



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Perkembangan pemeriksaan penunjang dan tata laksana berbagai penyakit kulit.

Gambaran Klinis Karsinoma Sel Basal di Poli Tumor dan Bedah Kulit RSUP Dr. Hasan Sadikin Tahun 2014-2017

Pengaruh Pemberian Probiotik *Lactobacillus plantarum* dalam Tata Laksana Dermatitis Atopik

Hubungan Pewarna Sintetis terhadap Kejadian Dermatitis Kontak Okupasional pada Pengrajin Kain Jumputan Pelangi Palembang

Angka Kejadian dan Karakteristik Tinea Kapitis di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode 2016–2020

*Chronic Bullous Disease of Childhood*: Tinjauan Klinis, Histopatologi, dan *Direct Immunofluorescence* Pada Penegakan Diagnosis

Kasus Serial: Efektivitas Terapi Dermatitis Seboroik Berdasarkan Panduan Pengobatan 2017

Alopesia Areata Sebagai Sekuele Post Reinfeksi COVID-19

Mukormikosis Kutan Pada Anak: Tinjauan Pustaka

Keratoakantoma : Diagnosis dan Tatalaksana

MDVI	Vol. 49	No. 3	Hal. 132-189	Jakarta Juli 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	--------------	----------------------	----------------

## DAFTAR ISI

**Editorial:** Perkembangan pemeriksaan penunjang dan tata laksana berbagai penyakit kulit. 132  
*Sri Linuwih SW Menaldi*

### ARTIKEL ASLI

Gambaran Klinis Karsinoma Sel Basal di Poli Tumor dan Bedah Kulit RSUP Dr. Hasan Sadikin Tahun 2014-2017 133 - 138

*Eva Krishna Sutedja\*, Nurmaliha Wulandini, Wulan Mayasari*

Pengaruh Pemberian Probiotik *Lactobacillus plantarum* dalam Tata Laksana Dermatitis Atopik 139 - 144

*Izzah Faidah, Lukman Ariwibowo\**

Hubungan Pewarna Sintetis terhadap Kejadian Dermatitis Kontak Okupasional pada Pengrajin Kain Jumputan Pelangi Palembang 145 - 151

*Reza Mayasari\*, Soenarto Kartowigno, Nopriyati, Syarif Husin*

Angka Kejadian dan Karakteristik Tinea Kapitis di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode 2016–2020 152 - 157

*Risa Miliawati Nurul Hidayah\*, Khairani Dewi T., Hendra Gunawan, Reiva Farah Dwiyan, Chrysanti, Lies Marlisa Ramali*

### LAPORAN KASUS

*Chronic Bullous Disease of Childhood*: Tinjauan Klinis, Histopatologi, dan *Direct Immunofluorescence* Pada Penegakan Diagnosis 158 - 162

*Nita Damayanti\*, Yulia Eka Irmawati, Sunardi Radiono, Yohanes Widodo, Ery Kus Dwianingsih*

Kasus Serial: Efektivitas Terapi Dermatitis Seboroik Berdasarkan Panduan Pengobatan 2017 163 - 167

*Rhida Sarly Amalia, Dini Daniaty, Sandra Widaty\**

Alopesia Areata Sebagai Sekuele Post Reinfeksi COVID-19 168 - 172

*Rudi Chandra\*, Djohan*

### TINJAUAN PUSTAKA

Mukormikosis Kutan Pada Anak: Tinjauan Pustaka 173 - 181

*Dina Febriani\*, Suci Widhiati*

Keratoakantoma : Diagnosis dan Tatalaksana 182 - 189

*Nevristia Pratama<sup>1</sup>\*, Ketut Kwartantaya Winaya<sup>1</sup>, Nandya Dwi Zella<sup>2</sup>*

### PERKEMBANGAN PEMERIKSAAN PENUNJANG DAN TATA LAKSANA BERBAGAI PENYAKIT KULIT

MDVI pada edisi ke-3 kali ini memuat berbagai topik, terutama bidang dermatologi. Aspek yang dibahas lebih banyak pada tata laksana, dan hanya tiga topik yang membahas tentang penegakan diagnosis. Kami akan mengulas selang pandang sebagai pengantar dalam edisi ini.

Penggunaan probiotik di bidang dermatologi sudah sering dipublikasikan. Hasil penelitian yang dipublikasikan mengemukakan perbaikan klinis pada kasus dermatitis atopik dengan alergi, yang diukur melalui SCORAD. Penggunaan obat biologik pada dermatitis atopik juga memberikan hasil yang baik, walaupun terapi ini tidak murah. Perlu dipertimbangkan sebagai pengobatan alternatif pada dermatitis atopik, terutama pada kondisi yang berulang dan berat. Obat biologik juga sangat bermanfaat pada kasus psoriasis yang kambuhan.

Pada era pandemi Covid-19, banyak dilaporkan keterlibatan organ termasuk kulit. Alopecia areata merupakan kelainan pada kulit tersering, yang diduga disebabkan gangguan respon imun. Hal ini menyebabkan kaskade sitokin yang mengganggu *hair follicle immune*

*privilege* (HFIP). Patogenesis alopecia ini masih terus dipelajari oleh para ahli.

Terkait infeksi fungal, tinea kapitis tipe *grey patch* merupakan tipe terbanyak (56,7%) dari keseluruhan tinea kapitis yang diperoleh dari data kunjungan di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RS Hasan Sadikin, Bandung. Sebuah telaah kasus berbasis bukti, yaitu mukormikosis juga ditampilkan pada edisi kali ini. Mukormikosis memiliki mortalitas dan morbiditas yang tinggi, sehingga penting sekali menentukan cara membangun diagnosis yang tepat.

Semoga hasil penelitian, laporan kasus dan telaah pustaka yang telah sejawat kirim dan kami unggah di MDVI edisi ke- 3 dapat bermanfaat untuk para pembaca MDVI.

*Sri Linuwih SW Menaldi  
Tim Editor MDVI*

### KERATOAKANTOMA : DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA

Nevristia Pratama<sup>1\*</sup>, Ketut Kwartantaya Winaya<sup>1</sup>, Nandya Dwi Zella<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FK Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar – Bali

<sup>2</sup>Dokter Internship RSU Advent – Lampung

#### ABSTRAK

Keratoakantoma merupakan tumor kulit berasal dari folikel rambut dan dapat juga terjadi pada area tidak berambut, dengan memiliki pertumbuhan cepat dan regresi spontan. Insiden KA lebih sering terjadi pada populasi kulit putih dan cenderung lebih tinggi pada laki-laki. Etiologi terjadinya KA dikaitkan oleh beberapa faktor, faktor paparan ultraviolet merupakan faktor risiko utama terjadinya KA. Dalam mediagnosa KA didasarkan 3 prinsip, antara lain adanya manifestasi klinis khas dari tumor crateriform, pertumbuhan cepat dengan perjalanan trifasik dan pemeriksaan histopatologi. Secara garis besar KA memiliki beberapa varian klinis, yakni KA soliter dan KA multiple. Gambaran klinis dan histopatologis dari KA juga bervariasi, sesuai dengan tahapan yang terjadi yaitu tahap proliferasi, tahap berkembang sempurna, dan tahap regresi, sedangkan untuk gambaran dermoskopi dari KA ditandai dengan massa keratin tidak berstruktur berwarna putih-kekuningan di bagian tengah, dan dikelilingi oleh pembuluh darah dengan berbagai bentuk dan lingkaran putih (*whitish halo*). Pada sebagian besar kasus KA terjadi regresi spontan sehingga pada beberapa kasus dapat dilakukan strategi berupa pemantauan/watchful-waiting. Keratoakantoma seringkali sulit dibedakan dengan KSS, sehingga baku emas untuk tatalaksana KA dengan bedah eksisi dan dilanjutkan untuk pemeriksaan specimen serta terdapat beberapa terapi alternatif lain yang dapat dilakukan untuk KA.

**Kata kunci :** keratoakantoma, KA Soliter, KA Multiple

### KERATOACHANTHOMA : DIAGNOSIS AND TREATMENT

#### ABSTRACT

Keratoakantomas are skin tumors originating from hair follicles and can also occur in hairless areas, with rapid growth and spontaneous regression. The incidence of KA is more common in the white population and tends to be higher in men. The etiology of KA is associated with several factors. Ultraviolet exposure is a major risk factor for KA. Diagnosis of keratokantoma is based on 3 principles, that are presence of typical clinical manifestations of crateriform tumors, rapid growth with triphasic phase, and histopathological examination. In general, KA has several clinical variants, that are solitary KA and multiple KA. The clinical and histopathological features of KA also vary according to the stages that occur, that are proliferation stage, the fully developed stage, and the regression stage, while the dermoscopic image of KA is characterized by a white-yellowish unstructured keratin mass in the middle, and surrounded by various shapes of blood vessels and white circles (*whitish hello*). In most cases of KA, spontaneous regression can occurs, so that in some cases, monitoring / watchful-waiting strategy can be implemented. Keratoakantoma is often difficult to distinguish from SSC, so the gold standard for the management of KA is surgical excision followed by examination of the specimen, and there are several other alternative therapies that can be performed for KA.

**Key word:** keratoakantoma, Soliter KA, Multiple KA

---

#### Korespondensi:

Jl. Diponegoro No.1, Denpasar Bali, 80113,  
Telp/Fax: (0361) 227912,  
Email: nevrastia\_p23@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Keratoakantoma (KA) merupakan tumor epitel pada kulit dan membran mukosa dengan karakteristik pertumbuhan yang cepat dan cenderung mengalami regresi spontan.<sup>1-3</sup> Beberapa ahli berpendapat KA merupakan tumor kulit jinak dengan prototipe “*pseudomalignant*”, dan beberapa ahli lain berpendapat bahwa KA sebagai tumor kulit ganas dan dianggap sebagai varian karsinoma sel skuamosa (KSS).<sup>5</sup> Keratoakantoma dikenal sebagai “*molluscum sebaceum*”, “*pseudotumor*”, dan “*self-healing squamous cell carcinoma*”.<sup>6</sup>

Insiden terjadinya keratoakantoma ditemukan pada individu berkulit putih dan hampir sama pada kedua jenis kelamin dengan kemungkinan predileksi sedikit lebih tinggi pada laki-laki.<sup>5,6</sup> Etiologi KA masih belum diketahui secara pasti dan beberapa faktor nampaknya berperan dalam patogenesis terjadinya KA, termasuk paparan sinar ultraviolet, karsinogen kimia, trauma kulit, merokok, kondisi imunodefisiensi, infeksi *human papilloma virus (HPV)* dan kecenderungan genetik.<sup>7,8</sup> Manifestasi klinis KA pada umumnya berupa papul, konsistensi keras, tumbuh cepat dalam waktu 4-6 minggu, bentuk kubah dan dibagian tengah berisi sumbatan keratin tertutup krusta, bila sumbatan keratin diangkat maka akan tampak seperti kawah atau “*volcano like appearance*”.<sup>8,9</sup>

Keratoakantoma cenderung mengalami regresi spontan sehingga sebagian para ahli berpendapat untuk hanya melakukan observasi terhadap perkembangan lesi ini. Namun beberapa ahli lainnya berpendapat bahwa keratoakantoma perlu diterapi karena KA seringkali sulit dibedakan dengan karsinoma sel skuamosa (KSS).<sup>10,11</sup> Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai etiologi, patogenesis, diagnosis serta penatalaksanaan keratoakantoma.

## EPIDEMIOLOGI

Keratoakantoma lebih sering terjadi pada individu berkulit terang dan jarang pada individu kulit gelap. Laki-laki memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk terkena keratoakantoma dibandingkan wanita dengan perbandingan 2:1.<sup>12</sup> Insiden puncak KA telah bergeser pada kelompok usia 65 hingga 71 tahun dari penelitian sebelumnya usia 50 hingga 69 tahun.<sup>6</sup>

## ETIOLOGI

KA dikaitkan dengan berbagai faktor etiologi, diantaranya paparan sinar matahari kronis, paparan sinar radiasi, bahan kimia karsinogen, perokok, faktor genetik, adanya kondisi immunosupresi, trauma serta infeksi *Human Papilloma Virus* (khususnya tipe 19, 25, 48 yang

ditemukan pada pasien HIV dan tipe 6, 9, 14, 16, 35, 37, 58, dan 61) yang dianggap masih kontroversial.<sup>5,7,13</sup>

Peran paparan ultraviolet alami dan buatan merupakan faktor risiko utama untuk KA, yang teridentifikasi melalui seringnya lesi KA pada daerah yang terpapar matahari, peningkatan kasus KA pada musim panas dan pada pasien yang menjalani pengobatan PUVA jangka panjang. Studi Kwiek dkk, mengamati perkembangan KA pada tangan yang terpapar sinar-X pada ahli radiologi intervensi.<sup>6</sup>

Hubungan KA yang diinduksi bahan kimia karsinogen telah dilaporkan pada manusia dan beberapa hewan coba. Dilaporkan kejadian KA lebih tinggi pada kota-kota industri dan pekerja industri yang bersentuhan dengan resin, minyak mineral, dan tar.<sup>4,5</sup>

Hubungan HPV dalam patogenesis KA masih kontroversial. Bukti adanya infeksi HPV pada lesi KA didapatkan dari pemeriksaan *polymerase chain reaction (PCR)*, tetapi penelitian lain gagal mendeteksi material virus pada lesi KA.<sup>5</sup>

Faktor genetik mungkin memiliki peran utama pada KA tipe familial. Pada varian KA lainnya, aspek genetik nampaknya berinteraksi dengan faktor etiologi lainnya (seperti sinar UV, trauma, infeksi).<sup>5</sup>

Beberapa obat seperti imiquimod, *BRAF inhibitors* (vemurafenib, dan sorafenib) dapat menginduksi terjadinya KA sebagai efek samping.<sup>13,14</sup> Keratoakantoma juga ditemukan pada pasien dengan penyakit kulit lainnya seperti psoriasis, lupus eritematosus, liken planus, dermatitis stasis, dermatitis atopik, herpes zoster, akne konglobata dan pemfigus foliaceus.

## PATOGENESIS

### TGFb (*transforming growth factor beta receptor 1*) signaling pada KA

Implikasi dari TGFb pada formasi KA ditunjukkan dari studi Goudie dkk, dimana pada studi tersebut ditemukan korelasi antara mutasi pada gen TGFb1 dengan fenotipe MSSE (*multiple self-healing squamous epithelioma*). TGFb 1 dan 2 adalah transmembran serin/ treonin kinase yang menginduksi sinyal superfamilial protein TGFb dari permukaan sel ke sitoplasma.<sup>13</sup>

Penghapusan TGFbR1 menyebabkan HNSCC (*head and neck squamous cell carcinoma*) secara spontan pada sejumlah kecil hewan, sehingga menunjukkan bahwa hilangnya reseptor bukanlah peristiwa inisiasi dalam pembentukan tumor. Hilangnya TGFbR1 dan PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) secara bersamaan memicu pembentukan tumor spontan.<sup>13,15</sup> Fakta bahwa timbulnya KA dan KSS terkait dengan perubahan TGFb tidak cukup untuk menyimpulkan bahwa mereka adalah satu entitas.<sup>13</sup> Karena latar belakang molekul KA dan KSS sangat berbeda maka sangat mungkin bahwa hasil

dari pensinyalan TGF $\beta$  juga berbeda.

### Pensinyalan Par3 (*Protease-activated receptor-3*) dalam pembentukan KA

Jalur Par3 berimplikasi pada pembentukan KA dan mempengaruhi target hilir TGF $\beta$ R1 seperti PI3K/ Akt dan MAPK. Secara khusus, Par3 terlibat dalam polaritas sel apiko-basal dan pembelahan sel asimetris.<sup>13</sup>

### Penghambat RAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) mendukung perkembangan KA

Keratoakantoma dengan kategori spesifik muncul pada pasien melanoma yang diobati dengan penghambat BRAF.<sup>13</sup> Perubahan pada V600E, menyebabkan aktivitas BRAF yang lebih tinggi sehingga mengaktifkan jalur *signaling* MAPK yang independen dari RAS. Efek samping obat mutasi spesifik BRAF V600E vemurafenib pada pasien melanoma adalah munculnya KA pada 15-20% pasien.<sup>13</sup>

### Pengobatan interferon

Imiquimod, analog nukleosida dari keluarga imidazoquinolone, menyebabkan peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi karena aktivasi jalur NF $\kappa$ B. Baru-baru ini terdapat bukti mengenai KA yang diinduksi imiquimod sebagai efek sekunder pengobatan imiquimod.<sup>13</sup>

## DIAGNOSIS

Diagnosis KA didasarkan pada 3 prinsip, yaitu adanya manifestasi klinis khas dari tumor *crateriform*, pertumbuhan cepat (minggu-bulan) dengan perjalanan trifasik dan pemeriksaan histopatologi dari spesimen biopsi yang sesuai.<sup>6</sup> Berdasarkan manifestasi klinis, Keratoakantoma terutama terjadi pada daerah yang terpapar sinar matahari, seperti pada kulit wajah, lengan, dan bagian punggung tangan. Dalam kebanyakan kasus, KA terletak pada kulit dengan rambut, tetapi lesi dengan aspek klinis serupa telah dijelaskan di rongga mulut, daerah subungual, mukosa genital, dan konjungtiva.<sup>3,5,6</sup>

Tiga tahap klinis telah dijelaskan yaitu proliferasi, matur, dan penyembuhan. Lesi pada tahap proliferasi adalah papula eritematosa yang membesar dengan cepat yang tumbuh hingga dimensi 1–2 cm atau lebih. Pada tahap ini, lesi simetris dan tegas serta menunjukkan permukaan yang halus. Pada tahap matur terdapat nodul simetris, tegas, eritematosa atau berwarna kulit dengan inti keratotik pada sentral (*crateriform*). Lesi yang regresi ditandai dengan keratotik, sebagian nodul nekrotik yang menjadi datar secara progresif setelah sumbatan keratotik

dihilangkan, yang akhirnya meninggalkan bekas luka yang terhipopigmentasi.<sup>5</sup>

### Keratoakantoma soliter

Karakteristik KA soliter adalah tumbuh cepat sampai 2 cm, dengan penampakan nodul seperti mawar (*rose nodule*) dengan epidermis teregang mengkilap dan sentral keratotik.<sup>13</sup> Adapun beberapa varian dari KA soliter, antara lain *giant* KA yang umumnya berkembang lebih dari 2cm, dalam beberapa kasus bahkan dapat mencapai dimensi 15 cm.<sup>17</sup> KA centrifugum margina tipe KA eksoendofit yang langka dan ditandai oleh beberapa tumor yang tumbuh di area terlokalisasi. Tumor berbentuk anular, polisiklik, atau sirkular.<sup>5, 18</sup> KA subungual yang merupakan varian KA yang langka karena persisten dan sering menyebabkan kerusakan tulang di bawahnya. KA di daerah mukosa, jenis ini sangat jarang dan juga tidak memiliki kecenderungan untuk regresi (**Gambar 1**).<sup>19</sup>

### Keratoakantoma multipel

Keratoakantoma multiple tipe Ferguson-Smith, dikenal sebagai *multiple self healing squamous epithelioma* (MSSE) adalah bentuk tersering dari KA multiple dan merupakan tipe familial yang diturunkan secara autosom dominan. Pasien mulai timbul KA umumnya pada saat remaja atau saat dewasa muda, namun onset pada saat anak-anak juga dapat terjadi (**Gambar 1**).<sup>5,13</sup>

Keratoakantoma erupitif generalisata (GEKA) Grzybowski, varian yang ditandai dengan adanya ratusan hingga ribuan papula keratotik folikel kecil yang tersebar di seluruh tubuh yang muncul secara spontan selama



**Gambar 1.** Gambaran keratoakantoma (A) KA tipe soliter dengan gambaran masing-masing tahapan; (B) KA tipe multipel; (C) GEKA Grzybowski; (D) KA subungual<sup>6</sup>

6-8 bulan, dengan dominasi di area yang terpapar sinar matahari (**Gambar 1**).<sup>5,13</sup>

Keratoakantoma multiple tipe Witten dan Zak muncul dalam rentang 1–30 papula yang tetap kecil atau ukurannya sangat membesar. Lesi menunjukkan penyembuhan sentral dan siklus hidup dengan resolusi sempurna yang terjadi setelah beberapa bulan.<sup>13</sup>

Keratoakantoma pada sindrom Muir-Torre dapat muncul soliter atau multipel. Sindrom Muir-Torre adalah genodermatosis dominan autosomal bersamaan dengan keganasan viseral, terutama kanker usus besar dengan neoplasma sebaceous.

Keratoakantoma pada pasien yang menderita xeroderma pigmentosum (XP) merupakan gangguan resesif autosomal disebabkan oleh kerusakan pada gen yang mengkode enzim perbaikan DNA yang diinduksi UV.<sup>13</sup>

Keratoakantoma persisten non-familial digambarkan sebagai varian berbeda yang muncul sporadis, idiopatik tanpa resolusi spontan. Dilaporkan satu kasus, tumor terus tumbuh selama jangka waktu 35 tahun.<sup>13</sup>

Keratoakantoma reaktif diinduksi oleh pengobatan penghambat BRAF kinase (vemurafenib atau sorafenib), pada pasien ini sering berkembang menjadi KA soliter yang diseminata multipel di daerah yang terpapar sinar matahari dan tidak terpapar sinar matahari. Pembentukan tumor iatrogenik biasanya terjadi 8 minggu setelah inisiasi terapi inhibitor akibat aktivasi paradoksikal jalur ERK MAPkinase.<sup>13</sup>

## Pemeriksaan Penunjang

### Dermoskopi

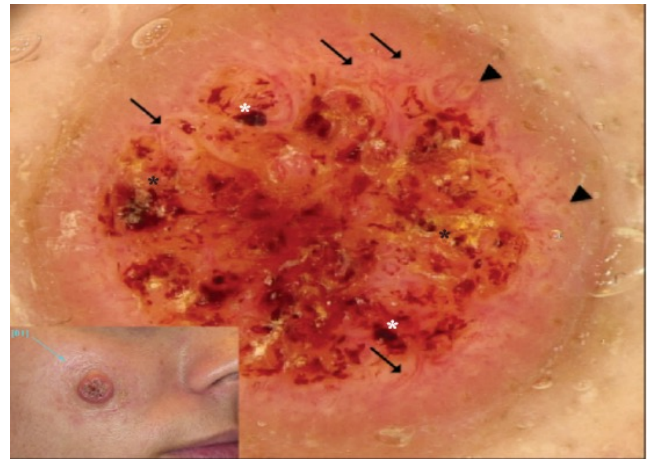
Pada pemeriksaan dermoskopi, KA dan KSS tidak dapat dibedakan secara jelas karena memiliki gambaran dermoskopi yang serupa, namun membantu untuk membedakan KA dari nodul non-pigmen lainnya, seperti karsinoma sel basal nodular, karsinoma intraepidermal hipertrofik dan melanoma amelanotic.<sup>6,20</sup> Kriteria diagnostik dermoskopi pada KA ditandai adanya massa keratin tidak berstruktur berwarna putih-kekuningan di bagian tengah, dan dikelilingi oleh pembuluh darah dengan berbagai bentuk dan lingkaran putih (*whitish halo*, yang menyebabkan tumor seolah-olah berada dalam latar belakang berwarna putih) (**Gambar 2**).<sup>20-22</sup> Studi yang dilakukan oleh Pyne dkk melaporkan pada 510 kasus KA dan KSS didapatkan gambaran dermoskopi pembuluh darah yang bercabang lebih banyak ditemukan pada kasus KA dibanding dengan KSS (20% vs 12.4%).<sup>23</sup>

## Pemeriksaan histopatologi KA

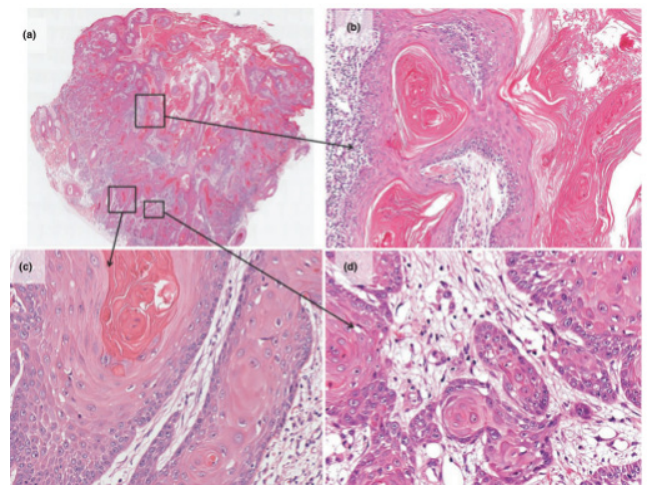
Secara histopatologi, temuan patologi dasar KA ditandai dengan beberapa temuan yaitu Relatif batas jelas dan simetris, Lesi multilobular dengan sumbat keratin sentral, bibir epitel yang menjorok dan ditutupi oleh epidermis normal.<sup>2</sup>

### Tahap proliferasi awal

Tahap proliferasi awal ditandai dengan beberapa hingga banyak invaginasi struktur infundibular terisi keratin dan beranastomosis atau bergabung satu sama lain, tetapi belum membentuk tanduk keratotik sentral.<sup>2,24</sup> Untuk mendiagnosis KA stadium awal/ proliferaatif secara



**Gambar 2.** Pemeriksaan dermoskopi (pembesaran 10x) pada nodul keratotic eritematosa pipi kanan menunjukkan blood spots (bintang putih), keratin (bintang hitam), mutiara keratinisasi (panah hitam), dan pembuluh melingkar dan berkelok-kelok (hitam panah)<sup>20</sup>



**Gambar 3.** Histopatologi keratoakantoma tahap proliferasi (a) struktur infundibular terinvaginasi beranastomosis tanpa sumbat keratotik sentral (b) keratinisasi lamellar, tanpa nuklea atypia (c) pertumbuhan pale pink cell yang besar (d)perbatasan infiltrasi dan nuklea atypia pada pinggiran lobulus<sup>6</sup>

akurat, penilaian histopatologi harus mengkonfirmasi ketiadaan virtual atipia nuklea dalam sel-sel yang berproliferasi dari struktur epidermal atau infundibular yang tervaginasi (**Gambar 3**).<sup>6</sup>

#### Tahap berkembang sempurna/ *well-develop*

Pada tahap ini, histopatologi KA menunjukkan karakteristik arsitektur seperti kawah (lesi eksoendofit dengan sumbat keratotik besar sentral yang dibentuk oleh gabungan infundibula melebar), bibir epitel menjorok yang ditutupi dengan epidermis normal dan lobulus neoplastik dengan proliferasi sel besar berwarna merah muda pucat dengan sitoplasma eosinofilik seperti kaca yang menunjukkan keratinisasi padat (**Gambar 4**).<sup>2,24</sup>

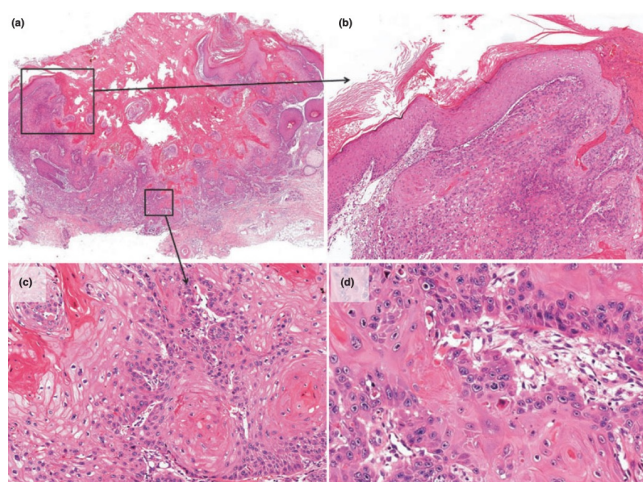
#### Tahap regresi

Pada tahap regresi, secara histopatologis KA ditandai dengan struktur berbentuk cangkir, dangkal, berisi 1/2 keratin dibatasi oleh epitel tipis dengan inflamasi dermal dan fibrosis.<sup>2,25</sup> Keratoakantoma yang mengalami regresi total menunjukkan kehilangan fitur diferensiasi isthmus.<sup>25</sup>

### DIAGNOSIS BANDING

Presentasi klinis dan histopatologi KA dapat muncul menyerupai berbagai penyakit lain, termasuk diantaranya karsinoma sel skuamosa (KSS), aktinik keratosis (AK), penyakit bowen *crateriform*, keratosis seboroik *crateriform*, *verruca crateriform*.<sup>2</sup>

Perbedaan klinis dan morfologi antara KA dan KSS



**Gambar 4.** Histopatologi keratoakantoma tahap berkembang sempurna a)lesi bersifat eksoendofit dan multilobular dengan batas infiltrasi minimal (b)bibir epitel menjorok dengan sumbat keratotik sentral (c)lobulus pale pink cells yang besar mendominasi, nuklea atipia umumnya tidak dijumpai (d) nuklea atipia dan mitosis terjadi di daerah perifer<sup>6</sup>

**Tabel 1.** Perbedaan keratoakantoma dengan karsinoma sel skuamosa<sup>13</sup>

KA	KSS
<b>Perbedaan biologik</b>	
Pertumbuhan cepat sampai 1-2cm	Pertumbuhan lambat
Involusi	Tidak involusi
Exoendophytic	Predominan endophytic
<b>Perbedaan histopatologik</b>	
Epitel bibir / Epithelial lips	
Tidak ada stromal desmoplasia	Stromal desmoplasia
Abses intraepithelial pada lesi	Jarang ada abses intraepithelial pada lesi
Ulserasi jarang	Umum terjadi ulserasi
Tepi tegas antara tumor dan stroma	Batas tumor dan stroma tidak jelas
	Anaplasia
Abses intraepitel dengan sel akantolitik	Tidak ada kaitan antara eosinophil dan sel akantolitik
Bentuk labu (flask)	
Epithelial collarette	Jarang ditemui
Simetris	Asimetris
	Terdapat melanosit

dapat menyulitkan pada beberapa kasus. Pada kenyataannya 10% tumor dengan diagnosis KA sebenarnya adalah KSS yang maligna dan progresif. Tanda penting dari tumor maligna seperti mitosis yang dominan, sitologi atipia tidak ditemukan pada KA. Regresi spontan dan tidak adanya karakteristik fenotipe maligna mengarahkan pada kesimpulan bahwa KA adalah neoplasma jinak (**Tabel 1**).<sup>13</sup>

Untuk membedakan KA dengan KSS diperlukan eksisi komplit dari lesi mencapai subkutis meliputi *crater*, kedua bibir, dan epidermis sekelilingnya yang tidak terlibat. Cribier et al melaporkan 5 kriteria yang signifikan antara lain epitel bibir, batas luar yang tegas antara tumor dan stroma lebih mengarah kepada KA, ulserasi, banyaknya sel mitosis, pleomorfisme/ anaplasia lebih mengarah kepada KSS.

Pada pemeriksaan PCR juga ditemukan peningkatan IL-10 dan penurunan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) pada KA dibandingkan dengan KSS.<sup>37</sup> Beberapa studi juga melaporkan distribusi *transforming growth factor a* (TGFa) pada mayoritas KA.<sup>13</sup>

Aktinik keratosis (AK), neoplasma kulit terdiri dari proliferasi keratinosit epidermal yang abnormal secara sitologis dan disebabkan oleh paparan sinar UV memiliki lesi berupa papul eritema berukuran diameter 2-6 mm yang kasar dan berskuama. Dapat ditemukan rasa gatal, nyeri



**Tabel 2.** Pemberian agen yang berbeda untuk pengobatan keratoakantoma<sup>7</sup>

Agen	Ukuran jarum	Dosis	Interval	Durasi	Keuntungan
MTX	30 G	12.5-25 mg	1-2 minggu	3 minggu	Ketidaknyamanan saat injeksi relatif < dibandingkan dengan 5-FU Ditoleransi dengan baik oleh banyak pasien tanpa anestesi lokal Biaya rendah Leukovorin penawar yang efektif tersedia untuk MTX
5-FU	30 G	15 mg	1 minggu	3-4 minggu	Paling efektif dalam tahap pertumbuhan yang cepat dan paling banyak digunakan untuk lesi besar (KCM) Biaya rendah
INF- $\alpha$ 2	30 G	3 MIU	1 minggu	5-7 minggu	Memiliki efek antivirus bersamaan terhadap HPV
Bleomycin	27 G	0.2-0.4 mg	1 minggu	2-6 minggu	Jumlah injeksi relatif lebih sedikit Perjalanan klinis lebih pendek

tersengat dan terjadi perdarahan. Gambaran histologis menunjukkan adanya parakeratosis, diskeratosis, atipia seluler dan keratinosit dengan gambaran mitosis.<sup>26</sup>

Penyakit bowen *crateriform*, ini merupakan tipe penyakit bowen yang langka dengan gambaran histopatologi ditemukannya komponen penyakit bowen yang konvensional, yaitu displasia keratinositik pada seluruh lapisan epidermis kecuali lapisan basal.<sup>2,26</sup>

Lesi keratosis seboroik *crateriform* umumnya memiliki proyeksi eksofitik menyerupai jari, karakteristik hiperkeratosis dan aknatisis dengan proliferasi sel basaloid seperti yang terlihat pada keratosis seboroik konvensional.<sup>2,26</sup>

Ogita dkk, mengusulkan terminologi *crateriform verruca* (CFV) dan menjelaskan karakteristik utama dari lesi jinak berupa struktur epitel menyerupai bibir pada perifer, melekat pada sumbat keratin sentral yang mirip arsitektur KA *crateriform*. CFV terdiri dari susunan keratinosit neoplastik yang teratur dan sama ukurannya, serta pada sel batas tidak terdapat atau hanya sedikit inti atipia, berbeda dengan KA dini yang mungkin menunjukkan inti atipia dan gambaran mitosis dari keratinosit neoplastik di perifer.<sup>2,26</sup>

## TATA LAKSANA

Pada sebagian besar kasus KA menunjukkan kecenderungan untuk regresi spontan, pilihan terapi dapat berupa strategi pemantauan/ *watchful-waiting*. Namun karena kesulitan membedakan KA dan KSS secara klinis, pada kebanyakan kasus disarankan pengangkatan dengan bedah eksisi.<sup>5,7,18</sup> Bedah eksisi fusiform dengan margin 5mm merupakan terapi baku emas untuk KA karena mudah dilakukan, memberikan hasil kosmetik yang baik dan jaringan yang dieksisi dapat diperiksa histopatologi

untuk membantu menegakkan diagnosis KA.<sup>6,27</sup> Tindakan penyuntikan agen intralesi, pengangkatan dengan bedah mohs, elektrodesikasi dan kuretase, terapi laser, radioterpi, terapi fotodinamik, *cryotherapy*, terapi sistemik dan topikal dapat dilakukan untuk tatalaksana KA (**Tabel 2**).<sup>27,28</sup>

Terapi penyuntikan agen kemoterapi intralesi (IL) memberikan hasil yang sama dengan operasi pengangkatan dan efek samping yang lebih sedikit dan hasil kosmetik yang lebih baik.<sup>7</sup> Methotrexate (MTX) adalah agen intralesi yang paling sering digunakan, diikuti oleh 5-fluorouracil (5-FU), interferon alpha (INF $\alpha$ ), bleomycin dan kortikosteroid.<sup>5,7</sup> Masalah utama dari perawatan intralesi termasuk kebocoran agen yang diinjeksi dan nyeri yang berhubungan dengan injeksi.<sup>7</sup>

Keratoakantoma soliter yang diobati dengan IL-MTX menunjukkan angka kesembuhan yang tinggi yaitu 71-92%.<sup>27</sup> Dosis umum dengan MTX adalah 12,5 atau 25 mg, dilakukan dengan interval 1-2 minggu antara injeksi.<sup>7</sup> 5-fluorouracil merupakan jenis antimetabolit yang menghambat replikasi DNA dan menghentikan pertumbuhan cepat sel neoplastik. Dosis 5-FU yaitu 15mg/ minggu.<sup>7,29</sup> Interferon- $\alpha$  memiliki efek antineoplastik sekunder untuk tindakan imunomodulator dan efek antiproliferatif dengan dosis 3  $\times$  3 juta IU per minggu intralesi dan resolusi total terjadi rata-rata setelah 5 minggu, serta tidak ada kekambuhan yang diamati.<sup>7,29</sup> Kortikosteroid intralesi juga dapat dijadikan pilihan terapi untuk KA, meskipun sebagian besar hasil menunjukkan bahwa mereka tidak seefektif alternatif lain.<sup>7</sup>

Elektrodesikasi dan kuretase dari seluruh KA dapat menjadi pendekatan alternatif untuk KA kecil, dan dilanjutkan dengan evaluasi histologi. Terapi fotodinamik dengan asam  $\delta$ -aminolevulinic, merupakan pilihan pengobatan tambahan untuk KA tipe soliter dan

multipel.<sup>5,30</sup>

Acitretin sistemik/ retinoid lain, merupakan pilihan lini pertama untuk varian KA multipel, sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan pembedahan. Dosis bervariasi dari 0,5 hingga 1,0 mg/ kg dan dapat di *tap off* apabila dibutuhkan, didapatkan lesi merespon dengan pengobatan ini.<sup>6,30</sup> Penggunaan agen sitostatik sistemik, seperti MTX masih bersifat anekdot. Berbeda dengan MTX intralesi, kemanjuran MTX sistemik kurang dapat diprediksi.<sup>6</sup>

## PROGNOSIS DAN FOLLOW UP

Pasien dengan KA yang diterapi dengan pembedahan eksisional memiliki prognosis yang sangat baik dengan angka kesembuhan mencapai 97%.<sup>29</sup> Tingkat rekurensi berkisar sekitar 1-8% dan dapat timbul kembali pada lokasi yang diterapi dalam 1 minggu sampai 8 bulan paska terapi karena fenomena koebner.<sup>6</sup> Pasien dianjurkan untuk menghindari faktor pencetus, terutama paparan matahari yang berlebihan, dan disarankan untuk melakukan evaluasi berkala pada area predisposisi. Transformasi maligna KA menjadi KSS dapat terjadi terutama pada pasien usia tua (> 85 tahun) yang disertai

kondisi imunokompromais.<sup>6</sup>

## PREVENTIF

Pencegahan terhadap perkembangan KA memiliki kemiripan terhadap yang dilakukan pada pasien karsinoma sel basal (KSB) dan KSS pada kulit. Pasien dengan faktor predisposisi seperti memiliki kulit putih, riwayat aktinik keratosis multipel, KSB atau KSS sebelumnya, harus menghindari paparan sinar matahari langsung dan menggunakan tabir surya.<sup>5</sup>

## KESIMPULAN

Keratoakantoma merupakan tumor kulit berasal dari folikel rambut dan dapat juga terjadi pada area tidak berambut, dengan memiliki pertumbuhan cepat dan regresi spontan, seringkali sulit dibedakan dengan KSS atau lesi nodul nonpigmen lainnya. Dalam mediagnosa KA didasarkan 3 prinsip, antara lain adanya manifestasi klinis khas dari tumor *crateriform*, pertumbuhan cepat dengan perjalanan trifasik dan pemeriksaan histopatologi. Tatalaksana baku emas untuk KA yaitu bedah eksisi dan dilanjutkan untuk pemeriksaan spesimen.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baykal C, Yazganoglu DK. Clinical atlas of skin tumors. Edisi ke-1. New York: Springer Heidelberg; 2014.h.55-9.
2. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. J Dermatol. 2017;44(3):304-14.
3. Lonsdorf AS, Hadaschik EN. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019.h.1901-18.
4. Ramos LM, Cardoso SV, Loyola AM, Rocha MA, Durighetto-Júnior AF. Keratoacanthoma of the inferior lip: review and report of case with spontaneous regression. J Appl Oral Sci. 2009;17(3):262-5.
5. Cerroni L, Kerl H. Keratoacanthoma. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012.h.1312-8.
6. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): an update and review. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1220-33.
7. Kiss N, Avci P, Bánvölgyi A, Lorincz K, Szakonyi J, Gyongyosi N, dkk. Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma. Dermatol Ther. 2019;32(3):1-11.
8. TSzabo BA, Şovrea AS, Bartoş DM, Bartoş A, Georgi C. Keratoacanthoma of the conjunctiva - case report and review of the literature. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(4):1605-9.
9. Joseph TI, Girish KL, Sathyan P. Pseudocarcinoma: a case report and review. Oral and Maxillofacial Pathology Journal. 2016;7(1):683-6.
10. Higgins JC, Maher MH, Douglas MS. Diagnosing common benign skin tumors. Am Fam Physician. 2016;92(7):601-7.
11. Takai, Toshihiro. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. The Journal of Dermatology. 2017;44(3), 304–314. doi:10.1111/1346-8138.13696 ito PM, Scharf R. Keratoacanthoma. Florida: StatPearls Publishing;

- 2020.p.1-8.
12. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, Hohl D. Keratoacanthoma: a distinct entity?. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):85-91.
  13. Arnault JP, Mateus C, Escudier B, Tomasic G, Wechsler J, Hollville E, dkk. Skin tumors induced by sorafenib; paradoxical RAS-RAF pathway activation and oncogenic mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1. *Clin Cancer Res.* 2012;18:263-72.
  14. Nobeyama Y, Nakagawa H. Aberrant DNA methylation in keratoacanthoma. *PLoS One.* 2016;11(10):1-14.
  15. Patil S. Tumor immunotherapy- A lot to learn from keratoacanthoma. *Med Hypotheses.* 2020;141(2020):1-3.
  16. Girijala RL, Kwak Y, Wright D, Goldberg LH. Solitary palmar keratoacanthoma: case report. *J Invest Dermatol.* 2018;10(3):1-5.
  17. Kim Y, Helm KF, Billingsley EM, Lam C. Spontaneous regression of a keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(2):157-9.
  18. Paulson N, Gibson J, Glusac E. Perianal and perineal keratoacanthoma: Two cases demonstrating histologic similarity to subungual keratoacanthoma. *J Cutan Pathol.* 2019;46(10):794-7.
  19. Kuonen F, Durack A, Gaide O. Clues in dermoscopy: dermoscopy of keratoacanthoma. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):419-20.
  20. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. Dermoscopy of keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):360-2.
  21. Zalaudek I, Cameron A, Rosendahl C. Actinic keratosis, bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma. Dalam: Marghoob AA, Malvey J, Braun RP, penyunting. *Atlas of dermoscopy.* Edisi ke-2. New York: Informa Health-care; 2012.h.48-57.
  22. Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, Wong JC. Keratoacanthoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermatoscopic vascular features in 510 cases. *Dermatology Practical & Conceptual.* 2013;4(3):37-41.
  23. Gibbons M, Ernst A, Patel A, Armbrrecht E, Behshad R. Keratoacanthomas: a review of excised specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1794-6.
  24. Misago N, Takai T, Toda S, Narisawa Y. The changes in the expression levels of follicular markers in keratoacanthoma depend on the stage: keratoacanthoma is a follicular neoplasm exhibiting infundibular/isthmic differentiation without expression of CK15. *J Cutan Pathol.* 2014;41(5): 437-46.
  25. Misago N, Inoue T, Koba S, Narisawa Y. Keratoacanthoma and other types of squamous cell carcinoma with crateriform architecture: classification and identification. *J Dermatol.* 2013;40(6):443- 52.
  26. Doerfler L, Hanke CW. Treatment of solitary keratoacanthoma of the nose with intralesional methotrexate and review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(7):693-6.
  27. Gaitanis G, Bassukas ID. Cryosurgery, Intralesional methotrexate and imiquimod for keratoacanthoma: tuning the combination. *Dermatol Med.* 2019;1(1):1-5.
  28. Que SKT, Compton LA, Schmults CD. Eruptive squamous atypia (also known as eruptive keratoacanthoma): definition of the disease entity and successful management via intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):111-22.
  29. Liang X, Lin S, Yan J. Photodynamic therapy for keratoacanthoma on the upper lip. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30(101798):1-3.