



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

**Editorial:** Mengenali manifestasi klinis tidak khas pada herpes genital

Reaksi simpang kulit akibat penggunaan APD selama pandemi COVID-19: studi deskriptif di RSUP Persahabatan

Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan dermoskopi pada tinea kapitis

Alopesia areata dengan terapi kombinasi injeksi PRP dan triamsinolon asetonid intralesi

Lesi atipikal herpes simpleks genitalis pada pasien HIV stadium IV

Okronosis eksogen: pembaharuan dalam diagnosis dan tata laksana

Hemangioma infantil

Berbagai modalitas terapi *stretch mark* berbasis bukti

Mikrobiota kulit dan peranannya pada dermatitis atopik

Perawatan kulit anak dengan dermatitis atopik

Mungkinkah COVID-19 menular melalui kontak seksual?

Patogenesis dan pendekatan diagnostik sindrom Netherton

MDVI	Vol. 49	No. 1	Hal. 1 - 75	Jakarta Jan 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-------------	---------------------	----------------

## DAFTAR ISI

<b>Editorial</b> : Mengenal Manifestasi Klinis Tidak Khas Pada Herpes Genital	<i>Wresti Indriatmi</i>	1
<b>ARTIKEL ASLI</b>		
Reaksi Simping Kulit Akibat Penggunaan APD Selama Pandemi COVID-19: Studi Deskriptif di RSUP Persahabatan	<i>Adi Satriyo*, Dina Sari Dewi, Meita Dewayani, Euis Mutmainnah</i>	2 - 10
Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Dermoskopi pada Tinea Kapitis	<i>Made Wardhana*, Ana Rachmawati, Martina Windari, IGAA Dwi Karmila, Luh Made Mas Rusyati, IGAA Praharsini</i>	11 - 16
<b>LAPORAN KASUS</b>		
Alopesia Areata dengan Terapi Kombinasi Injeksi <i>Platelet-Rich Plasma (PRP)</i> dan Triamsinolon Asetonid Intralesi	<i>Nyoman Yoga Maya Pramita*, Prima Sanjiwani Saraswati Sudarsa, I Gusti Ayu Agung Praharsini</i>	17 - 21
Lesi Atipikal Herpes Simpleks Genitalis pada Pasien <i>Human Immunodeficiency Virus Stadium IV</i>	<i>Adinda Amalia Dani*, Lita Setyowatie</i>	22 - 28
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>		
Okronosis Eksogen: Pembaharuan dalam Diagnosis dan Tata Laksana	<i>Anggita Dwi Puteri Rangkuti*, Nelva Karmila Jusuf</i>	29 - 34
Hemangioma Infantil	<i>Ninda Sari*, Agustina, Elfa Wirdani Fitri</i>	35 - 41
Berbagai Modalitas Terapi <i>Stretch Mark</i> Berbasis Bukti	<i>Maya Oktari Yolanda*, Nelva Karmila Jusuf</i>	42 - 49
Mikrobiota Kulit dan Peranannya pada Dermatitis Atopik	<i>Raden Mohamad Rendy Ariezal Effendi*, Reiva Farah Dwiyana</i>	50 - 56
Perawatan Kulit Anak dengan Dermatitis Atopik	<i>Sarah Diba*, Adi Agung Anantawijaya D, Muhammad Athuf Thaha, Nopriyati, Soenarto Kartowigno, Susanti Budiamal</i>	57 - 63
Mungkinkah COVID-19 Menular Melalui Kontak Seksual?	<i>Satiti Retno Pudjiati*, Devi Artami Susetiati, Nurwestu Rusetiyanti, Alessandro Alfieri</i>	64 - 68
Patogenesis dan Pendekatan Diagnostik Sindrom Netherton	<i>Shafira Anindya*, Endi Novianto, Sri Linuwih Menaldi, Rahadi Rihatmadja</i>	69 - 75

### MENGENALI MANIFESTASI KLINIS TIDAK KHAS PADA HERPES GENITAL

Dalam edisi kali ini terdapat satu laporan kasus pasien herpes genital pada pasien terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dengan lesi yang tidak klasik, atau atipik. Mungkin dalam praktik sehari-hari, kita juga sering menjumpai gambaran lesi di genital yang tidak khas untuk jenis IMS. Ulkus atau erosi genital dapat ditimbulkan oleh berbagai penyebab, antara lain trauma, neoplasia, alergi, atau infeksi. Infeksi pada genital juga dapat disebabkan oleh infeksi menular seksual (IMS) mau pun bukan IMS.

Herpes genital merupakan salah satu bentuk infeksi menular seksual (IMS) yang sering ditemukan di dunia. Meskipun demikian herpes genital dianggap sebagai kondisi yang jarang ditemukan. Berbagai studi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sebagian besar infeksi *herpes simplex virus* tipe 2 (HSV-2), sebagai penyebab tersering herpes genital, tampaknya tidak dikenali sehingga tidak terdiagnosis. Diperkirakan sebanyak 20% pasien herpes genital yang menunjukkan gambaran klinis yang klasik, dan 20% lainnya merupakan pasien yang asimtomatik. Dengan demikian, sebanyak 60% sisanya yang tidak terdiagnosis, sebenarnya adalah pasien yang terinfeksi HSV-2 simtomatik, namun tidak dikenali oleh dokter atau pasien sendiri sebagai herpes genital. Manifestasi klinis

atipik atau tidak klasik dapat berupa fisura di vulva, penis, atau perianus; dapat pula menunjukkan gambaran eritema. Meskipun demikian, Sebagian besar pasien yang mengalami gejala herpes genital atipik dengan gejala yang tidak khas ini, dapat mengenali manifestasi ini saat terjadi kekambuhan atau rekurensi. Pada pasien herpes genital dengan HIV, terutama yang sudah mendapat terapi antiretrovirus (ARV), manifestasi klinis umumnya lebih parah dan bersifat kronis, dengan kekerapan terjadi rekurensi. Beberapa penyebab telah dikemukakan, antara lain *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS). IRIS dapat terjadi dalam beberapa bulan setelah pemberian terapi ARV.

Manifestasi herpes genital pada pasien imunokompeten berupa lesi selain vesikopapul tidak banyak ditemukan. Meskipun HSV dapat ditemukan pada lesi genital, namun seringkali dokter dan pasien masih sering salah mengartikannya sebagai trauma, alergi, gigitan serangga atau akibat infeksi lain. Untuk itu sangat penting untuk mengenali spektrum klinis infeksi HSV genital, karena kesalahan diagnosis sering terjadi karena salah interpretasi lesi atipik di genital mau pun di luar genital, misalnya di perianus. Terutama pada lesi infeksi HSV rekuren harus dilakukan metode diagnosis HSV yang tepat.

*Wresti Indriatmi  
Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

### PATOGENESIS DAN PENDEKATAN DIAGNOSTIK SINDROM NETHERTON

Shafira Anindya\*, Endi Novianto, Sri Linuwih Menaldi, Rahadi Rihatmadja

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

#### ABSTRAK

Sindrom Netherton merupakan genodermatosis autosomal resesif karena mutasi gen serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5) yang mengkode lymphoepithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI). Defisiensi LEKTI menyebabkan berbagai perubahan fisiologis yang mengakibatkan kerusakan sawar kulit. Peningkatan kallikrein (KLK) khususnya KLK 5, 7, dan 14 akan mendegradasi desmosom dan korneodesmosom sehingga stratum korneum terlepas. Peningkatan elastase (ELA) 2 menyebabkan degradasi filaggrin dan abnormalitas lipid sehingga sawar kulit terganggu. Aktivasi protease-activated receptors (PAR)-2 dan peran katelisinidin mencetuskan reaksi alergi dan inflamasi. Peranan microbioma pada kerusakan sawar kulit sindrom Netherton terkait dengan protease yang dihasilkan Staphylococcus aureus dan Staphylococcus epidermidis. Sindrom Netherton memiliki gejala klinis yang mirip dengan beberapa dermatosis lain sehingga kadang tidak terdiagnosis. Diagnosis ditegakkan dengan pendekatan klinis yang komprehensif, pemeriksaan laboratorium, histopatologis, serta pewarnaan imunohistokimia. Pemeriksaan rambut pada sindrom Netherton dapat menggunakan trikioskopi, mikroskop cahaya, atau mikroskop elektron. Pemeriksaan genetik molekular dengan deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing dapat mengonfirmasi diagnosis sindrom Netherton dan memungkinkan konseling genetik yang lebih tepat.

**Kata kunci:** diagnosis, patogenesis, sindrom Netherton.

### PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC APPROACH OF NETHERTON SYNDROME

#### ABSTRACT

Netherton syndrome is an autosomal recessive genodermatosis caused by Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5 (SPINK5) gene mutation, which encodes lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI). LEKTI deficiency alters skin physiology, leading to barrier disruption. Kallikrein (KLK) 5, 7, and 14 activation (sesuaikan dengan bahasa Indonesianya, apakah terjadi peningkatan/aktivasi) degrades desmosome and corneodesmosome, thus causing epidermal detachment. Elastase (ELA) 2 increment caused filaggrin degradation and lipid abnormality, thus impairing skin barrier permeability. Protease-activated receptors (PAR)-2 activation caused allergy and inflammation in Netherton syndrome. The role of the microbiome in Netherton syndrome is related to the protease of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Diagnosing this rare disease is challenging because its symptoms might mimic others. The diagnosis is established by comprehensive clinical approaches, laboratory tests, histopathological, and immunohistochemistry examinations. Trichoscopy, light microscope, and electron microscope are used for examining the hair in Netherton syndrome. Molecular genetic testing and deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing could confirm the diagnosis, thus enabling a more precise genetic counseling for patients with Netherton syndrome.

**Keywords:** Diagnosis, pathogenesis, Netherton syndrome.

---

#### Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat  
Telp: 021-31935383  
Email: shafiraanindya@gmail.com

## PENDAHULUAN

Sindrom Netherton atau dikenal juga dengan Sindrom Cömel-Netherton, (*Mendelian Inheritance in Man*; MIM #256500), merupakan genodermatosis autosomal resesif langka dengan kerusakan sawar kulit dan manifestasi alergi yang berat.<sup>1,2</sup> Insidens sindrom Netherton sekitar 1:300.000, tetapi insidens sesungguhnya diperkirakan dapat mencapai 1:50.000. Hal ini disebabkan variabilitas fenotipe (yang ada di kbbi adalah fenotipe-dengan huruf e) dan manifestasi klinisnya yang tumpang tindih dengan dermatitis atopik atau berbagai bentuk iktiosis.<sup>2</sup>

Sindrom Netherton disebabkan oleh mutasi gen *Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5 (SPINK5)* yang mengode *lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI)*.<sup>1,2</sup> Identifikasi *SPINK5* sebagai gen yang mengalami defek pada sindrom Netherton memperjelas peran penting protease dalam homeostasis sawar kulit. Disregulasi gen tersebut berefek besar terhadap fungsi sawar kulit serta berkembangnya penyakit inflamasi maupun alergi.<sup>2</sup> Diagnosis sindrom Netherton memiliki tantangan tersendiri, karena kasusnya jarang dan gejala klinisnya menyerupai berbagai kelainan kulit.<sup>1,2</sup> Tinjauan pustaka ini membahas patogenesis terkini, pendekatan klinis, serta pemeriksaan penunjang untuk penegakkan diagnosis sindrom Netherton.

## PATOFISIOLOGI SINDROM NETHERTON

### Mutasi gen SPINK5

Sindrom Netherton merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif akibat mutasi kedua salinan gen *SPINK5* yang berlokasi pada lengan kromosom 5q31-32.<sup>1</sup> *SPINK5* membentang sepanjang 63 kb dan terdiri dari 33 ekson yang menyandi 15 domain yang diawali oleh sinyal peptida dan diselingi oleh regio penyambung (*linkers*).<sup>3</sup> Masing-masing mutasi *SPINK5* terkait dengan panjang protein LEKTI yang berbeda, sehingga menghasilkan variasi genotipe atau fenotipe yang berkorelasi dengan keparahan kondisi kulit, kerentanan terhadap dermatitis atopik, retardasi pertumbuhan, infeksi kulit, peningkatan aktivitas protease stratum korneum, dan peningkatan kadar KLK di stratum korneum.<sup>3</sup>

### Interaksi selular dan molekular pada sindrom Netherton

Defisiensi LEKTI mengakibatkan tidak terhambatnya aktivitas KLK pada lapisan atas stratum granulosum dan

stratum korneum. Matriptase dan KLK 5 menginisiasi kaskade proteolitik melalui KLK lain misalnya KLK7 dan KLK14 sehingga mengaktivasi ELA2.<sup>4</sup> Aktivitas *serine protease (SP)* yang tidak terkontrol mengakibatkan defek sawar kulit melalui pembelahan korneodesmosin dan korneodesmosomal *cadherin* misalnya desmoglein 1 dan *desmocollin 1*, peningkatan pemrosesan *profilaggrin* dan degradasi *filaggrin*, serta pembelahan *lipid-processing enzymes*  $\beta$ -*glucocerebrosidase* dan *acidic sphingomyelinase*. Defek rambut terjadi melalui degradasi *desmoglein (DSG) 3* dan 4. Inflamasi terjadi melalui aktivasi proteolitik *proteinase-activated receptor 2 (PAR-2)* keratinosit, peningkatan pemrosesan *antimicrobial peptides (AMP)* katelisinidin (LL-37), dan aktivasi proteolitik *pro-interleukin 1 $\beta$* . Gatal dipicu oleh aktivasi PAR-2 di saraf sensorik. Aktivasi PAR-2 memicu sintesis molekul pro-inflamasi di keratinosit. Defek sawar kulit meningkatkan pajanan kulit terhadap mikroba dan alergen sehingga memperberat inflamasi dan alergi.

Sinyal *downstream* menginduksi diferensiasi dan pemanggilan T-helper (Th)2 dan Th17, serta aktivasi dan kemotaksis sel mast, neutrofil, dan eosinofil ke kulit.<sup>4</sup> Sel-sel imun tersebut menyekresi mediator inflamasi misalnya sitokin, kemokin, atau protease yang bekerja di epidermis dengan menstimulasi lebih lanjut produksi sitokin pro-inflamatori oleh keratinosit, menghambat diferensiasi epidermis, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan memicu gatal. Interaksi selular dan molekular pada sindrom Netherton serupa dengan *outside-inside-outside loop* pada dermatitis atopik, yaitu defek sawar kulit primer menginisiasi inflamasi dan alergi (*outside-inside*) dan sitokin yang diproduksi oleh Th2 memperparah defek permeabilitas sawar kulit (*outside-inside-outside*). Patogenesis sindrom Netherton terangkum pada Gambar 1.<sup>4</sup>

### Peran *microbiome* dalam patogenesis sindrom Netherton

Penelitian terbaru menjelaskan lebih lanjut peranan protease *S. aureus* dan *Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)* dalam kerusakan sawar kulit pada sindrom Netherton. Penelitian Williams dkk. menunjukkan bahwa *microbiome* dominan pada kulit sehat adalah *Cutibacterium acnes* dengan sedikit *S. epidermidis*, sedangkan pada sindrom Netherton, *S. aureus* atau *S. epidermidis*. Peptida *phenol-soluble modulins (PSM $\alpha$ )* *S. aureus* memicu aktivitas protease yang lebih hebat pada keratinosit yang mengalami defisiensi *SPINK5*.

Protease *staphopain* A dan B yang dihasilkan oleh *S. aureus* atau EcpA yang dihasilkan oleh *S. epidermidis* merusak epidermis pada kulit dengan defisiensi LEKTI-1 sehingga turut memicu inflamasi.<sup>5</sup> Selain itu, protease *S. aureus* dan *S. epidermidis* yang diisolasi dari kulit pasien sindrom Netherton menginduksi inflamasi kulit pada mencit.<sup>5</sup>

**Perbandingan antara kulit pasien sindrom Netherton dengan kulit sehat**

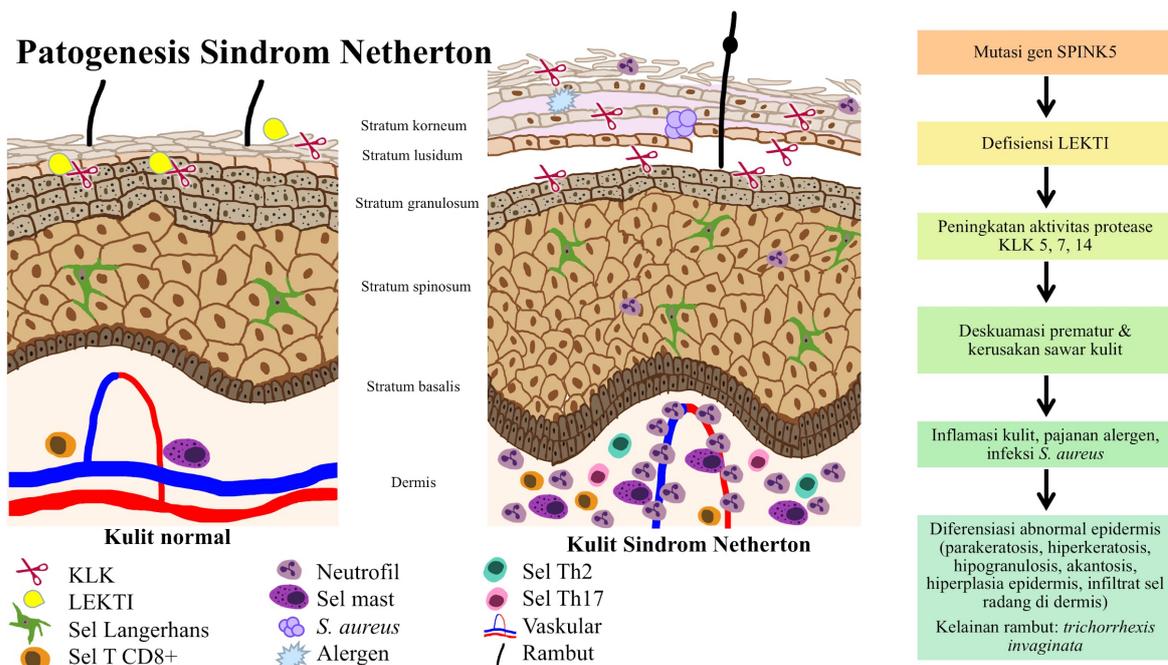
Kulit pasien dengan sindrom Netherton umumnya merah, menandakan inflamasi kulit. Rambut lebih jarang, pendek, rapuh, atau rusak. Defek rambut tipikal pada pasien sindrom Netherton adalah *bamboo hair* atau *trichorrhexis invaginata*. Akibat tidak adanya LEKTI, KLK yang disekresi oleh sel lapisan atas stratum granulosum mendegradasi korneodesmosin, korneodesmosomal *cadherin*, *filaggrin*, dan enzim yang memproses lipid sehingga terjadi deskuamasi dan pelepasan stratum korneum prematur. Secara bersamaan, aktivitas SP yang tidak dihambat mengaktifasi sinyal kaskade pro-inflamatori secara independen (tidak terkait defek sawar kulit dan faktor lingkungan). Defek sawar kulit bersama dengan sinyal inflamasi intrinsik tersebut menyebabkan perubahan patologis mayor pada kulit pasien, misalnya abnormalitas diferensiasi keratinosit, infeksi kulit, dan inflamasi kulit kronik. Tanda diferensiasi

abnormal adalah parakeratosis (stratum korneum berinti), terganggunya sekresi *lamellar bodies* di stratum korneum sehingga lapisan lipid *lamellar* abnormal atau tidak ada, serta hilangnya sebagian atau seluruh lapisan stratum korneum dengan hilangnya *keratohyalin granules*. Ciri tersebut terkait dengan hiperplasia epidermis, elongasi *rete ridges*, dan spongiosis (pelebaran rongga interseleuler keratinosit stratum spinosum akibat edema interseleuler). Gangguan sawar kulit memfasilitasi infeksi bakteri dan penetrasi alergen sehingga terjadi inflamasi yang dimediasi oleh aktivitas protease dan kaskade sitokin di epidermis, serta pemanggilan infiltrat sel imun khususnya sel mast, neutrofil, Th17, dan Th2.<sup>4</sup>

**PENDEKATAN DIAGNOSTIK SINDROM NETHERTON**

**Pendekatan klinis iktiosis dan eritrokeratoderma**

Sindrom Netherton termasuk dalam iktiosis dan eritrokeratoderma yang merupakan gangguan kornifikasi, ditandai dengan abnormalitas diferensiasi dan deskuamasi epidermis yang berakibat gangguan sawar kulit. Diagnosis yang tepat penting untuk menentukan prognostis, merencanakan terapi, serta memberikan konseling genetik.<sup>2</sup> Oleh karena itu, terdapat pendekatan sistematis dengan mengandalkan tanda klinis dan laboratorium untuk membantu penegakan diagnosis pada neonatus dan bayi dengan iktiosis.<sup>2</sup> Secara garis besar,



**Gambar 1.** Patogenesis sindrom Netherton. (Diambil dari ilustrasi pribadi)

penting untuk mengetahui gejala yang muncul ketika lahir (misalnya bayi *collodion*) dan muncul kemudian, serta manifestasi lesi yang terbatas pada kulit atau merupakan bagian dari kelainan multisistem. Selain itu, kualitas dan distribusi skuama, ada atau tidaknya eritroderma, dan kelainan adneksa kulit juga merupakan informasi yang penting. Pencatatan riwayat keluarga yang mendalam dan pemeriksaan kedua orang tua penting untuk menentukan pola penurunan penyakit.<sup>6</sup> Pemeriksaan genetik dapat mengonfirmasi diagnosis dan memungkinkan konseling genetik yang lebih tepat. Pendekatan diagnostik sindrom Netherton terangkum dalam Gambar 2.

### Pendekatan klinis sindrom Netherton

Dahulu terdapat triad untuk mendiagnosis sindrom Netherton yaitu *congenital ichthyosiform erythroderma*, *trichorrhexis invaginata*, dan diatesis atopi. Saat ini diketahui bahwa manifestasi kulit sindrom Netherton dapat juga berupa lesi menyerupai eksim, infeksi *S. aureus*, dan lesi papilomatosa atau karsinoma sel skuamosa.<sup>2,4</sup> Sebagian besar gejala sindrom Netherton muncul segera setelah lahir dengan *congenital ichthyosiform erythroderma* dan skuama disertai pengelupasan kulit terus menerus. Umumnya neonatus lahir prematur dan tidak selalu disertai membran kolodion.<sup>6</sup> Fase neonatus merupakan fase kritis dengan morbiditas tinggi dan berbagai komplikasi yang mengancam jiwa.<sup>4</sup> Sekitar 20% neonatus mengalami komplikasi fatal misalnya dehidrasi hipernatremis, ketidakseimbangan elektrolit,

gangguan pengaturan suhu, *failure to thrive*, pneumonia, dan sepsis. Pada fase bayi dan anak, manifestasi kulitnya adalah *ichthyosiform erythroderma* atau *ichthyosis linearis circumflexa*. Kelainan rambut kepala, alis, bulu mata umumnya mulai tampak pada usia >1 tahun. Pada fase dewasa, kelainan kulit eritroderma atau *ichthyosis linearis circumflexa* dapat berfluktuasi (terdapat periode *flare* dan remisi).<sup>4</sup>

Manifestasi ekstrakutan lain yang pernah dilaporkan adalah hipotiroid, atrofi timus, dan trombosis vena renal bilateral pada kasus langka.<sup>4</sup> Pada pasien dengan kondisi klinis berat, iktiosis dan eritroderma dapat bertahan seumur hidup.<sup>2</sup> Diatesis atopi yaitu dermatitis atopik, asma, angioedema, atau alergi makanan berat (khususnya terhadap kacang-kacangan), disertai dengan peningkatan imunoglobulin E (IgE).<sup>2,6</sup> Pada sebagian besar kasus, iktiosis perlahan berubah menjadi plak eritematosa polisiklik disertai skuama serpiginosa atau sirsinar dengan *double-edged scale* pada tepinya yang disebut *ichthyosis linearis circumflexa*. Lesi umumnya terdistribusi pada badan dan ekstremitas yang seiring waktu mengalami perubahan ukuran, bentuk, dan lokasi. Lesi terasa gatal dan pada banyak pasien membentuk plak eksematosa dan/atau likenifikasi pada daerah lipatan, khususnya pergelangan tangan dan antekubiti, serta *fossa poplitea*.<sup>2</sup> Pada kasus berat dapat terjadi eritroderma.<sup>1</sup> Sering terjadi keterlibatan kulit kepala dengan skuama yang tebal. Pasien sindrom Netherton dapat mengalami infeksi saluran napas berulang dan

## Pendekatan Diagnostik Sindrom Netherton

<b>Klinis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kulit: <i>ichthyosiform erythroderma</i> atau <i>ichthyosis linearis circumflexa</i></li> <li>• Rambut (trikoskopi): <i>trichorrhexis invaginata</i> dan <i>golf tee</i></li> <li>• Ekstrakutan: manifestasi atopi ekstrakutan, <i>failure to thrive</i>, hipernatremia</li> </ul>
<b>Laboratorium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lab: Hiper IgE, eosinophilia, peningkatan IL17</li> <li>• Pemeriksaan alergi <i>skin prick test</i>, <i>patch test</i>, <i>allergen-specific IgE assay</i> atau IgE RAST: positif berbagai alergen</li> </ul>
<b>Biopsi dan pewarnaan imunohistokimia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histopatologi: parakeratosis, hiperkeratosis, hipogranulosis, akantosis, hiperplasia epidermis, infiltrat sel radang di dermis.</li> <li>• Pewarnaan imunohistokimia: tidak adanya LEKTI pada epidermis.</li> </ul>
<b>Genetik molekular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutasi gen SPINK5 yang mengkode LEKTI</li> </ul>

Gambar 2. Pendekatan diagnostik sindrom Netherton

infeksi *staphylococcus* kulit berulang yang meningkatkan risiko sepsis.<sup>4</sup> Ketika bayi dan balita, pasien dengan keterlibatan lesi generalisata sering mengalami *failure to thrive* yang dapat terkait dengan enteropati disertai atrofi *villus*, serta meningkatnya kebutuhan kalori terkait dengan eritroderma sehingga menghasilkan perawakan yang pendek.<sup>2</sup>

Kelainan batang rambut pada sindrom Netherton disebut dengan *trichorrhexis invaginata (bamboo hair)* yang terjadi akibat abnormalitas kornifikasi *internal root sheath*.<sup>6</sup> Kelainan ini umumnya terbentuk ketika bayi dan balita, serta membaik seiring pertambahan usia, tetapi sangat bervariasi tergantung keparahan penyakit. Pada beberapa pasien, rambut kepala tumbuh lambat, jarang-jarang, tipis, dan rapuh, tetapi pada sebagian kasus rambut tetap tampak normal. Selain rambut kepala, bulu mata dan rambut seksual sekunder juga dapat terpengaruh. Defek pada rambut mungkin tidak terdeteksi ketika lahir dan menghilang seiring dengan pertambahan usia.<sup>6</sup>

### Pendekatan laboratorium

Pada sindrom Netherton terjadi disregulasi imun yang melibatkan sel B memori dan sel *natural killer*. Kadar IgE serum umumnya meningkat, berkisar antara 100 hingga 10.000 IU/ml.<sup>2</sup> Eosinofilia dan reaksi alergi terhadap makanan dan antigen lain sering terjadi, dengan manifestasi klinis bervariasi dari urtikaria dan angioedema hingga syok anafilaktik. Pemeriksaan alergi dapat dilakukan dengan *skin prick test*, *patch test*, maupun pemeriksaan *allergen-specific IgE assay* atau yang sering dikenal dengan IgE *radioallergoabsorbent test* (RAST).<sup>7</sup> Umumnya akan didapatkan alergi terhadap berbagai macam alergen khususnya makanan.<sup>8</sup> Peningkatan *interleukin-17* (IL-17) juga dilaporkan pada sindrom Netherton sehingga terapi inhibitor IL-17, misalnya secukinumab dianggap prospektif.<sup>9</sup> Infeksi *human papilloma virus* (HPV) sering terjadi dan dapat mengakibatkan epidermodisplasia verusiformis terkait tipe HPV. Infeksi HPV dapat meningkatkan insidens karsinoma sel skuamosa pada sindrom Netherton.<sup>2</sup>

### Pemeriksaan histopatologis kulit

Pemeriksaan histopatologis kulit dengan mikroskop cahaya menunjukkan parakeratosis, hiperkeratosis dengan hilangnya stratum granulosum, akantosis, dan papilomatosis. Pada *ichtyosis linearis circumflexa* terdapat parakeratosis fokal diselingi dengan ortokeratosis.<sup>10</sup>

Kasus berat dapat didominasi oleh parakeratosis. Stratum granulosum dapat menghilang pada area dengan parakeratosis dan sedikit menebal pada regio lain.<sup>10</sup> Sering terdapat infiltrat limfohistiositik perivaskular pada papila dermis. Gambarnya sering kali menyerupai psoriasis dengan hiperplasia epidermis psoriasiformis, spongiosis, eksosistosis, dan mikroabses Munro.<sup>11</sup> Stratum korneum dapat menjadi sangat eosinofilik dengan pewarnaan *periodic acid-Schiff* (PAS).<sup>2</sup>

Sejak tahun 2000, dilakukan pemeriksaan *immunostaining* terhadap antibodi LEKTI apabila terdapat kecurigaan sindrom Netherton.<sup>4</sup> Pewarnaan imunologis spesimen biopsi kulit dengan anti-LEKTI antibodi digunakan untuk menentukan hilangnya atau terganggunya ekspresi protease LEKTI di epidermis.<sup>2</sup> *Immunostaining* dilakukan dengan antibodi monoklonal terhadap domain D1-D6 LEKTI. Pemeriksaan ini memungkinkan diagnosis yang cepat, dapat diandalkan, dan sangat spesifik untuk sindrom Netherton. Pada pemeriksaan dengan mikroskop elektron, didapatkan temuan spesifik berupa sekresi prematur kandungan *lamellar bodies* pada epidermis atas serta akumulasi *electron-dense* dan pembelahan abnormal stratum korneum superfisial.<sup>10</sup>

### Pemeriksaan mikroskopik rambut

Pada pemeriksaan mikroskop cahaya, rambut kepala dan alis terlihat invaginasi kutikula ke dalam korteks yang disebut *trichorrhexis invaginata (bamboo hair)* dengan tampilan *ball-and-socket* atau penebalan nodular ujung distal batang rambut yang rusak (*golf tee* atau *matchstick*) yang diakibatkan oleh patahnya batang rambut.<sup>12</sup> Berbagai kelainan tambahan yang dapat ditemukan adalah *pili torti*, *trichorrhexis nodosa*, dan “*helical*” hair.<sup>12</sup> Pemeriksaan harus dilakukan pada berbagai area karena hanya sekitar 20-50% rambut yang terdampak.<sup>12</sup> Batang rambut proksimal membesar dan mengelilingi fragmen bagian distal yang berbentuk *club-shaped* sehingga tampak gambaran nodul kecil multipel. Pemeriksaan mikroskop elektron batang rambut menunjukkan gambaran abnormalitas keratinisasi, pembelahan, dan *electron-dense deposition* pada korteks.<sup>2</sup>

### Pemeriksaan trikioskopi

Kelainan rambut pada sindrom Netherton juga dapat ditemukan pada pemeriksaan trikioskopi.<sup>13,14</sup> Trikioskopi pada sindrom Netherton menunjukkan gambaran yang

serupa dengan pemeriksaan histologis rambut yaitu *trichorrhexis invaginata*.<sup>14</sup> Gambaran ini lebih mudah ditemukan pada trikoskopi rambut alis dibandingkan rambut kepala, karena jumlah lesi per milimeter di batang rambut alis 10 kali lipat lebih banyak.<sup>14</sup> Pemeriksaan pada bulu mata juga dapat menampilkan gambaran serupa.<sup>14</sup> Pemeriksaan trikoskopi memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan pemeriksaan rambut dengan mikroskop, yaitu tidak perlu mencabut rambut, membutuhkan waktu pemeriksaan yang lebih singkat, serta biaya yang lebih efisien.<sup>13</sup>

### Pemeriksaan genetik molekular

Pemeriksaan molekular gen SPINK5 dengan DNA *sequencing* dari sampel darah atau *swab* mukosa *buccal* dapat memfasilitasi penegakan diagnosis.<sup>4</sup> *Sanger sequencing* atau metode *Sanger* merupakan teknologi *sequencing* pertama yang bekerja terhadap satu fragmen DNA dalam satu reaksi dengan panjang maksimal \*700 basa. Saat ini telah berkembang teknik *next generation sequencing* (NGS) yang dapat mendeteksi hingga jutaan fragmen DNA secara paralel dalam satu reaksi sehingga dapat memberikan lebih banyak data dalam waktu singkat.<sup>15</sup> *Whole exome sequencing* merupakan teknik DNA *sequencing* yang mengurutkan seluruh regio pengode protein pada gen di dalam sebuah *genome* (*exome*) yang mencakup 1-2% dari seluruh *genome*. Teknik ini terdiri atas dua tahap, yaitu pemilihan subset DNA yang mengode protein (*exons*) dan pengurutan atau *sequencing* DNA menggunakan teknologi *high-throughput DNA-sequencing*. *Whole genome sequencing* merupakan teknik yang menganalisis seluruh genom manusia termasuk 99% yang tidak terdeteksi pada

*whole exome sequencing*, tetapi teknik ini lebih mahal dan membutuhkan waktu yang lebih lama. Diagnosis prenatal dapat dilakukan pada keluarga yang diketahui memiliki mutasi SPINK5 dengan menggunakan materi dari *chorionic villus sampling* (CVS) atau amniosentesis.<sup>2</sup>

### PENUTUP

Sindrom Netherton merupakan kelainan iktiosiformis akibat gangguan pembentukan sawar kulit dengan defek terkait protease yang disebabkan oleh mutasi gen SPINK5. Mutasi SPINK5 menyebabkan defisiensi LEKTI sehingga terjadi peningkatan aktivitas protease KLK 5, 7, dan 14, serta ELA 2 yang mencetuskan defek sawar kulit pada sindrom Netherton. Defek sawar kulit mempermudah penetrasi alergen dan patogen sehingga mencetuskan sinyal stres yang mengaktifasi kaspase 1 sehingga IL-1 $\beta$  teraktivasi dan mencetuskan inflamasi dan alergi. Disbiosis *microbiome* terkait protease *S. aureus* dan *S. epidermidis* turut berperan dalam kerusakan sawar kulit pada sindrom Netherton.

Diagnosis sindrom Netherton menggunakan pendekatan klinis terkait waktu munculnya gejala, beragam manifestasi atau keterlibatan kelainan multisistem, kualitas dan distribusi skuama, serta ada atau tidaknya eritroderma, dan kelainan adneksa kulit, didukung hasil pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan histopatologis, serta pewarnaan imunohistokimia. Pemeriksaan rambut dapat menggunakan trikoskopi, mikroskop cahaya, dan mikroskop elektron. Pemeriksaan genetik molekular dengan DNA *sequencing* dapat mengkonfirmasi diagnosis dan memungkinkan konseling genetik yang lebih tepat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Choate KA, Milstone LM. The Ichthyoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. McGraw-Hill Education; 2019. h. 775–815.
2. Richard G, Ringpfeil F. Ichthyoses, Erythrokeratoderma and Related Disorders. Dalam: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-4. Elsevier Ltd; 2018. h. 837–70.
3. Furio L, Hovnanian A. Netherton syndrome: Defective kallikrein inhibition in the skin leads to skin inflammation and allergy. *Biol Chem*. 2014;395:945–58.
4. Petrova E, Hovnanian A. Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2020;8:455–87.
5. Williams MR, Cau L, Wang Y, Kaul D, Sanford JA, Zaramela LS, dkk. Interplay of staphylococcal and host proteases promotes skin barrier disruption in netherton syndrome. *Cell Rep*. 2020;30:2923-2933.e7.
6. Danarti R. Kelainan kornifikasi disertai sindrom. Dalam: Amiruddin M, Djawad K, Ilyas F, Tabri F, Batubara D, Hatta T, penyunting. *Iktiosis, Infeksi Bakteri dan Virus pada Kulit Bayi dan Anak*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI, Jakarta; 2010. H. 41-57.
7. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, dkk. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13.
8. Arjona Aguilera C, Albarrán Planelles C, Tercedor Sánchez J. Differential diagnosis of genetic disorders associated with moderate to severe refractory eczema and elevated immunoglobulin e. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:116–24.
9. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Esaki H, Oliva M, Huynh TN, dkk. An IL-17–dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:152–65.
10. Phung TL, Pourciau CY, Wright TS, Smoller BR. *Pediatric Dermatopathology*. 2017. h. 29–30.
11. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Furio L, Hadj-Rabia S, De Peufelhoux L, Weibel L, dkk. Skin biopsy in netherton syndrome: a histological review of a large series and new findings. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:83–91.
12. Castelo-soccio L, Patel D. Hair Shaft Disorders. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. McGraw-Hill Education; 2019. h. 1537–54.
13. Chen L, Yang Y, Tian X, Li D, Liang J, Liu W, dkk. Dermoscopy of the hair compared to three alternatives for the diagnosis of pediatric Netherton syndrome. *J Dermatol*. 2020;47:e195–6.
14. Rakowska A, Olszewska M. Trichorrhhexis Invaginata and Netherton's Syndrome. Dalam: Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, penyunting. *Atlas of Trichoscopy*. Springer; 2012. h. 153–8.
15. Bunnik EM, Le Roch KG. An introduction to functional genomics and systems biology. *Adv Wound Care*. 2013;2:490–8.