidermolysis bullosa acquisita* dan ditemukan juga pada hewan percobaan.
3. Fragmen *Fab* antibodi terhadap kolagen tipe VII tidak menginduksi bula.
4. Tikus dengan defisiensi komplemen resisten terhadap induksi bula melalui transfer pasif antibodi terhadap kolagen tipe VII.
5. Bila neutrofil berkurang, efek patogenik antibodi pada hewan percobaan juga berkurang.
6. Bula sub-epidermal yang diinduksi dengan imunisasi pada *murine* berhubungan dengan terbentuknya komplemen yang terikat pada autoantibodi IgG.

Berdasarkan data yang terkumpul, hipotesis yang paling mungkin adalah setelah terikat pada targetnya di *dermal-epidermal junction*, antibodi terhadap kolagen tipe VII mengaktifkan kaskade yang meliputi aktivasi komplemen. Mediator radang seperti sitokin, *reactive oxygen species*, dan protease yang dilepaskan granulosit mungkin berperan dalam inflamasi lokal dan kerusakan jaringan.<sup>19</sup>

**Imunopatologi**

Pemeriksaan dengan mikroskop elektron pada bula yang baru terbentuk menunjukkan celah terletak di bawah lamina densa.<sup>20</sup> Pemeriksaan *direct immunofluorescence* pada kulit sekitar lesi menunjukkan deposit IgG dan C3 pada *dermal-epidermal junction*.<sup>2</sup> IgA tidak ditemukan.<sup>20</sup> Deposit IgM, C3, C4 atau properdin dapat ditemukan pada *dermal-epidermal junction*. Pemeriksaan *direct immunofluorescence* dengan menggunakan teknik *salt-split* menunjukkan terikatnya IgG dan C3 pada sisi dermal.<sup>21</sup>

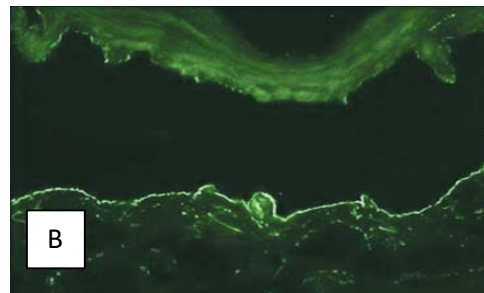
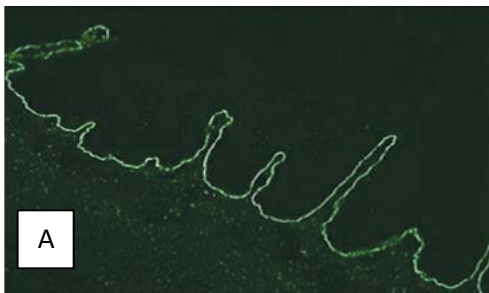
## GAMBARAN DERMAL-EPIDERMAL



Gambar 9. *Direct immunofluorescence* menunjukkan deposit IgG dan C3 pada *dermal-epidermal junction*<sup>21</sup>

Pemeriksaan *indirect immunofluorescence* dengan menggunakan esofagus monyet menunjukkan autoantibodi IgG pada *dermal-epidermal junction*. Hal ini tidak spesifik untuk

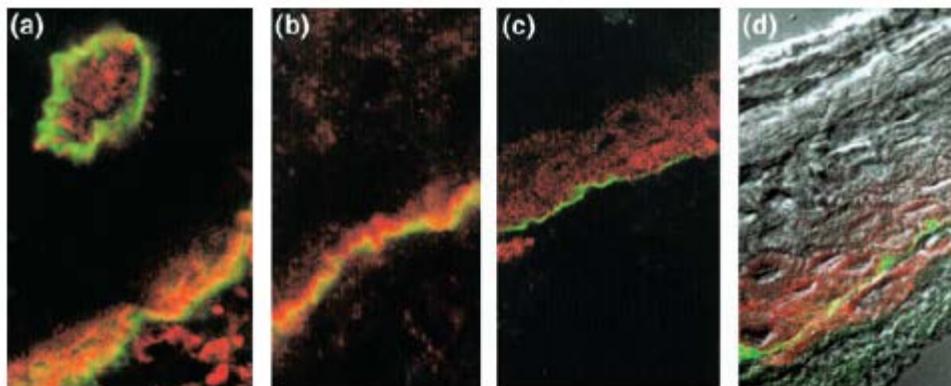
*epidermolysis bullosa acquisita*.<sup>21</sup> Bila menggunakan teknik *salt-split*, autoantibodi IgG tampak pada sisi dermal. Hal ini yang membedakannya dari *bullous pemphigoid*.<sup>2</sup>



Gambar 10. A. *Indirect immunofluorescence* menunjukkan deposit IgG dan C3 pada *dermal-epidermal junction*  
B. Deposit IgG dari pasien *epidermolysis bullosa acquisita* yang terikat pada *basement membrane* setelah inkubasi dengan 1 M NaCl<sup>21</sup>

*Fluorescence Overlay Antigen Mapping (FOAM)* dari kulit sekitar lesi menunjukkan deposit IgG dan C3 terletak di bawah kolagen

tipe IV, laminin, dan integrin subunit  $\beta 4$ . Hal ini mengindikasikan antigen yang terlibat terletak di bawah lamina densa.<sup>20</sup>



Gambar 11. Deposit IgG tampak berwarna hijau. A.Kolagen tipe IV (merah) yang mengindikasikan antigen yang terlibat terletak di bawah lamina densa. B.Laminin (merah). C.Integrin subunit  $\beta 4$ . D.Menggunakan *LASER scanning confocal microscopy*<sup>20</sup>

### Kesimpulan

*Dermal-epidermal junction* dibagi menjadi tiga bagian yaitu *hemidesmosome-keratin intermediate filament complex*, *basement membrane*, dan *anchoring fibril*. Adanya autoantibodi terhadap salah satu komponen dapat mencetuskan masalah dermatologi misalnya *bullous pemphigoid* dan *epidermolysis bullosa acquisita*. *Bullous pemphigoid* merupakan penyakit autoimun berbula kronik yang disebabkan autoantibodi terhadap *Bullous Pemphigoid Antigen 2*

sedangkan *epidermolysis bullosa acquisita* melibatkan autoantibodi terhadap *anchoring fibril*. Mekanisme autoimun ini belum sepenuhnya diketahui sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut.

### Ucapan Terimakasih

-

### Konflik kepentingan

Tidak ada

### Daftar Pustaka

1. Breitkreutz D, Mirancea N, Nischt R. Basement membranes in skin: Unique matrix structures with diverse function? *Histochem Cell Biol* 2009; 132: 1-10
2. Tuderman LB, Stanley JR. Disorders of epidermal and dermal-epidermal cohesion and vesicular and bullous disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008.p.447-59
3. Liu Z. Bullous pemphigoid: using animal models to study the immunopathology. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004 Jan; 9(1): 41-6
4. Liu Z. Immunopathology of bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *Keio J Med* 2003 Jun; 52(2): 128-33
5. Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid: end of the century overview. *J Dermatol* 2001 Nov; 28(11): 647-50
6. Wakelin SH, Bhogal B, Black MM, Allen J, Wojnarowska F, Hashimoto T, Farr PM, Swain AF. Epidermolysis bullosa acquisita associated with epidermal-binding circulating antibodies. *Br J Dermatol* 1997 Apr; 136(4): 604-9
7. Marks JG, Miller JJ. Structure and function of skin. In: Marks JG, Miller JJ. *Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2000.p.5-13
8. McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004.p.3.25-33
9. Démarchez M. The dermal-epidermal junction. *Biologie de la peau* [Internet] 2011 [Cited 2012 March 20]. Available from: <http://biologiedelapeaufr/spip.php?article18>
10. Yancey KB, Allen DM. The biology of the basement membrane zone. In: Bologna JL, Lorzso JL, Raini RP, Shaffer JV, eds. *Dermatology*. 2nd ed. Edinburg: Mosby; 2008.p.403-13
11. Suzuki N, Yokoyama F, Nomizu M. Functional sites in the laminin alpha chains. *Connec Tiss Res* 2005; 46: 142-52
12. Rohde H, Wick G, Timpl R. Immunochemical characterization of the basement membrane glycoprotein laminin. *Eur J Biochem* 1979 Dec; 102(1): 195-201
13. Jakubovic HR, Ackerman AB. Structure and function of skin: differentiation, morphology, and physiology. In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 3rd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.p.21-4
14. Sugawara K, Tsuruta D, Ishii M, Jones JCR, Kobayashi H. *Exp Dermatol* 2008; 17: 473-80

15. Collagen Type XIII (col13). [Internet] 2012 [Cited 2012 March 20]. Available from: [http://www.uscnk.com/directory/collagen-type-XIII\(Col13-Col13A1\)\\_2138.htm](http://www.uscnk.com/directory/collagen-type-XIII(Col13-Col13A1)_2138.htm)
16. Timpl R, Fujiwara S, Dziadek M, Aumailley M, Weber S, Engel J. Laminin, proteoglycan, nidogen and collagen IV: structural models and molecular interactions. *Ciba Found Symp* 1984; 108: 25-43
17. Khandpur S, Verma P. Bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 450-5
18. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K, Kitajima Y. IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 919-26
19. Sitaru C. Experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. *Exp Dermatol* 2007; 16: 520-31
20. Campos M, Silvente C, Lecona M, Suarez R, Lazaro P. Epidermolysis bullosa acquisita: diagnosis by fluorescence overlay antigen mapping and clinical response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2005; 31: 71-3
21. Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. *J Dermatol Sci* 2009; 48: 227-36