

Aspek Imunopatologi, Klinis dan Gambaran Histopatologi Cutaneous Lupus Erythematosus

Arie Permata Warastridewi,
Kusmardi Kusmardi,
Riesye Arisanty
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) merupakan penyakit autoimun dengan gejala klinis yang bervariasi. CLE memiliki dampak yang signifikan terhadap kehidupan sehari-hari sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Mekanisme imunopatologi CLE terjadi melalui interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik yang diketahui dapat menyebabkan terjadinya CLE adalah gen *major histocompatibility complex* (MHC). Faktor lingkungan yang utama adalah radiasi sinar ultraviolet yang dapat menyebabkan terjadinya apoptosis, adanya presentasi autoantigen, dan produksi sitokin. Sel -sel yang berperan pada imunopatologi terjadinya CLE adalah sel keratinosit, sel endotel, sel dendritik, sel B, sel Th1, sel Th17, sel T regulator, sel T sitotoksik CD8, *invariant natural killer T cells*. Faktor lain yang berperan pada imunopatologi terjadinya CLE adalah faktor hormonal, merokok, obat-obatan dan virus. CLE merupakan bagian dari lupus eritematosus pada kulit yang memperlihatkan gambaran histopatologi yang spesifik. Berdasarkan gambaran klinis, perubahan histopatologi, kelainan laboratorium dan lamanya lesi CLE dibagi menjadi *acute cutaneous lupus erythematosus*, *subacute cutaneous lupus erythematosus* dan *chronic cutaneous lupus erythematosus*.

Kata kunci : *Cutaneous lupus erythematosus*, *acute cutaneous lupus erythematosus*, *subacute cutaneous lupus erythematosus*, *chronic cutaneous lupus erythematosus*, imunologi, imunopatologi, patofisiologi.

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus (LE) pada kulit adalah penyakit autoimun dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi berupa makula dan papula eritematosa, *single* atau *multipel*, membentuk susunan lesi anular atau serpigenosa dengan gambaran histopatologis yang khas. Lupus eritematosus di kulit dapat merupakan kelainan lokal di kulit saja atau berhubungan dengan keadaan sistemik.^{1,2}

Berdasarkan perubahan mikroskopik histopatologi, lupus eritematosus di kulit dibagi menjadi kelainan kulit yang memperlihatkan gambaran lupus yang spesifik (*LE-specific skin disease*) dan kelainan kulit yang tidak memperlihatkan gambaran lupus yang spesifik (*LE-non-spesific skin disease*). Kelainan kulit yang memperlihatkan gambaran lupus yang spesifik dikenal dengan *cutaneous lupus erythematosus* (CLE). CLE dibagi menjadi *acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE), *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE), dan *chronic cutaneous lupus erythematosus* (CCLE).³

Penelitian di Swedia tahun 2011 memperlihatkan angka kejadian CLE adalah 4 per 100.000 orang dengan 80% kasus adalah lupus eritematosus diskoid, 15,7% adalah *subacute cutaneous lupus erythematosus*, dan 4,5% adalah CLE tipe lain. Penelitian lain memperlihatkan prevalensi CLE adalah 27,6 per

100.000 orang sampai 40 per 100.000 orang, perbandingan antara wanita dan pria pada CLE sama, berbeda dengan LE sistemik. Manifestasi ke kulit terjadi pada 72-85% pasien lupus eritematosus.^{4,5}

Berdasarkan data arsip Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran UI/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo selama tahun 2011-2016, terdapat 51 CLE, dengan 1 kasus *subacute cutaneous lupus erythematosus*, 35 kasus lupus eritematosus diskoid, dan 15 kasus belum diklasifikasi.

Penyebab dan mekanisme terjadinya CLE belum sepenuhnya dimengerti. Salah satu mekanisme yang ada, menjelaskan bahwa CLE terjadi melalui interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan terjadinya kelainan pada sistem imun.⁶ Dengan banyaknya penyebab dan mekanisme terutama melalui jalur imunologi maka penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan menjelaskan aspek imunopatologi, klinis dan gambaran histopatologi pada *cutaneous lupus erythematosus*.

Imunopatologi *Cutaneous Lupus Erythematosus*

Imunopatologi terjadinya CLE merupakan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik yaitu gen yang dapat meningkatkan resiko terjadinya CLE. Salah satu gen yang sudah teridentifikasi adalah gen *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan II. Faktor lingkungan yang utama dapat menyebabkan terjadinya CLE adalah radiasi sinar ultraviolet. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan melibatkan banyak sel yaitu sel keratinosit, sel endotel, sel dendritik, sel B, sel Th1, sel Th2, sel T regulator, sel T sitotoksik CD8, dan invarian natural killer T cells (iNKTs). Selain faktor genetik dan lingkungan, ada faktor-faktor lain yang dapat berperan pada imunopatologi terjadinya CLE yaitu faktor hormonal, merokok, obat-obatan dan virus.^{6,7}

Faktor Genetik

Faktor genetik merupakan faktor risiko terbesar untuk CLE. Kerentanan seseorang terhadap CLE ditentukan oleh kombinasi spesifik polimorfisme dari gen yang mengkode beberapa sitokin, molekul adhesi dan protein selular sehingga terjadi ekspresi abnormal dari molekul imunoregulator yang akhirnya menyebabkan CLE. Gen tersebut adalah *major histocompatibility complex* (MHC).^{7,8}

Gen MHC yang mempunyai kerentanan terhadap CLE adalah gen MHC kelas I dan II, dimana gen tersebut mengkode molekul HLA B8, DR3, DQA1 dan DRB1. HLA DR3 dan DR2 berhubungan dengan SCLE. HLA DQA1 dan DRB1 berhubungan dengan DLE. Polimorfisme MHC meningkatkan kerentanan terhadap CLE dengan cara membiarkan limfosit T autoreaktif lolos dari seleksi negatif di timus. Kegagalan menyingkirkan limfosit T autoreaktif diakibatkan berkurangnya afinitas MHC spesifik terhadap reseptor sel T autoreaktif, dimana interaksi ini penting untuk proses seleksi. Polimorfisme MHC menurunkan kemampuan sistem imun menghasilkan sel T regulator (Tregs) yang fungsinya mempertahankan *self-tolerance* sehingga dapat meningkatkan toleransi terhadap diri sendiri (Gambar 1).⁸

Faktor Lingkungan

Radiasi sinar ultraviolet merupakan faktor lingkungan yang utama, radiasi sinar ultraviolet menyebabkan apoptosis, adanya presentasi autoantigen dan produksi sitokin.⁷

Apoptosis

Apoptosis merupakan hal yang normal dalam pertumbuhan sel keratinosit. Pada keadaan yang normal, apoptosis terjadi pada lapisan granular epidermis berdekatan dengan stratum korneum. Adanya radiasi sinar ultraviolet dapat merangsang terjadinya apoptosis lebih awal. Radiasi sinar ultraviolet menyebabkan peningkatan sel keratinosit yang mengalami apoptosis bervariasi pada CLE. Pada DLE terjadi peningkatan jumlah sel keratinosit yang mengalami apoptosis di daerah basal epidermis. Sedangkan pada SCLE peningkatan sel keratinosit yang mengalami apoptosis terjadi di daerah suprabasilar epidermis.⁷

Adanya peningkatan jumlah sel keratinosit yang mengalami apoptosis terjadi akibat terganggunya proses fagositosis yang membersihkan sel keratinosit yang mengalami apoptosis. Akumulasi sel keratinosit yang mengalami apoptosis merangsang proses peradangan pada jaringan dan autoimun.⁷

Adanya presentasi autoantigen

Apoptosis yang disebabkan oleh radiasi sinar ultraviolet menyebabkan berpindahnya autoantigen seperti SSA/Ro, SSB/La, RNP dan Sm ke permukaan sel, yang kemudian merangsang terbentuknya antibodi. Peran autoantibodi pada

patogenesis terjadinya CLE belum jelas, tetapi adanya autoantibodi dapat menjadi indikator prognostik. Selain autoantibodi, antibodi imunglobulin juga ditemukan pada CLE. Imunglobulin IgG, IgA dan IgM ditemukan pada *dermoepidermal junction* (DEJ) yang dapat dilihat dengan pemeriksaan imunofloresen dikenal dengan *lupus band test* (LBT). Adanya komponen inti dan sitoplasma sel keratinosit yang mengalami apoptosis yang dilepaskan secara lambat merangsang terbentuknya imunglobulin yang kemudian berikatan dengan sel keratinosit menyebabkan deposit imunglobulin pada DEJ.^{7,10}

Produksi sitokin

Radiasi sinar ultraviolet tidak hanya menyebabkan apoptosis dan presentasi autoantigen tetapi juga memproduksi sitokin yang menyebabkan terjadinya peradangan. Radiasi sinar ultraviolet B menyebabkan sel keratinosit melepaskan interleukin-1 (IL-1) dan TNF- α yang merupakan sitokin utama yang menyebabkan terjadinya peradangan. Sitokin ini memobilisasi dan mengaktifkan sel imun yaitu makrofag, sel dendritik mieloid dan sel dendritik plasmositoid. Selain sel keratinosit, sel endotel juga memobilisasi sel imun melalui molekul adhesi dan *glycoaminoglycans* (GAGs). *Endogenous DNA* yang berasal dari apoptosis dan *neutrophil extracellular trap* meningkatkan produksi sitokin oleh sel dendritik plasmositoid yaitu *interferon α* (IFN- α). IFN- α selanjutnya memobilisasi sel *T helper1* (Th1) dan sel T sitotoksik (CTL). Sel Th1 memproduksi *interferon- γ* (IFN- γ) yang mengaktifkan makrofag sedangkan CTL mengapoptosis sel keratinosit melalui granzyme B (GrB). Sel keratinosit memobilisasi *invariant natural killer T cells* (iNKTs) melalui presentasi *antigen presenting molecule* CD1d, selanjutnya iNKTs memproduksi IFN- γ . Sitokin *interleukin-6* (IL-6) mengaktifkan sel *T helper17* (Th17) untuk memproduksi *interleukin-17* (IL-17). Aktivitas sel dan sitokin ini memulai terbentuknya lesi pada CLE (Gambar 2).⁷

Sel-Sel yang Berperan pada Imunopatologi Cutaneous Lupus Erythematosus

Imunopatologi terjadinya CLE melibatkan banyak sel yang mempunyai peran spesifik yang penting terhadap pembentukan lesi pada CLE dan juga berperan pada proses kelanjutan CLE. Sel-sel tersebut adalah sel keratinosit, sel endotel, sel dendritik, sel B, sel Th1, sel Th17,

sel T regulator, sel T sitotoksik CD8, dan invarian natural killer T cells.

Sel keratinosit

Sel keratinosit merupakan sel utama pada CLE yang mengalami apoptosis. Sel keratinosit pada pasien CLE lebih rentan terhadap proses apoptosis. Pada pasien CLE terdapat ekspresi yang berlebihan dari Fas (CD95), TRAIL-R1 dan IL18R, ketiganya merupakan reseptor pada permukaan sel keratinosit yang memperantara terjadinya apoptosis. Sel Keratinosit selain berperan pada proses apoptosis juga terlibat pada proses peradangan karena memproduksi IL-1 dan TNF- α , yang merupakan sitokin utama pada proses peradangan. IL-1 dan TNF- α mempunyai efek yang luas pada proses peradangan termasuk aktivasi *antigen-presenting cells* (APC), induksi molekul adhesi dan rekrutmen sel imun.⁷

Sel keratinosit memproduksi IFN- λ , *matrix metalloproteinases* (MMPS), dan *high mobility group box 1* (HMGB1). Sel keratinosit memproduksi IFN- λ sebagai respon adanya endogenous DNA yang berasal dari proses apoptosis, IFN- λ menyebabkan sel epitel memproduksi CXCL9 yang akan merekrut sel imun. MMPS adalah enzim yang mendegradasi komponen matriks ekstra seluler dan membran basal. HMGB1 berfungsi *pro-inflammatory molecule extracellularly* sebagai respon adanya kerusakan sel, HMGB1 meningkatkan produksi IFN- α oleh pDCs (Gambar 2).⁷

Sel Endotel

Sel endotel memproduksi beberapa faktor yang berperan pada patogenesis terjadinya CLE, yaitu *interferon-induced guanylate binding protein 1* (GBP1) yang merupakan marker adanya proses peradangan dan *glycosaminoglycans* (GAGs) yang merupakan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). GAGs memberikan sinyal untuk merekrut sel imun seperti neutrofil, makrofag dan sel dendritik sehingga terjadi proses peradangan pada CLE. GAGs ditemukan pada musin di dermis pada pasien CLE, khususnya *hyaluronic acid* (HA) dan *chondroitin sulfate*. HA dapat mengaktifasi sel imun seperti sel dendritik dan makrofag melalui *toll-like receptor* (TLR)2 dan TLR. Akumulasi GAGs pada musin di dermis dapat menyebabkan proses peradangan pada CLE berlangsung terus-menerus (Gambar 2).⁷

Sel Neutrofil

Netrofil berperan pada proses patogenesis CLE, netrofil mempertahankan tubuh terhadap invasi mikroorganisme dengan membentuk *neutrophils extra cellular traps* (NET), yang merupakan struktur yang terdiri dari serat kromatin dan protein yang dapat mematikan bakteri. Netrofil membentuk NETs sebagai respon terhadap adanya mikroorganisme, sitokin dan rangsangan lainnya. NETs mempresentasikan *double-stranded DNA* (dsDNA) dan faktor lain seperti LL37 yang berperan merangsang terjadinya autoimunitas pada lupus eritematosus. Netrofil yang membentuk NETs dapat ditemukan di lesi CLE, dimana netrofil berkumpul pada *dermo-epidermal junction* (DEJ), pembuluh darah dan adneksa. LL37 diketahui dapat mengubah endogeneous DNA menjadi agonis TLRs pada pDCs yang kemudian merangsang produksi IFN tipe 1. LL37 juga berperan sebagai kemoatraktan sel imun dan perantara pelepasan sitokin dari sel endotel (Gambar 2).⁷

Sel Dendritik (pDC)

pDC memainkan peran yang penting pada CLE, pDC merupakan produsen utama IFN tipe 1. Pada keadaan normal pDC memproduksi IFN tipe 1 sebagai respon terhadap adanya infeksi namun kadar IFN tipe 1 yang tinggi dapat menyebabkan meningkatnya apoptosis, autoantigen dan netrofil. pDC bergerak ke tempat jejas karena adanya peradangan, kemokin, komponen komplemen dan molekul adhesi pada tempat jejas tersebut. Aktivasi pDC oleh endogenous DNA melalui TLR7 dan TLR9 yang akhirnya memproduksi IFN- α merupakan bagian penting pada patogenesis CLE (Gambar 2).⁷

Sel B

Sel B tidak hanya berfungsi sebagai APC tetapi juga memproduksi autoantibodi dan mensekresi sitokin pada penyakit autoimun seperti CLE. Pada pasien CLE yaitu subtipen DLE ditemukan kadar sel B yang tinggi di perifer dan pada lesi. Autoantibodi yang dihasilkan oleh sel B akan berikatan dengan autoantigen yang akan membentuk imun komplek yang akan merangsang adanya sel imun yang berperan pada proses peradangan pada CLE. Sel B juga mensekresi sitokin.(Gambar 2).⁷

Sel Th1

Proses peradangan pada CLE sebagian besar diperantara oleh Th1, Th1 direkrut ke lesi oleh

IFN tipe I dengan cara meningkatkan produksi IP10/CXCL10. Th1 memproduksi IFN- γ yang bertanggungjawab pada pembentukan dan kelanjutan lesi CLE dengan cara mengaktifkan makrofag, meningkatkan aktivitas sel T sitotoksik, dan memperantara aktivitas antivirus sistem imun dan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1 (Gambar 2).⁷

Sel Th17

Peranan sel Th17 pada CLE masih belum jelas dibandingkan sel imun lainnya. Aktivitas sel Th17 ditentukan oleh IL-6, IL-6 merangsang sel Th17 menghasilkan IL-17. IL-6 adalah sitokin yang terlibat pada diferensiasi sel Th17. IL-6 dihasilkan oleh fibroblas, makrofag, sel endotel, sel T dan sel B sebagai respon terhadap adanya IL-1, TNF- α dan IFN (Gambar 2).⁷

Sel T regulator (Treg)

Treg berfungsi menghambat peradangan dengan mensekresi sitokin inhibitor seperti IL-10. Pada lesi CLE jumlah Treg berkurang tetapi pada sirkulasi darah jumlahnya tidak berkurang, berbeda dengan SLE dimana jumlah Treg pada sirkulasi darah berkurang. Berkurangnya Treg pada CLE akibat meningkatnya kerentanan seseorang terhadap apoptosis yaitu seseorang yang mengekspresikan ligan Fas (CD95L) yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis (Gambar 2).⁷

Sel T sitotoksik CD8 (CTLs)

CTLs mengekspresikan *granzyme B* yang merupakan *serine protease* yang dapat memulai terjadinya apoptosis dengan mengaktivasi caspase sehingga terjadi CLE. IFN- α yang diproduksi oleh pDC dapat menstimulasi perkembangan CTLs dan meningkatkan sitotoksitasnya. IFN- α juga meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I di jaringan sehingga jaringan tersebut mudah menjadi target CTLs. Aktivitas CTLs yang meningkat ditemukan pada tipe CLE yang destruktif dan meninggalkan bekas (Gambar 2).⁷

Invarian natural killer T cells (iNKTs)

iNKTs adalah subtipen dari limfosit T yang melepaskan *Th-1* dan *Th2-like cytokines*, termasuk IFN- γ dan TNF- α . Dengan dilepaskannya sitokin yaitu IFN- γ dan TNF- α , iNKTs berperan pada proses peradangan pada CLE. Sel keratinosit merekrut iNKTs melalui ekspresi molekul CD1d pada permukaan sel keratinosit.

iNKTs merespon antigen lemak yang dipresentasikan oleh CD1d, sedangkan sel T yang lain merespon protein yang dipresentasikan MHC. Adanya trauma dapat meningkatkan ekspresi CD1d di sel keratinosit (Gambar 2).⁷

Faktor Lain yang Berperan pada Imunopatologi Terjadinya *Cutaneous Lupus Erythematosus*

Faktor Hormonal

Hormon seks diketahui mampu mengatur respon imun, hormon seks tersebut adalah estrogen dan progesteron. Estrogen pada perempuan mampu menginduksi terjadinya LE menyebabkan predileksi terjadinya LE pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki, dengan rasio 9:1. Level estrogen yang tinggi pada penderita LE menyebabkan meningkatnya jumlah limfosit yang *self-reactive* yang lolos dari proses delesi, meningkatnya rasio CD4/CD8 dan meningkatnya jumlah sel B yang mempunyai afinitas yang tinggi terhadap self-DNA dari sumsum tulang. Estrogen menyebabkan dilepaskannya IFN tipe I oleh sel dendritik dan dihasilkannya autoantibodi patogen oleh sel B yang *self-reactive*. Hormon seks lain yaitu progesteron diketahui dapat menekan efek yang ditimbulkan oleh estrogen (Gambar 3).^{6,11,12}

Merokok

Perokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena CLE dibandingkan dengan orang yang tidak merokok atau sudah berhenti merokok. Frekuensi DLE meningkat pada pasien yang merokok. Pasien CLE juga kurang responsif terhadap pengobatan CLE jenis antimalaria. Merokok meningkatkan terjadinya peradangan dan menekan sistem imun. Merokok meningkatkan terjadinya peradangan dengan adanya peningkatan radikal bebas sehingga terjadi peningkatan jumlah netrofil, sel T dan aktivitas CD4. Peradangan juga disebabkan dilepaskannya antigen dari dalam sel yang meningkatkan aktivitas sel B autoreaktif yang merangsang terjadinya panyakit autoimun salah satunya CLE (Gambar 4).^{6,13}

Obat-obatan

Beberapa obat-obatan diperkirakan dapat merangsang terjadinya CLE dengan cara menginduksi hipometilasi DNA sel T sehingga terjadi perubahan pada proses perbaikan DNA yang mengakibatkan terjadi peningkatan limfosit

yang autoreaktif. Obat-obatan juga menyebabkan terjadinya fotosensitivitas terhadap radiasi sinar ultraviolet, peningkatan apoptosis keratinosit, merangsang keluarnya protein intraselular ke permukaan sel epidermal dan merangsang sitokin peradangan seperti TNF- α dan IFN- α . Beberapa obat yang dapat merangsang terjadinya CLE antara lain prokainamid, hidralazin, isoniazid, klorpromazin, fenitoin, minosiklin dan pengobatan anti-TNF (Gambar 5).^{6,14}

Virus

Peran agen infeksi terutama virus dalam menginduksi SLE dan CLE masih spekulatif. Tetapi semua tipe infeksi sudah lama diketahui dapat menyebabkan terjadinya eksaserbasi pada SLE. Virus seperti rubella dan sitomegali tampaknya dapat menginduksi ekspresi Ro/SSA permukaan sel dan autoantigen pada sel yang mengalami apoptosis akibat virus. Epstein-Barr Virus (EBV) mengekspresikan Epstein-Barr virus Nuclear Antigen-1 (EBNA-1) yang merangsang terbentuknya anti-EBNA-1 yang selanjutnya EBNA-1 berikatan dengan anti-EBNA-1. Pada pasien yang rentan terhadap terjadinya LE anti-EBNA-1 bereaksi silang dengan epitop Ro atau Sm sehingga terbentuk antibodi yang mengikat EBNA-1 dan epitop Ro atau Sm, yang merangsang terjadinya proses autoimun (Gambar 6).^{6,15}

Cutaneous Lupus Erythematosus (CLE)

CLE adalah penyakit autoimun dengan subset yang bervariasi dan manifestasi klinis yang bermacam-macam. Berdasarkan gambaran klinis, perubahan histopatologi, kelainan laboratorium dan lamanya lesi CLE dibagi menjadi *acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE), *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE), dan *chronic cutaneous lupus erythematosus* (CCLE) (Tabel 1).^{1,6,8}

Berdasarkan hubungannya dengan SLE, ACLE merupakan CLE yang terjadi pada SLE yang akut, ditandai dengan ruam kupukupu untuk ACLE lokal dan ruam makulapapular untuk ACLE generalisata. Jumlah pasien SLE dengan ruam kupu-kupu (butterfly rash) atau ACLE lokal sekitar 20-60%, sedangkan jumlah pasien SLE dengan ruam makulapapular atau ACLE generalisata 35-60%. ACLE, seperti pada SLE umumnya lebih sering terjadi pada wanita daripada pria dengan perbandingan 8:1. Semua ras dapat terkena, namun manifestasi klinis awal ACLE sering diabaikan pada individu berkulit gelap.⁶

SCLE merupakan CLE yang terjadi pada SLE dengan gejala klinis subakut. Pasien dengan lesi SCLE terjadi pada 7-27% dari populasi pasien LE. SCLE adalah penyakit utama pada wanita berkulit putih, dengan usia rata-rata pada dekade kelima.⁶

CCLE merupakan CLE yang tidak berhubungan dengan SLE. Bentuk yang paling umum dari CCLE adalah lupus eritematosus

diskoid (DLE), yang terjadi pada 15-30% populasi SLE. Walaupun DLE dapat timbul pada bayi sampai orangtua, paling umum terjadi pada individu umur 20-40 tahun. DLE mempunyai perbandingan rasio wanita dan pria 3:2 sampai 3:1, lebih rendah dibandingkan SLE. Semua ras dapat terkena, tapi penelitian membuktikan bahwa DLE lebih sering pada individu berkulit hitam.⁶

Tabel 1. Klasifikasi lupus eritematosus pada kulit.⁶

<i>The Gilliam Classification of Skin Lesions Associated with Lupus Erythematosus</i>	
<i>I. LE-Specific skin disease [cutaneous LE (CLE)]</i>	<i>II. LE-non-specific skin disease</i>
<i>A. Acute cutaneous LE (ACLE)</i>	<i>A. Cutaneous vascular disease</i>
1. Localized ACLE (<i>malar rash : butterfly rash</i>)	1. <i>Vasculitis</i>
2. Generalized ACLE (<i>lupus maculopapular lupus rash, SLE rash, rash, photosensitive lupus dermatitis</i>)	a. <i>Leukocytoclastic</i> - <i>Palpable purpura</i> - <i>Urticular vasculitis</i>
<i>B. Subacute cutaneous LE (SCLE)</i>	b. <i>Periarteritis nodosa-like cutaneous lesions</i>
1. <i>Annular SCLE (lupus marginatus, symetric erythema centrifugum, lupus erythema centrifugum, autoimmune annular erythema, lupus erythematosus gyratus repens)</i>	2. <i>Vasculopathy</i>
2. <i>Papulosquamous SCLE (disseminated DLE, subacute disseminated LE, superficial disseminated LE, psoriasisiform LE, pityriasisiform LE, and maculopapular photosensitive LE)</i>	a. <i>Degos disease-like lesions</i> b. <i>Secondary atrophie blanche (livedoid vasculitis, livedo vasculitis)</i>
<i>C. Chronic cutaneous LE (CCLE)</i>	3. <i>Periungual telangiectasia</i>
1. <i>Classic discoid LE (DLE)</i>	4. <i>Livedo reticularis</i>
a. <i>Localized DLE</i>	5. <i>Thrombophlebitis</i>
b. <i>Generalized DLE</i>	6. <i>Raynaud phenomenon</i>
2. <i>Hypertrophic/verrucous DLE</i>	7. <i>Erythromelalgia (erythermalgia)</i>
3. <i>Lupus profundus/lupus panniculitis</i>	<i>B. Non-scarring alopecia</i>
4. <i>Mucosal DLE</i>	1. <i>"Lupus hair"</i>
a. <i>Oral DLE</i>	2. <i>Telogen effluvium</i>
b. <i>Conjunctival DLE</i>	3. <i>Alopecia areata</i>
5. <i>Lupus tumidus (urticular plaque of LE)</i>	<i>C. Sclerodactyly</i>
6. <i>Chilblain LE (chilblain lupus)</i>	<i>D. Rheumatoid nodules</i>
7. <i>Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap, lupus planus)</i>	<i>E. Calcinosis cutis</i>
	<i>F. LE-non-specific bullous lesions</i>
	<i>G. Urticaria</i>
	<i>H. Papulonodular mucinosis</i>
	<i>I. Cutis laxa/anetoderma</i>
	<i>J. Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)</i>
	<i>K. Erythema multiforme</i>
	<i>L. Leg ulcers</i>
	<i>M. Lichen planus</i>

Gambaran Klinis dan Histopatologi Cutaneous Lupus Erythematosus

Acute Cutaneous Lupus Erythematosus (ACLE)

ACLE biasanya terjadi pada dekade ketiga kehidupan dan sering dihubungkan dengan lupus eritematosus sistemik. ACLE ada dua bentuk, lokal dan generalisata. ACLE lokal biasanya ditemukan di wajah berupa *butterfly rash*. Gambaran khas berupa berupa lesi eritematososa yang simetris dan konfluens, serta edema pada area pipi kanan dan kiri, dan melintasi hidung (Gambar 7). Biasanya dimulai dengan makula kecil atau papul pada wajah kemudian konfluens dan hiperkeratotik. Terkadang dapat meluas sampai ke dahi, dagu dan

leher area V. Jarang ditemukan mengenai lipatan nasolabial.^{16,17}

ACLE generalisata merupakan perluasan lesi makulopapular atau erupsi eksantematoso yang biasanya mengenai ekstremitas atas dan tangan sisi ekstensor dan jarang melibatkan sendi. Eritema perivaskular pada lipatan kuku dan teleangiektasis dapat muncul pada ACLE tapi lebih umum terjadi pada dermatomiositis (Gambar 7).^{6,17}

Bentuk ACLE yang paling parah adalah *LE-spesific vesicobullous* yang jarang terjadi dan dapat merangsang terbentuknya toxic epidermal necrolysis (TEN). *LE-spesific vesicobullous* terjadi akibat proses apoptosis keratinosit di daerah epidermis yang luas yang mengakibatkan nekrosis seluruh lapisan epidermis kulit.⁶

Radiasi sinar ultraviolet dapat mencekup dan menyebabkan eksaserbasi ACLE. Lesi dapat bertahan dalam durasi yang bervariasi, dan dapat menetap untuk jangka panjang bergantung pada aktivitas penyakit. Pigmentasi setelah peradangan sering kali ditemukan pada pasien berkulit gelap. Tidak ditemukan jaringan parut kecuali bila terjadi infeksi bakteri sekunder.^{6,17}

Pada pemeriksaan imunologis, ditemukan tes ANA positif pada 95% pasien ACLE, dan juga tingginya titer antibodi anti-dsDNA dan anti-Sm.¹⁶

Secara mikroskopik histopatologi lesi ACLE memperlihatkan perubahan vakuola yang banyak pada lapisan basal, biasanya tidak ditemukan *Civatte bodies* pada epidermis. Pada dermis bagian atas terdapat edema, perdarahan kecil, dan sedikit infiltrasi sel radang terutama limfosit. Ditemukan juga sel eosinofil pada ACLE yang disebabkan oleh obat. Deposit fibrin ditemukan di dermis di sekitar pembuluh darah kapiler, kolagen dan interstitial, yang kadang menyebabkan penebalan daerah membran basal (Gambar 7). Dengan pewarnaan tertentu dapat ditemukan musin, yang dapat membantu membedakan ACLE dengan *polymorphic light eruption*. Diferensial diagnosis ACLE adalah liken planus, dermatomiositis, dan skleroderma.¹⁸

Pada pemeriksaan imunofloresen menunjukkan deposit imun granular pada *dermal-epidermal junction* dan deposit perivaskular pada dermis bagian atas, terutama IgM. Pada pemeriksaan imunofloresen juga ditemukan deposit IgG di daerah epidermal (Gambar 7).¹⁶

Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (SCLE)

SCLE terutama terjadi pada wanita muda sampai usia menengah. Pasien SCLE biasanya hanya menderita gejala SLE ringan, paling umum arthritis dan mialgia. Ada dua bentuk morfologi SCLE, yaitu anular dan papuloskuamosa (Gambar 8)¹⁶

Gambaran klinis berupa makula atau papul eritematosa yang berkembang menjadi lesi plak anular hiperkeratotik atau lesi papuloskuamosa. Lesi sangat fotosensitif dan ditemukan pada area yang mudah terpajang radiasi sinar ultraviolet yaitu punggung atas, bahu, lengan sisi ekstensor, area V leher, dan

jarang sekali pada wajah. Bila mengenai wajah, biasanya pada sisi lateral.^{6,17}

Pada pemeriksaan imunologi, ditemukan 70% pasien SCLE dengan positif anti-Ro (SS-A). Pasien SCLE dengan tes ANA positif sekitar 70-80% dan hanya 5% mempunyai antibodi anti-dsDNA.¹⁶

Secara mikroskopik histopatologi lesi SCLE memperlihatkan persamaan dengan DLE. Namun pada SCLE lebih banyak perubahan vakuola pada lapisan basal dan atrofi pada epidermis. SCLE juga memperlihatkan lebih sedikit hiperkeratosis, atrofi pilosebaseus, penebalan membran basal dan infiltrat selular (Gambar 8). Keratosit apoptotik (*Civatte bodies*) kadang-kadang ditemukan cukup banyak pada epidermis, dengan jumlah yang bervariasi. Pada dermis ditemukan lebih banyak edema dan musin superfisial dibandingkan DLE. Diferensial diagnosis SCLE adalah eritema multiforme.¹⁸

Pada pemeriksaan imunofloresen, ditemukan adanya gambaran "*dust-like particles*" yang merepresentasikan deposit IgG, yang sangat spesifik tapi tidak sensitif dalam menentukan SCLE. Pada SCLE ditemukan juga deposit granular anti-Ro (Gambar 8)¹⁶

Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus (CCLE)

Diskoid Lupus Erythematosus (DLE)

DLE adalah lesi yang paling umum dari CCLE. DLE lebih sering terjadi pada wanita dekade keempat dan kelima dari kehidupan. Pasien dengan DLE menderita gejala klinis yang lebih ringan dibandingkan dengan CCLE tipe lain. DLE dapat berkembang menjadi SLE sekitar 5-10% selama perjalanan penyakitnya. DLE generalisata lebih mungkin berkembang menjadi SLE dibandingkan DLE lokal.¹⁶

Lesi DLE berupa makula merah-keunguan, papul atau plak kecil yang secara cepat berkembang menjadi permukaan kulit yang hiperkeratotik (Gambar 9). DLE pada awalnya berupa plak eritematosa dengan bentuk menyerupai uang logam yang berbatas tegas, ditutupi skuama yang melekat menutupi folikel rambut. Bentuk khas lesi DLE adalah plak eritema yang meluas dengan area hiperpigmentasi di bagian perifer, meninggalkan skar atrofik pada bagian sentral, telangiaktasis dan hipopigmentasi.^{6,17}

Pada area rambut dapat menyebabkan alopecia dengan skar sehingga menyebabkan

deformitas dan sering mempengaruhi kualitas hidup pasien. DLE kronik mempunyai predileksi pada wajah, kulit kepala, telinga, area V leher dan sisi ekstensor ekstremitas, dapat meluas sampai ke leher bagian bawah (Gambar 9). DLE dapat terjadi pada permukaan mukosa termasuk bibir, mukosa oral, nasal dan genital. Paparan sinar matahari atau trauma dapat mengeksaserbasi DLE. Varian yang jarang dari DLE yaitu DLE hipertropik atau verukosa, mengacu pada lesi yang sangat tebal pada lengan, tangan dan wajah.^{6,17}

Pada pemeriksaan imunologi, pasien DLE mempunyai titer ANA, dsDNA, Sm dan Ro/SSA yang rendah.¹⁶

Secara mikroskopik histopatologi lesi DLE memperlihatkan pola reaksi likenoid berupa perubahan vakuola, adanya Civatte bodies (keratinosit apoptotik), penebalan membran basal, hiperkeratosis, dan lapisan malpighi yang atrofi, follicular plugging. Pada lapisan dermis terdapat infiltrat sel radang yaitu limfosit dan makrofag yang cenderung berkumpul di sekitar folikel pilosebaseus (Gambar 9). Pada kulit kepala dengan lesi alopecia memperlihatkan kelenjar sebaseus yang mengecil dan infiltrat limfosit yang banyak. Pada lesi di mulut, ditemukan sel plasma, fibrin dan edema superfisial.¹⁸

Pada pemeriksaan imunofloresen, 90 % lesi DLE memberikan hasil positif pada lupus band test, dengan C3 dan IgM sebagai deposit imun yang paling umum (Gambar 9).¹⁶

Terapi Cutaneous Lupus Erythematosus

Penanganan pertama pada pasien dengan semua bentuk CLE adalah mengevaluasi apakah ada penyakit SLE yang mendasarinya pada saat diagnosa CLE. Terapi CLE dibagi dua, lokal dan sistemik.⁶

Terapi lokal terdiri dari perlindungan dari sinar matahari (tabir surya), glukokortikoid lokal (triamcinolon asetonid 0,1%, clobetasol propionat 0,05% atau betametason dipropionat 0,05%), topikal inhibitor kalsineurin (krim pimekrolimus 1% dan oinmen takrolimus 0,1%), glukokortikoid intralesi (suspensi triamsinolon asetonid 2,5 sampai 5 mg/mL) lebih bermanfaat untuk menangani DLE daripada SCLE. Glukokortikoid intralesi sendiri dapat menyebabkan atrofi kutaneus dan sukulaneus. Batas aktif lesi harus sepenuhnya diinfiltasi. Terapi intralesi diindikasikan untuk khususnya lesi hiperkeratotik

atau lesi yang tidak respon terhadap glukokortikoid topikal.⁶

Sistemik terapi: antimalaria amino-kuinolon atau kombinasi efektif pada sekitar 75% pasien dengan CLE yang tidak berhasil pada pengobatan dengan lokal terapi. Dosis hidroksiklorokuin 6,5 mg/kg/hari, klorokuin 4 mg/kg/hari. Antimalaria seperti klorokuin dan hidroksiklorokuin mempunyai efek yang penting untuk DLE dan SLE dengan manifestasi ke kulit. Antimalaria merupakan lini pertama untuk DLE. Beberapa efek antimalaria pada lupus kutaneus adalah (1) efek memblok sinar matahari dan pelindung terhadap sinar matahari karena klorokuin dapat mengikat melanin, (2) efek imunosupresan dengan berikatan pada membran lisosom untuk menghalangi metabolisme rantai α dan β pada HLA kelas II, dan (3) efek antiinflamasi dengan mengurangi pelepasan IL-1, IL-6 dan TNF- α dari makrofag dan pelepasan IFN- γ dari sel T.⁶

Beberapa pasien dengan CLE resisten merespon terhadap diaminodifenidil sulfon dengan dosis awal 25 mg dua kali sehari dan dapat ditingkatkan sampai 200-400 mg/hari. Isotretinoin 0,5-2 mg/kg/hari dan asitretin 10 sampai 50 mg/hari dapat digunakan. Thalidomid 50-200 mg sangat efektif untuk CLE resisten terhadap pengobatan lain.⁶

Pasien khususnya dengan gejala penyakit kulit yang parah, pemberian metilprednisolon intravena dapat digunakan. Pada kasus yang tidak akut, pemberian glukokortikoid dosis sedang perhari (prednison 20-40 mg/hari, yang diberikan sebagai dosis single pada pagi hari) dapat digunakan sebagai suplemen terapi dengan antimalaria.⁶

Imunosupresif seperti azatioprin (Imuran) 1,5-2 mg/kg/hari dapat digunakan bersama dengan glukokortikoid pada pasien dengan gejala CLE yang parah. Mikofenolat mofetil (MMF) 2,5-3 g/hari, sama seperti azatioprin tetapi dengan inhibisi yang lebih spesifik terhadap limfosit.⁶

Terapi biologi seperti anti-TNF dapat digunakan untuk pengobatan CLE yang membandel terutama SCLE, contohnya etanercept, adalimumab, infliximab.⁶

Prognosis Cutaneous Lupus Erythematosus

ACLE sangat erat berhubungan SLE sehingga prognosisnya sangat bergantung pada aktivitas dan derajat keparahan SLE. Pada pasien SCLE 15% berkembang menjadi SLE, termasuk

nefritis lupus. Dibutuhkan pemantauan jangka panjang pada pasien SCLE untuk penemuan dini risiko progresivitas keterlibatan sistemik. Sedangkan pada kebanyakan pasien DLE yang tidak diterapi, dapat menjadi skar yang secara progresif melebar dan dapat menjadi skar

alopecia. Hal ini sangat mengganggu secara psikososial dan menurunkan kualitas hidup pasien. Jarang sekali lesi dapat beresolusi spontan. Pada penghentian terapi, lesi yang non aktif dapat mengalami eksaserbasi.¹⁷

Tabel 2. Klinis, pemeriksaan imunologis dan mikroskopis CLE.

	Akut	Subakut	Kronik (DLE)
Klinis	<p>ACLE Lokal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Butterfly rash: Lesi eritematosa yang simetris dan konfluens disertai edema pada area pipi kanan dan kiri dan melintasi hidung ▪ Lesi eritematosa dapat meluas sampai ke dahi, dagu dan area V leher ▪ Jarang ditemukan mengenai lipatan nasolabial <p>ACLE Generalisata</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesi makulapapular/erupsi makulapapular mengenai ekstremitas atas dan tangan sisi ekstensor, jarang melibatkan sendi. ▪ Eritema perivaskular pada lipatan kuku dan telangiekstasis 	<p>Makula atau papul eritematosa yang berkembang menjadi lesi plak anular hiperkeratotik atau lesi papulaskuamosa, ditemukan pada punggung atas, bahu, lengan sisi ekstensor, area V leher, jarang mengenai wajah</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Makula merah keunguan, papul atau plak kecil yang secara cepat menjadi permukaan kulit yang hiperkeratotik, diawali plak eritematosa menyerupai uang logam berbatas tegas, ditutupi skuama yang melekat menutupi folikel rambut ▪ Khas : plak eritematosa yang meluas dengan area hiperpigmentasi di bagian perifer dan skar atrofik, telangiekstasis dan hipopigmentasi ▪ Alopecia ▪ Ditemukan pada wajah, kulit kepala, telinga, area V leher dapat meluas sampai ke leher bagian bawah dan sisi ekstensor ekstremitas. ▪ Dapat terjadi di mukosa oral, nasal dan genital
Pemeriksaan Imunologis	<p>Tes ANA + (95%)</p> <p>Titer anti-dsDNA dan anti-Sm tinggi</p>	<p>Anti-Ro/SSA + (70%)</p> <p>Tes ANA + (70%-80%)</p> <p>Anti-dsDNA + (5%)</p>	<p>Titer ANA, dsDNA, Sm dan Ro/SSA rendah</p>
Pemeriksaan Mikroskopis	<p>Pemeriksaan Histopatologi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidermis : <ul style="list-style-type: none"> - Perubahan vakuola yang banyak pada lapisan basal - Biasanya tidak ditemukan Civatte bodies ▪ Dermis: <ul style="list-style-type: none"> - Edema, perdarahan kecil dan sedikit infiltrasi sel radang terutama limfosit - Sel eosinofil ditemukan pada ACLE yang disebabkan obat - Deposit fibrin disekitar pembuluh darah kapiler, kolagen, interstitial menyebabkan penebalan daerah basal. - Ditemukan musin 	<p>Pemeriksaan Histopatologi</p> <p>Lesi SCLE memperlihatkan persamaan dengan DLE.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidermis: <ul style="list-style-type: none"> - Pada Lesi SCLE lebih banyak perubahan vakuola di lapisan basal dan atrofi epidermis - Lebih sedikit hiperkeratosis atrofi pilosebaseus, penebalan membran basal dan infiltrat seluler - Keratosit apoptotik (Civatte bodies) cukup banyak pada epidermis ▪ Dermis: <ul style="list-style-type: none"> - Lebih banyak edema dan musin superfisial 	<p>Pemeriksaan Histopatologi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidermis <ul style="list-style-type: none"> - Perubahan vakuola - Adanya Civatte bodies (keratosit apoptotik) - Penebalan membran basal hiperkeratosis - Lapisan malpighi yang atropi ▪ Dermis <ul style="list-style-type: none"> - Adanya infiltrat sel radang yaitu limfosit dan makrofak yang berkumpul disekitar folikel pilosebaseus - Alopecia, ditemukan kelenjar sebaseus yang mengecil dan infiltrat lekosit yang banyak
	<p>Pemeriksaan Imunofloresen</p> <p>Ditemukan deposit IgM pada dermal-epidermal junction dan IgG di daerah epidermal</p>	<p>Pemeriksaan Imunofloresen</p> <p>Ditemukan deposit IgG dengan gambaran <i>dust like particles</i> dan deposit granular anti-Ro</p>	<p>Pemeriksaan Imunofloresen</p> <p>Ditemukan deposit C₃ dan IgM</p>

RINGKASAN

Imunopatologi terjadinya CLE merupakan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, dimana faktor genetik yang diketahui dapat menyebabkan kerentanan terhadap terjadinya CLE adalah gen *major histocompatibility complex* (MHC), sedangkan faktor lingkungan yang utama dapat menyebabkan terjadinya CLE adalah radiasi sinar ultraviolet yang dapat menyebabkan terjadinya apoptosis, adanya presentasi autoantigen, dan diproduksinya berbagai macam sitokin. Imunopatologi terjadinya CLE melibatkan banyak sel yaitu sel keratinosit, sel endotel, sel dendritik, sel B, sel Th1, sel Th17, sel T regulator, sel T sitotoksik CD8, *invarian natural killer T cells*. Selain faktor genetik dan lingkungan yang berperan pada imunopatologi terjadinya CLE, ada beberapa faktor lainnya yaitu faktor hormonal, merokok, obat-obatan dan virus.

CLE memperlihatkan gambaran mikroskopik histopatologi yang spesifik untuk lupus eritematosus. Berdasarkan gambaran klinis, perubahan histopatologi, kelainan laboratorium dan lamanya lesi CLE diklasifikasikan menjadi *acute cutaneous lupus erythematosus*, *subacute cutaneous lupus erythematosus*, dan *chronic cutaneous lupus erythematosus*. Terapi CLE terdiri atas lokal dan sistemik, namun yang paling penting mengevaluasi apakah ada lupus eritematosus sistemik yang menyertainya karena prognosis CLE bergantung pada aktivitas dan derajat keparahan SLE.

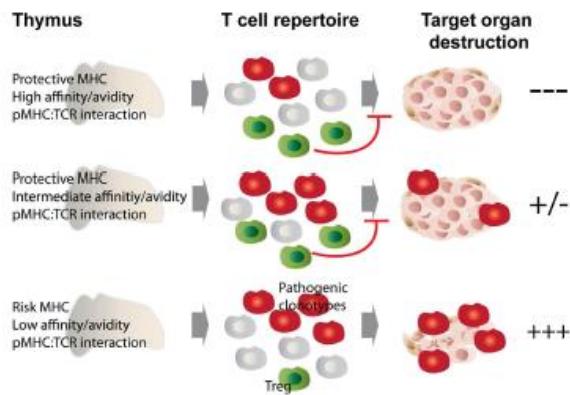
UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya tujuhan kepada kedua pembimbing saya, Dr. Drs. Kusmardi, MS. dan dr. Riesye Arisanty, SpPA yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya ditengah kesibukannya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada teman-teman Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi dan keluarga atas segala bentuk masukan dan dukungan selama proses pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

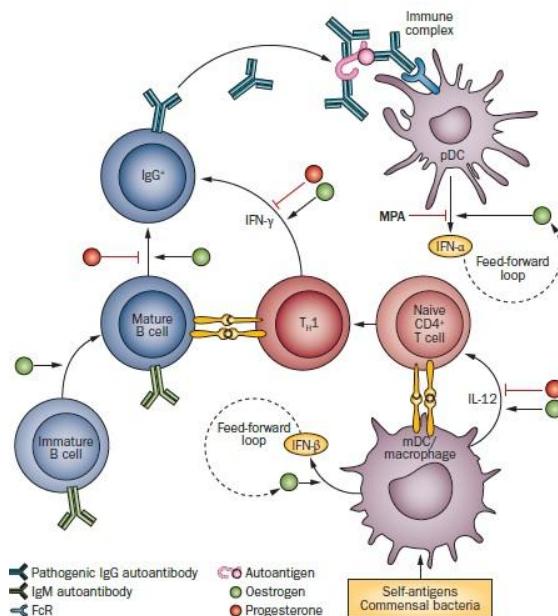
DAFTAR PUSTAKA

1. Kunz M, König IR, Schillert A, Kruppa J, Ziegler A, Grallert H, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2015;24:510-5.
2. Privete ED, Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of CLE. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:584-90.
3. Hersh AO, Arkin LM, Prahalad S. Immunogenetics of cutaneous lupus Erythematosus. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:470-5.
4. Yu Cong, Chang Christopher, Zang Jianzhong. Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. *J. Autoimmun*. 2013;41:34-45.
5. Schultz HY, Dutz JP, Furukawa F, Goodfield M, Kuhn A, Lee LA, et al. From pathogenesis, epidemiology, and genetics to definitions, diagnosis, and treatments of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis: A report from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE) 2013. *J Invest Dermatol*. 2015;135:7-12.
6. Kang Insoo, Craft Joe. The skin in vascular and connective tissue and other autoimmune disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1509-35.
7. Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. Achtman and Werth *Arthritis Research and Therapy*. 2015;17:182.
8. Osmola A, Namysl J, Jagodzinski PP, Prokop J. Genetic background of cutaneous forms of lupus erythematosus: update on current evidence. *J Appl Genet*. 2004;45:77-86.
9. Tsai S, Santamaria P. MHC class II polymorphism, autoreactive T cells, and autoimmunity. *Frontiers Immunol*. 2013;4:1-7.
10. Meurer M. Immunopathology of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer; 2005. p. 305-10.
11. Jones SK. The effect of hormonal and other stimuli on cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro: their possible role in the induction of cutaneous lupus lesions. *Br J Dermatol*. 1992;126:554-60.

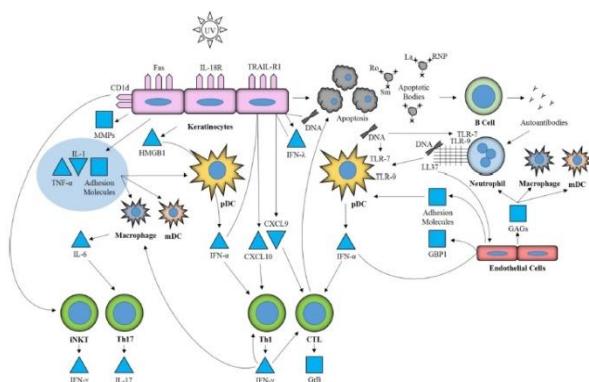
Daftar Pustaka bersambung ke halaman



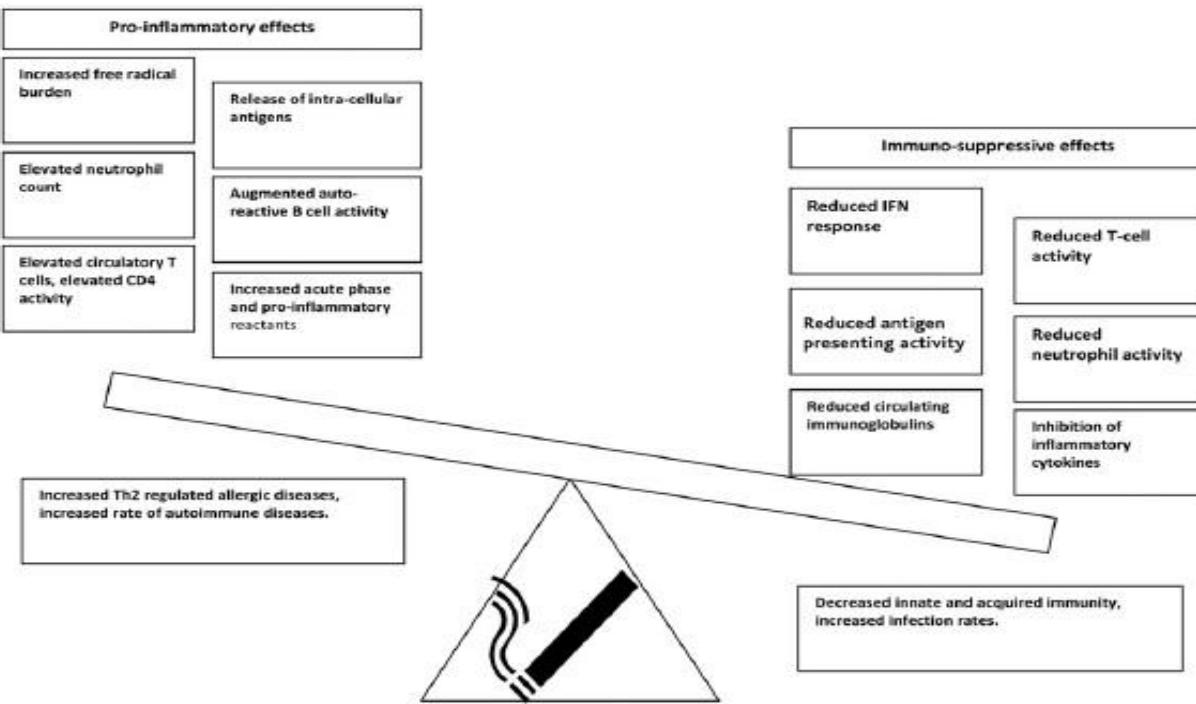
Gambar 1. Afinitas interaksi antara molekul MHC dengan Sel T autoreaktif. Afinitas interaksi antara molekul MHC dan sel T autoreaktif yang sedang sampai tinggi mempunyai efek proteksi terhadap CLE, sedangkan afinitas interaksi antara molekul MHC dan sel T autoreaktif yang rendah mengakibatkan lolosnya sel T autoreaktif dari seleksi negatif di timus kemudian masuk ke perifer berikatan dengan antigen presenting cell (APC) seperti sel dendritik yang kemudian akan melepaskan interferon tipe I dan memulai proses peradangan yang menyebabkan terjadinya CLE.⁹



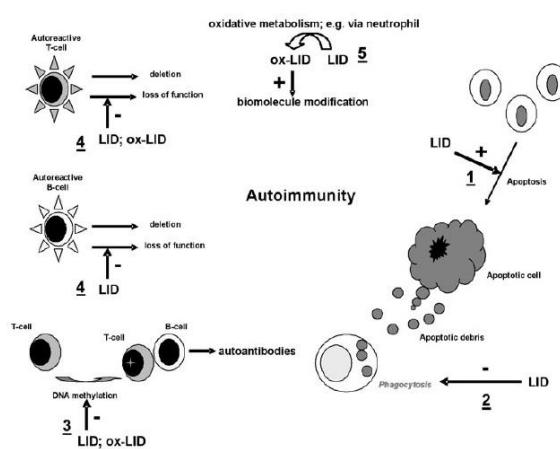
Gambar 3. Mekanisme hormon seks pada CLE. Estrogen menyebabkan terjadinya CLE dengan merangsang pembentukan IFN tipe 1 sedangkan progesteron dapat melawan efek dari estrogen.¹²



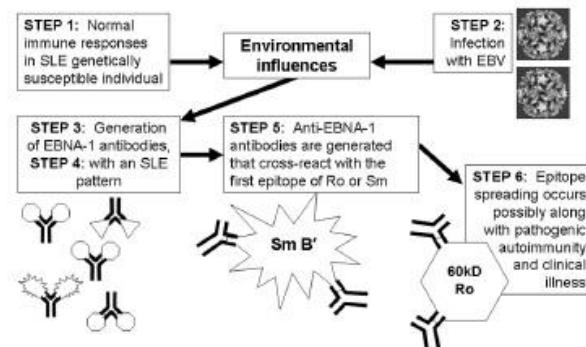
Gambar 2. Mekanisme radiasi sinar ultraviolet pada CLE. Keratinosit memproduksi sitokin dan molekul pro peradangan sebagai respon terhadap radiasi sinar ultraviolet. Aktivitas sel-sel tersebut dan sitokin yang dihasilkannya menyebabkan dimulainya pembentukan lesi pada *cutaneous lupus erythematosus*.⁷



Gambar 4. Mekanisme merokok pada CLE. Merokok dapat merusak sistem imun dengan berbagai cara, salah satunya dengan meningkatkan efek pro peradangan sehingga meningkatkan terjadinya penyakit autoimun.¹³



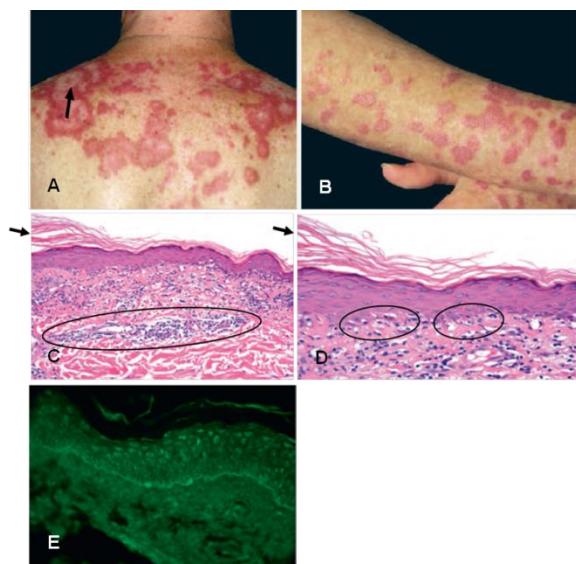
Gambar 5. Mekanisme obat-obatan pada CLE. Lupus-inducing drug (LID) dan LID yang teroksidasi (ox-LID) dapat meningkatkan apoptosis, mengurangi fagositosis, menghambat metilasi DNA sel T, menghambat delesi sel T dan B yang autoreaktif, dan meningkatkan metabolisme oksidatif obat.¹⁴



Gambar 6. Mekanisme virus EBV pada CLE. Anti-EBNA-1 yang dihasilkan oleh individu yang rentan terhadap CLE akan bereaksi silang dengan epitop dari Ro atau Sm menyebabkan terjadinya CLE.¹⁵

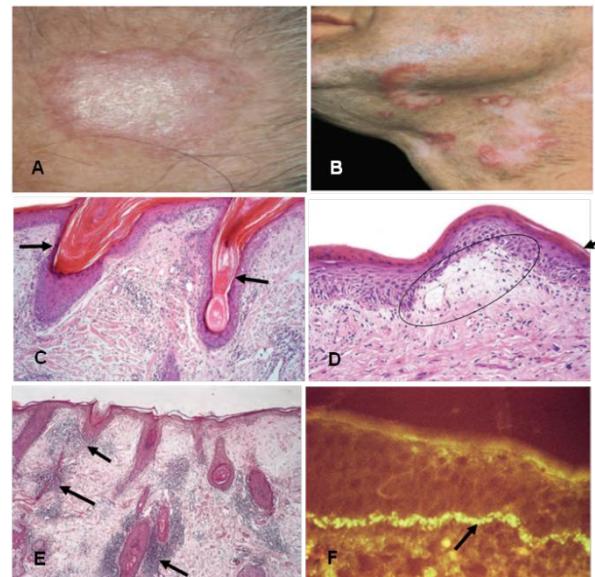


Gambar 7. Acute cutaneous lupus erythematosus. A. ACLE lokal, terlihat eritema berbatas tegas membentuk gambaran seperti kupu-kupu dengan sedikit edema. B. ACLE generalisata, terlihat plak eritema berbatas tegas pada tangan bagian dorsal, jari dan sekitar kuku tanpa melibatkan area sendi. C. Area sekitar kuku terlihat eritema dan telangiekstasis. D. Tampak penebalan daerah membran basal, perubahan vakuola, dan atropi epidermis. E. Tampak adanya infiltrat limfosit di sekitar folikel rambut (H&E). F. Deposit IgG daerah epidermal.^{6,18,19}



Gambar 8. Subacute cutaneous lupus erythematosus. A. SCLE anular pada punggung atas seorang perempuan berusia 38 tahun, dengan area sentral

yang hipopigmentasi dan tidak ada atrofi kulit. B. SCLE papuloskuamosa pada lengan bawah bagian ekstensor seorang perempuan berusia 26 tahun. C. Tampak ortokeratosis, infiltrat selular. D. Pada pembesaran tampak ortokeratosis, perubahan vakuola setempat-setempat pada lapisan basal (H&E). E. Deposit granular anti-Ro.^{6,18,19}



Gambar 9. Discoid lupus erythematosus. A. Terlihat plak eritema di dahi dengan hiperkeratosis dan folikel rambut yang menghilang pada laki-laki berumur 60 tahun dengan riwayat CLE selama 25 tahun. Lesi ini baru ada selama 3 bulan dan belum ada atrofi dermis pada tahap ini. B. Adanya plak eritema pada daerah leher dan wajah, berbatas tegas, bulat sampai oval dengan sedikit indurasi. Beberapa plak memperlihatkan hiperkeratosis ringan dan adanya atrofi dermis. Area yang hipopigmentasi dan membekas menandakan lesi yang sudah sembuh. C. Tampak follicular plugging. D. Tampak parakeratosis dan musin. E. DLE memperlihatkan infiltrat di dermis superfisial dan bagian dalam dengan aksentuasi perifolikuler (H&E). F. Deposit C3 di daerah membran basemen.^{6,18,20}

Lanjutan Daftar Pustaka

12. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;144:1-12.
13. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34: 258-65.
14. Evans MD, Samanta A. Drug induced lupus. Lupusuk; 2015. [Diunduh 26 Oktober 2017]. Tersedia dari: <http://www.lupusuk.org.uk/medical/gp-guide/diagnosis-of-lupus/associated-illnesses/drug-induced-lupus>.
15. Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *Buletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2006;64:45-50.
16. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:391-404.
17. Budianti WK. Lupus eritematosus kutan. In: Menaldi SL SW, Bramono K, Indriatmi W, editors. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin.* 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2017. p. 300-2.
18. Patterson JW. The lichenoid reaction pattern (interface dermatitis). In: *Weedon's skin pathology.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2016. p. 63-73.
19. Johnson RB. Lichenoid Reaction Pattern. In: Houston M, Cook L, editors. *Weedon's Skin Pathology Essential.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012. p. 44-6.
20. Luzar B, Calonje E. Idiopathic connective tissue disorders. In: Schmitt WR, Cook L, Harrison R, editors. *McKee's Pathology of The Skin with Clinical Correlation.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 711-34.