

ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Pengaruh pandemi COVID-19 pada penanganan neglected disease

Hubungan melasma dengan warna kulit, pori, dan kerut

Pendekatan diagnostik lupus vulgaris pada rumah sakit perifer: sebuah laporan kasus

Pioderma gangrenosum multipel dan berulang

Kegagalan terapi pada kusta tipe lepromatosa dan faktor yang memengaruhinya:
sebuah laporan kasus pada anak

Komorbiditas pada akne

Malformasi vena verukosa: perkembangan diagnosis dan tata laksana

Diagnosis dan tata laksana kekambuhan kusta

Dampak pre-exposure prophylaxis antiretroviral oral terhadap infeksi menular seksual

Ulkus genital: etiologi dan diagnosis

MDVI	Vol. 49	No. 2	Hal. 76 - 131	Jakarta April 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Pengaruh Pandemi COVID-19 pada Penanganan Neglected Disease *Anesia Tania* 76

ARTIKEL ASLI

Hubungan Melasma dengan Warna Kulit, Pori, dan Kerut 77 - 81
Irma Bernadette S. Sitohang, Yusnita Rahman, Roro Inge Ade Krisanti, Wismandari Wisnu*

LAPORAN KASUS

Pendekatan Diagnostik Lupus Vulgaris pada Rumah Sakit Perifer: Sebuah Laporan Kasus 82 - 85
Felicia Emiliana Hosea, Evangelina Lumban Gaol*

Pioderma Gangrenosum Multipel dan Berulang 86 - 90
Alida Widiawaty, Farah Asyuri Yasmin, Ilhami Romus*

Kegagalan Terapi pada Kusta Tipe Lepromatosa dan Faktor yang Memengaruhinya: Sebuah Laporan Kasus pada Anak 91 - 94
Joanne Natasha, Sri Linuwih Menaldi, Melani Marissa, Rizka Farah Hilma*

TINJAUAN PUSTAKA

Komorbidity pada Akne 95 - 101
Andira Hardjodipuro, Rinadewi Astriningrum, Irma Bernadette, Lili Legiawati, Sandra Widaty*

Malformasi Vena Verukosa: Perkembangan Diagnosis dan Tata Laksana 102 - 109
*Dina Evyana, Larisa Paramitha Wibawa, Yudo Irawan**

Diagnosis dan Tata Laksana Kekambuhan Kusta 110 - 116
Caroline Oktarina, Melani Marissa, Wresti Indriatmi, Sri Linuwih Menaldi*

Dampak Pre-Exposure Prophylaxis Antiretroviral Oral terhadap Infeksi Menular Seksual 117 - 122
Noer Kamila, Yudo Irawan, Hanny Nilasari*

Ulkus Genital: Etiologi dan Diagnosis 123 - 131
Tiar Marina Octyvani, Izazi H Purwoko, Mutia Devi, Yulia F Yahya, Fitriani Fitriani*

PENGARUH PANDEMI COVID-19 PADA PENANGANAN NEGLECTED DISEASE

Sejak awal penyebaran Covid-19 pada tahun 2020 awal, kondisi pandemi Covid-19 memicu perubahan yang sangat besar pada kehidupan manusia, terutama pada pelayanan kesehatan. Karena penyebaran yang sangat cepat dan morbiditas serta mortalitas yang cukup tinggi, perhatian, dana dan tenaga para praktisi dan fasilitas kesehatan di seluruh dunia dipusatkan untuk menangani dan meredam penyebaran Covid-19.

Karena pengalihan sumber daya tersebut, sejak tahun 2020, terjadi penurunan terhadap dana untuk penelitian dan penanganan serta eradikasi berbagai *neglected tropical diseases* (NTDs), seperti kusta, frambusia dan lain-lain di seluruh dunia. Menurut World Health Organization (WHO) pada awal 2021, 44% dari 109 negara melaporkan disrupsi dari pelayanan dan penanganan terhadap NTD. Laporan tahun 2021 juga menunjukkan bahwa dana untuk penelitian NTD mengalami penurunan yang cukup bermakna.

Selain itu, karena kondisi *lock down* atau Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) dan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) yang masih terus berlangsung, banyak pasien NTD yang mengalami kesulitan untuk memeriksakan diri dan menjalani pengobatan rutin, sehingga diprediksi akan terjadi peningkatan kasus dan angka kekambuhan. Sebagai contoh, di Indonesia, pada tahun 2020, terjadi penurunan *case detection rate* (angka penemuan kasus) sekitar 36 persen dibandingkan dengan tahun 2019 sebelum pandemi.

Saat ini, setelah penemuan vaksin Covid-19 dan distribusi vaksinasi yang cukup merata, angka kejadian

dan morbiditas serta mortalitas Covid-19 telah mengalami penurunan di seluruh dunia. Beberapa daerah telah melakukan pelonggaran pembatasan kegiatan dan aktivitas hampir berjalan seperti sebelum pandemi. Saat ini, pemerintah dan para praktisi kesehatan mulai merencanakan program untuk kembali menangani dan mengeradikasi NTD, sesuai dengan *roadmap* WHO untuk mengeliminasi NTD di tahun 2030. Sebagai contoh, Kementerian Kesehatan menargetkan eliminasi kusta di tahun 2024 mendatang, sesuai dengan publikasi WHO terbaru, *Towards zero leprosy. Global leprosy strategy 2021–2030* yang menfokuskan pada tiga komponen utama penanganan kusta, yaitu *triple zero: zero transmission* (nihil penularan), *zero disability* (nihil disabilitas), dan *zero exclusion* (nihil eksklusi).

MDVI edisi II tahun 2022 memuat empat belas artikel dengan berbagai topik, termasuk NTD yang masih cukup banyak kasusnya di Indonesia, yaitu kusta dan frambusia. Selain itu terdapat beberapa artikel lain seperti gambaran klinis karsinoma sel basal, dermatitis kontak okupasional, melasma, lupus vulgaris, *chronic bullous disease of childhood*, pioderma gangrenosum, komorbiditas pada akne, malformasi vena verukosa, keratoakantoma, dan infeksi menular seksual. Kami berharap topik yang disajikan di edisi ini dapat bermanfaat bagi sejawat dan para pembaca lainnya.

Anesia Tania
Tim Editor MDVI

MALFORMASI VENA VERUKOSA: PERKEMBANGAN DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA

Dina Evyana, Larisa Paramitha Wibawa, Yudo Irawan*

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

ABSTRAK

Malformasi vena verukosa (MVV), yang dahulu dikenal dengan hemangioma verukosa, adalah malformasi vaskular kongenital, nonherediter, dan langka. Manifestasi klinis awal MVV berupa bercak kebiruan yang menjadi eritematosa hingga keunguan, lalu membesar perlahan menjadi papul, plak atau nodul verukosa, dan hiperkeratotik. Etiopatogenesis kelainan tersebut belum diketahui dengan pasti. Semula kelainan ini digolongkan dalam kelainan vaskular yang belum dapat diklasifikasikan karena memiliki gambaran klinis malformasi namun menunjukkan hasil positif pada imunohistokimia untuk tumor. Namun saat ini telah diidentifikasi mutasi somatik pada gen mitogen-activated protein kinase 3 (MAP3K3) sehingga kelainan diklasifikasikan ke dalam malformasi vena. Secara klinis lesi ini sering menyerupai berbagai penyakit lain sehingga dapat terjadi misdiagnosis. Pemeriksaan penunjang berupa dermoskopi, radiologi, histopatologi, dan imunohistokimia terus diperbarui seiring temuan kasus baru. Prosedur ablatif superfisial sering menyebabkan kekambuhan lesi. Terdapat potensi terapi target menggunakan sirolimus namun bedah eksisi masih menjadi pilihan utama. Penting untuk diagnosis dini dan tata laksana tepat mengingat terdapat risiko kekambuhan.

Kata kunci : hiperkeratotik, malformasi vascular, malformasi vena verukosa, MAP3K3, tata laksana

VERRUCOUS VENOUS MALFORMATION: DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Verrucous venous malformation (VVM), formerly known as verrucous hemangioma, is a rare, congenital, non-hereditary vascular malformation. The initial clinical manifestations of VVM include bluish patches that become erythematous to purplish, then enlarge slowly to become verrucous and hyperkeratotic papules, plaques, or nodules. Its etiopathogenesis remains unknown. It used to be one of the unclassified vascular anomalies due to its clinical features consistent with malformations, but it shows positive results on immunohistochemical test for tumors. The identification of somatic mutations in the mitogen-activated protein kinase 3 (MAP3K3) gene has classified it as a venous malformation. Clinically, this lesion often resembles other diseases that may lead to misdiagnosis. Dermoscopy, radiology, histopathology, and immunohistochemistry are continually updated as new cases are found. Superficial ablative procedures often result in the recurrence of the lesions. There is potential for targeted therapy using sirolimus, but surgical excision remains the preferred choice. Early diagnosis and prompt treatment are essential due to the risk of recurrence.

Key word: hyperkeratotic, MAP3K3, treatment, verrucous venous malformation, vascular malformation

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat
Tel: 021-31935383
E-mail: dinaevyana@gmail.com

PENDAHULUAN

Anomali vaskular ditandai dengan perkembangan atau pertumbuhan abnormal pembuluh darah dan/atau limfatik, terdiri atas spektrum penyakit dengan keparahan dan komplikasi yang bervariasi.¹Saat ini *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi tumor, malformasi, serta anomali yang belum dapat diklasifikasi (*unclassified*).²

Malformasi vena verukosa (MVV), yang dahulu dikenal dengan hemangioma verukosa, adalah kelainan kongenital dan nonhereditier yang tergolong langka.^{3,4}Awalnya MVV masuk dalam anomali vaskular *unclassified* berdasarkan ISSVA pada tahun 2014. Hal ini disebabkan oleh karakteristik klinis yang tumpang tindih antara malformasi dengan tumor. Namun berdasarkan penemuan mutasi gen dalam MVV pada tahun 2018 ISSVA menggolongkan kelainan ini ke dalam malformasi vena (MV).⁵

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi anomali vaskular adalah 4,5% sedangkan malformasi vaskular sekitar 1,5% dari populasi umum di dunia.^{5,6} Malformasi yang paling sering adalah MV yakni 40% dari seluruh anomali vaskular.⁷ Estimasi insiden MV mencapai 1–2 kasus per 10.000 penduduk, sedangkan MVV sulit untuk ditentukan karena sangat jarang dan memiliki banyak penamaan berbeda sebelum ditetapkan oleh ISSVA.⁸ Kelainan ini dapat timbul dengan risiko sama pada laki-laki dan perempuan.³

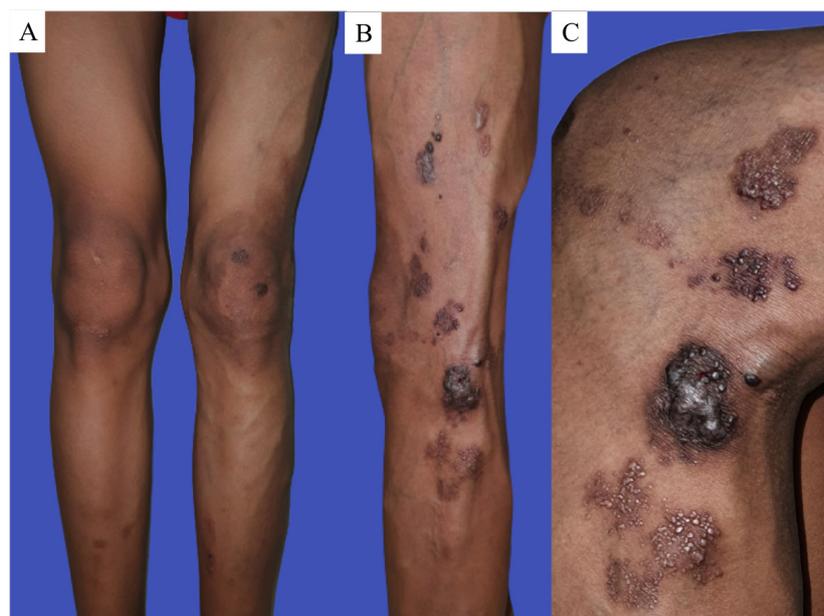
ETIOPATOGENESIS

Anomali vaskular secara umum belum dipahami dengan baik.¹Kelainan pada malformasi vaskular diduga muncul akibat gangguan dalam perkembangan pembuluh darah yang terjadi selama minggu keempat hingga 10 kehidupan intrauterin. Kebanyakan malformasi vaskular bersifat sporadis, walaupun bentuk hereditier telah diidentifikasi.⁹ Tahun 2015 sejumlah peneliti menemukan mutasi somatik pada pasien MVV.³

Mutasi somatik gen *mitogen-activated protein kinase 3* (MAP3K3) ditemukan pada MVV. Mutasi tersebut tidak diamati pada jaringan sehat, saliva individu yang terkena, atau kelainan vaskular lain, termasuk hemangioma, malformasi kapiler, limfatik, atau arteriovena. Gen ini berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel vaskular selama perkembangan embrio. Studi pada embrio mencit dengan mutasi MAP3K3 menyebabkan gangguan perkembangan struktur vaskular pada plasenta, tubuh embrio dan jantung. Gen tersebut juga terlibat dalam angiopoietin 1 dan jalur sinyal tunika interna sel endotel kinase. Jalur ini berperan dalam jenis malformasi vena yang sporadis dan malformasi vena hereditier dominan autosom.³

MANIFESTASI KLINIS

Lesi MVV dapat timbul pada saat lahir atau masa kanak-kanak.^{10,11} Kelainan ini diawali bercak kebiruan yang kemudian menjadi eritematosa hingga keunguan.⁹ Lesi berkembang perlahan menjadi papul, plak, nodul verukosa, berskuama, hiperkeratotik seiring



Gambar 1. Manifestasi klinis malformasi vena verukosa pada tungkai seorang anak laki-laki usia 12 tahun. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

pertumbuhan, setelah trauma, dan infeksi sekunder.^{9,12} Distribusi lesi tersebar tetapi pada beberapa kasus ditemukan secara linier atau mengikuti garis Blaschko dan kadang dijumpai retikular.^{10,13}

Sekitar 95% kasus MVV ditemukan pada ekstremitas bawah dan bersifat unilateral.^{8,14} Kelainan ini juga dapat ditemukan di kepala dan badan.⁹ Terdapat laporan kasus MVV yang terletak pada mukosa oral.¹⁵ Lesi dapat berdarah dengan trauma ringan dan menyebabkan rasa sakit serta ketidaknyamanan yang bermakna.^{10,12} Ukuran lesi mulai dari 2,5 cm hingga 20 cm, dengan ekstensi hingga subkutan. Kelainan tersebut tidak pernah melibatkan otot atau jaringan dalam, berkembang secara lokal dan tidak membaik secara spontan.^{9,12} Manifestasi klinis dapat dilihat pada Gambar 1.

DIAGNOSIS BANDING

Gambaran hiperkeratosis pada MVV yang menonjol dapat menyerupai infeksi atau neoplasma.¹⁰ Secara klinis MVV dapat menyerupai penyakit lain yaitu angiokeratoma sirkumskriptum (AS), angiokeratoma Mibelli (AM), hemangioma infantil (HI), malformasi limfatik (ML), dan melanoma maligna (MM).^{13,16,17}

Kelainan AS masuk dalam kelompok malformasi kapiler-limfatik.² Lesi AS dapat muncul secara tunggal atau multipel dengan warna, ukuran, bentuk, dan lokasi yang bervariasi terutama pada batang tubuh dan ekstremitas. Pada AM, kelainan bersifat hereditas secara dominan autosom. Lesi AM berupa papul-plak hiperkeratotik berwarna merah gelap sirkumskrip pada ekstremitas distal seperti dorsum jari tangan, kaki serta sela jari.¹⁸ Baik AS dan AM (Gambar 2) merupakan kelainan jinak menurut klasifikasi ISSVA.²

Gambaran klinis khas HI adalah lesi kulit merah seperti *strawberry*, terutama bila terletak superfisial (Gambar 2). Pada HI, lesi akan mengalami fase proliferasi cepat dan involusi lambat.¹⁹ Hal ini berbeda dengan MVV yang tidak memiliki kecenderungan untuk involusi.^{9,14}

Pada ML terdapat pelebaran saluran limfatik atau kista yang diklasifikasikan menjadi subtipe mikrokistik,

makrokistik, dan campuran akibat mutasi PIK3CA.⁹ Terkadang sulit untuk membedakan MVV dengan ML tipe mikrositik bila secara klinis memiliki tampilan hiperkeratotik (Gambar 2).^{9,17} Bila tampak hiperkeratotik, MVV dapat didiagnosis banding dengan MM.²⁰ Pemeriksaan dermoskopi dapat membantu membedakan MVV dengan MM.¹³

PEMERIKSAAN PENUNJANG

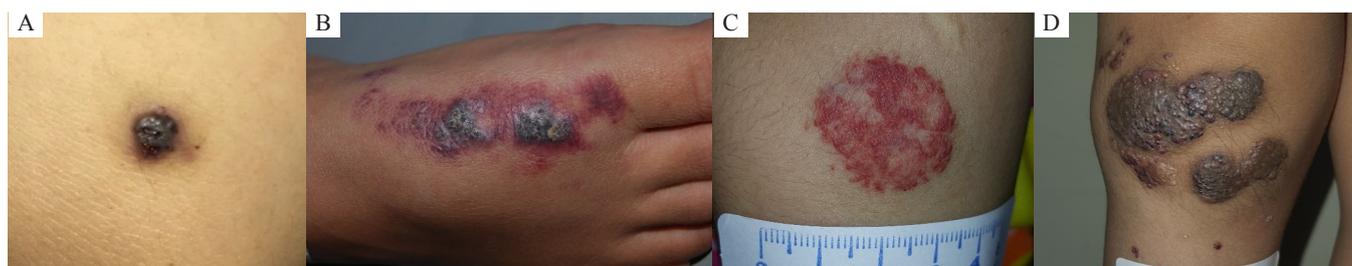
Pemeriksaan laboratorium darah rutin tidak dilaporkan pada berbagai laporan kasus. Terdapat laporan kasus MVV menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin, foto toraks, dan area lesi normal.²⁰ Berikut dipaparkan beberapa pemeriksaan penunjang diurut dari yang paling tidak invasif.

Dermoskopi

Hasil pemeriksaan dermoskopi MVV dapat berbeda tergantung pada jenis dan luas lesi.

Sejumlah laporan kasus yang menunjukkan berbagai nuansa warna biru, termasuk *light blue*, *indigo blue*, *dark bluish-black*, dan *blue-white veil*. *Dark lacunae* yang berbatas tegas terlihat di tepi. Pada lesi lanjut dijumpai gambaran hiperkeratosis lebih menonjol dan *bluish lacunae* yang merupakan dilatasi vaskular. Terdapat pula gambaran *alveolar appearance* disertai banyak elemen kecil, oval hingga poligonal yang dikelilingi oleh pigmentasi yang sedikit lebih gelap (Gambar 3).¹³

Dermoskopi HI menunjukkan struktur pembuluh darah dalam *polymorphous pattern* dengan atau tanpa *red linear* dan *red dilated vessels*. Perbedaan HI dengan MVV adalah pada HI tidak terdapat komponen berwarna kebiruan.¹³ Dermoskopi AS memiliki pola berupa *dark lacunae* dan *whitish veil*, eritema perifer, dan *hemorrhagic crust*.¹³ Gambaran dermoskopis ML terdapat *multicoloured lacunae* (*white*, *yellow*, *red*, dan *dark*), *white lines*, dan *violet dots*.^{17,21} Secara dermoskopis, MM mirip dengan MVV dengan ditemukan gambaran *blue-white veil*. Namun ketiadaan kriteria spesifik melanositik



Gambar 2. Manifestasi klinis (a) angiokeratoma sirkumskriptum pada siku; (b) angiokeratoma Mibelli pada punggung kaki; (c) hemangioma infantil pada lengan anak berusia 5 tahun; dan (d) malformasi limfatik pada lutut. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

pada dermoskopi untuk melanoma dapat membantu kita untuk menyingkirkan diagnosis MM.²²Foto dermoskopi diagnosis banding MVV dapat dilihat pada Gambar 4.

Ultrasonografi

Pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) untuk MV ditemukan kumpulan saluran berbentuk anggur atau tubular hipoekoik, dengan aliran lambat yang kompresibel.²³ Pada MVV, *phlebolith* dan pembuluh yang kompresibel dapat terlihat dan tampak mengalir sesuai aliran vena.²⁴ Pemeriksaan USG dapat membedakan secara cepat malformasi vaskular dengan massa vaskular parenkim yang terdapat pada hemangioma. Namun pemeriksaan ini tidak mampu menggambarkan lesi dalam atau lesi antartulang karena keterbatasan penetrasi sonografik.⁷

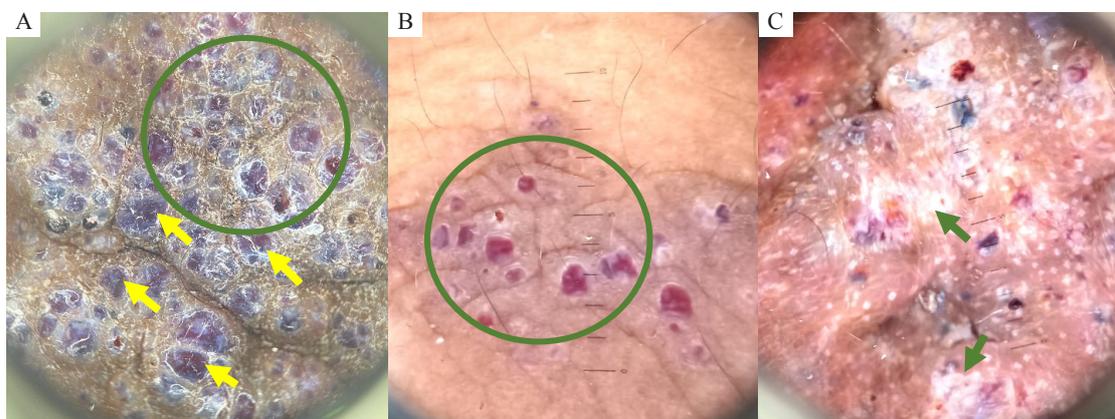
Magnetic Resonance Imaging

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sering digunakan untuk jaringan lunak dan lesi muskuloskeletal, baik jinak dan ganas. Keuntungan non-invasif dari MRI adalah membantu untuk

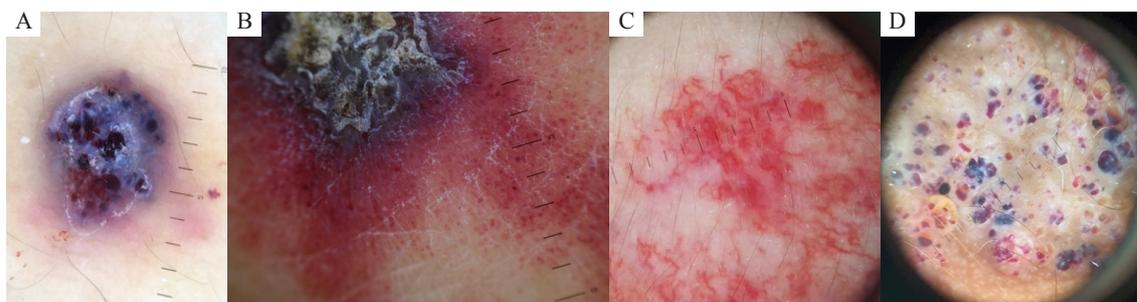
menggambarkan sejauh mana ekstensi lesi sehingga memungkinkan diagnosis sebelum merencanakan terapi definitif yang tepat.²⁵ Modalitas diagnostik ini menjadi pilihan karena mampu menggambarkan bidang dermal dan subkutan serta dapat dimanfaatkan untuk memandu biopsi.²⁰ Studi terhadap 10 pasien MVV memperlihatkan gambaran MRI berupa lesi vaskular aliran lambat yang tidak spesifik.¹²

Histopatologi

Pada epidermis dapat dijumpai hiperkeratosis, papilomatosis, dan akantosis ireguler.¹² Epidermis superfisial menunjukkan pembuluh ektatik yang mirip angiokeratoma.¹¹ Pada dermis dan jaringan subkutan tampak proliferasi pembuluh darah ber dinding tipis, berdilatasi, dan berukuran kecil hingga sedang yang dapat padat atau jarang.^{11,17} Dapat terlihat proliferasi pembuluh darah kecil berbentuk tidak normal (*bizzare-shaped*) yang tersusun atas selapis sel endotel pada dermis superfisial. Proliferasi pembuluh darah abnormal hingga subkutan ini membedakan MVV dengan angiokeratoma yang terbatas pada papila dermis.^{13,18} Gambaran histopatologi MVV dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 3. Tampilan dermoskopi malformasi vena verukosa dari beberapa lesi pasien gambar 1, berupa bluish lacunae (panah kuning, a), alveolar appearance (lingkaran hijau, a-b), dan hiperkeratotik (panah hijau, c). Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM



Gambar 4. Gambaran dermoskopi (a) angiokeratoma sirkumskriptum lesi klinis gambar 2a; (b) angiokeratoma Mibelli lesi klinis gambar 2b; (c) hemangioma infantil lesi klinis pada gambar 2c; dan (d) malformasi limfatik pada lengan lesi klinis gambar 2d. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

Gambaran histopatologi HI sangat bervariasi selama siklus perjalanan penyakit. Fase proliferasi ditandai massa kapiler tidak berkapsul, berbatas tegas dalam lobulus dibatasi septa halus. Pembuluh darah dilapisi sel endotel membulat dengan inti membesar, terisi banyak sitoplasma, dan perisit membulat. Pada fase involusi ditemukan kapiler regresi dan diganti jaringan lemak, sel mast meningkat dan apoptosis terlihat jelas. Pada akhir involusi, stroma *fibrofatty* dominan dan tampak debris apoptosis dalam sisa kapiler.¹⁹ Pada ML tampak dilatasi duktus limfatik dengan dinding tipis dan materi hialin granular halus dalam lumen pada papila dermis, dapat meluas ke dermis retikular atau jaringan subkutan.²¹

Imunohistokimia

Saat ini belum ada penanda imunohistokimia spesifik untuk mendiagnosis MVV.¹³ Pewarnaan imunohistokimia pada malformasi dan tumor vaskular umumnya menunjukkan hasil positif untuk CD31.^{10,11} Penanda ini juga ditemukan pada MVV.^{10,14} Dalam studi terhadap 74 kasus MVV dilaporkan seluruh spesimen memperlihatkan hasil positif untuk CD31. Selain CD31, sejumlah kasus MVV juga dapat menunjukkan hasil positif untuk penanda tumor yaitu WT-1 (protein Wilms tumor 1) dan GLUT-1 (protein transpor glukosa).¹¹

Penanda WT-1 digunakan untuk membedakan antara tumor dan malformasi vaskular.¹¹ Penanda ini dianggap sebagai gen penekan tumor yang berfungsi menginaktivasi mutasi pada subset tumor Wilms. Studi terhadap delapan kasus MVV memperlihatkan hasil WT-1 positif pada tujuh pasien dengan empat positif pada sitoplasma perisit dan tiga pada sel endotel dan perisit. Kepositifan terlihat sebagian besar pada perisit sehingga tidak memiliki kemaknaan patofisiologis.¹⁷ Hal ini sejalan dengan studi lain dengan hasil WT-1 negatif pada 60 dari 74 pasien MVV. Hasil tersebut memperkuat

identifikasi MVV sebagai suatu malformasi vaskular.¹¹ Penanda ini dapat positif tidak hanya dalam sel endotel proliferatif yaitu tumor, tetapi juga dalam kondisi lain contohnya selama penyembuhan luka.¹⁷

Salah satu penanda lain yaitu GLUT-1 yang digunakan untuk membedakan antara HI dengan malformasi vaskular. Umumnya GLUT-1 negatif pada malformasi vaskular dan limfatik.¹¹ Panel ini dapat digunakan sebagai alat diagnostik tambahan pada lesi vaskular. Panel GLUT-1 negatif dapat menyingkirkan diagnosis HI.²⁶ Studi terdahulu telah banyak melaporkan ekspresi positif GLUT-1 pada kasus MVV. Suatu studi tahun 2014 melaporkan 49 dari 74 kasus MVV positif untuk penanda ini.¹¹ Namun intensitas pewarnaan GLUT-1 lebih lemah pada kasus MVV dibandingkan HI.^{11,17} Masih belum jelas alasan GLUT-1 diekspresikan pada sebagian MVV.¹¹

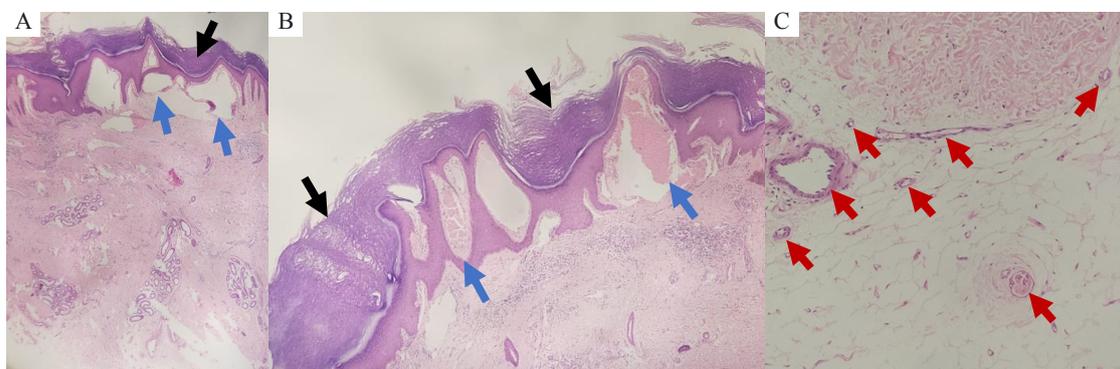
TATA LAKSANA

Tata laksana MVV sulit karena kekambuhan sering terjadi.^{4,27} Lesi MVV cenderung kurang responsif terhadap terapi yang minimal invasif yaitu skleroterapi, embolisasi, dan bedah beku.¹² Uji klinis terbatas mengingat kelangkaan kasus ini. Berikut ini adalah berbagai pilihan terapi dengan *Level of Evidence* (LoE) berdasarkan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* tahun 2011 (lampiran 1).²⁸

Terapi Intervensi

Bedah Eksisi (LoE 3)

Bedah eksisi menjadi pilihan utama karena prosedur ablatif superfisial yaitu bedah listrik dan bedah beku sering menyebabkan kekambuhan.^{13,20} Intervensi bedah harus direkomendasikan ketika pasien mengalami nyeri, perdarahan, gangguan fungsional atau lesi yang tumbuh



Gambar 5. Histopatologi malformasi vena verukosa pada pasien gambar 1. Tampak hiperkeratosis (panah hitam, a-b), dilatasi pembuluh darah pada epidermis superfisial (panah biru, a-b), dan proliferasi pembuluh darah hingga subkutan (panah merah, c). Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

cepat. Pembedahan untuk lesi berukuran kecil atau sedang dapat berupa eksisi sederhana atau eksisi serial dan penutupan kulit primer. Untuk lesi besar memerlukan eksisi dan rekonstruksi dengan *skin graft* atau *flap*.¹² Studi terhadap 10 pasien MVV yang dilakukan bedah eksisi menunjukkan hasil baik.¹²

Studi lain melaporkan sembilan dari 23 pasien MVV menggunakan kombinasi rekonstruksi bedah dan laser CO₂, *pulsed dye laser* (PDL) atau argon pada lesi MVV yang besar dan luas. Terdapat 14 pasien yang memiliki lesi kecil terlokalisasi membaik dengan satu sesi bedah eksisi tanpa kekambuhan. Namun sembilan pasien lain dengan lesi luas memerlukan beberapa tahap pembedahan dengan rerata 3,67 kali. Laser dapat digunakan sebelum atau sesudah pembedahan.²⁹ Laser CO₂ digunakan untuk mengatasi plak verukosa tebal sedangkan argon atau PDL untuk bercak eritematosa yang lebih tipis setelah luka pascabedah membaik.²⁷

Berbagai pilihan terapi yaitu bedah beku, bedah listrik, dan laser dapat dipertimbangkan ketika eksisi tidak memungkinkan.¹⁴ Mengingat risiko kambuh, reseksi harus mencakup bagian dalam lesi dengan margin eksisi satu sentimeter. Jika lesi kecil (<2 cm), maka bedah beku, bedah listrik, atau laser dapat digunakan. Terapi tambahan ini dapat digunakan dalam kombinasi dengan reseksi untuk lesi yang luas guna membantu mengurangi risiko kekambuhan.⁸

Laser (LoE 4)

Studi terhadap delapan pasien MVV yang diintervensi dengan laser CO₂, PDL, dan *dual* PDL-Nd:YAG menunjukkan hasil baik. Terdapat lima pasien yang menjalani total lebih dari 10 sesi kombinasi ketiga laser tersebut, satu pasien sebanyak lima hingga 10 sesi, dan dua pasien kurang dari lima sesi. Pascatindakan laser pasien menggunakan antibiotik topikal asam fusidat 2% setiap hari hingga krusta lepas spontan. Pasien juga harus menghindari pajanan sinar matahari pada area lesi selama dua bulan untuk mencegah hiperpigmentasi pascainflamasi.²⁷

Laser CO₂ memperlihatkan respons terbaik pada lesi hiperkeratotik bagian superfisial, tetapi komponen vaskular superfisial dan profunda memperlihatkan respons yang lebih baik dengan laser *dual* PDL-Nd:YAG. Prosedur PDL berguna pada lesi yang sangat dangkal untuk mencegah perkembangan komponen hiperkeratotik lebih dini. Efek samping berupa ulserasi, jaringan parut, hiperpigmentasi dan hipopigmentasi dapat muncul tetapi sebagian besar lesi membaik sehingga meningkatkan kualitas hidup. Tidak ada efek samping infeksi dan respons kepuasan sangat baik dengan skor 8-10 dari total 10.²⁷

Laser Endovenous (LoE 4)

Terdapat teknik lain berupa ablasi dengan *endovenous laser* yang merupakan terapi lini pertama untuk refluks vena superfisial dengan varises pada orang dewasa. Studi pada empat pasien MVV memperlihatkan respons yang baik dengan intervensi tersebut. Teknik laser ini berhasil memperbaiki lesi secara kosmetik, mengurangi gejala nyeri dan pembengkakan.³⁰

Bedah Listrik (LoE 4)

Suatu laporan kasus melaporkan satu pasien MVV berukuran 3 x 2,5 cm yang semula didiagnosis granuloma piogenik dan kurang responsif dengan bedah beku berulang. Pemeriksaan histopatologi memperlihatkan hasil MVV dan pasien dilakukan bedah listrik. Lesi sembuh tanpa kekambuhan selama 1 tahun dengan hasil kosmetik yang dapat diterima.¹⁶

Terapi Sistemik (LoE 3)

Sirolimus adalah suatu inhibitor poten *mammalian target of Rapamycin* (mTOR), suatu serin/treonin kinase yang diregulasi oleh *phosphoinositide 3 kinase* (PI3K) dan protein kinase B (AKT). Jalur PI3K/AKT/mTOR ini meregulasi banyak proses seluler termasuk ekspresi *vascular endothelial growth factor*, yang mengatur limfangiogenesis. Gen MAP3K3 yang mengalami mutasi somatik pada MVV adalah molekul target pada jalur sinyal rapamisin.^{1,4}

Studi kohort pemberian sirolimus oral sebagai monoterapi terhadap 10 pasien MVV menunjukkan reduksi volume lesi hingga 90% pada seluruh pasien. Dosis awal 0,8 mg/m² diberikan dua kali sehari hingga tercapai kadar serum yang diharapkan dengan rentang nilai 6-15 ng/mL. Kadar obat dalam serum dipantau setiap bulan. Ukuran lesi dinilai secara klinis menggunakan MRI dan USG. Nilai tengah durasi waktu respons adalah 25 bulan. Terdapat laporan efek samping berupa ulkus oral ringan pada satu pasien.⁴

Terapi Topikal (LoE 4)

Sebuah studi melaporkan kombinasi 0,05% halobetasol propionat dengan salep asam salisilat 3% dua kali sehari pada satu kasus MVV mampu mereduksi ketebalan lesi secara bermakna dalam dua bulan setelah aplikasi. Kortikosteroid topikal memiliki efek antiinflamasi, immunosupresi, antiproliferasi, dan vasokonstriksi. Sifat keratolitik asam salisilat membantu penetrasi steroid topikal ke dalam lesi hiperkeratotik. Kombinasi steroid topikal dengan asam salisilat akan

mengurangi ukuran lesi sehingga memudahkan reseksi bedah.²⁰

PROGNOSIS

Tingkat kekambuhan MVV sebesar 33%, terutama karena infiltrasi vaskular yang lebih dalam dan lesi lebih besar dari 2 cm.^{8,13} Prognosis untuk MVV baik, dengan kekambuhan rendah jika batas sayatan bedah memadai dan dikombinasikan dengan terapi tambahan lain.⁸

PENUTUP

Secara klinis MVV sering menyerupai penyakit lain sehingga dapat terjadi misdiagnosis. Pemeriksaan dermoskopi, pencitraan, histopatologi, dan imunohistokimia dapat membantu penegakan diagnosis. Identifikasi gen MAP3K3 menjadi penentu sehingga MVV kini masuk dalam kelompok malformasi vaskular berdasarkan klasifikasi ISSVA. Hal tersebut juga memberi peluang terhadap terapi target. Bedah eksisi masih menjadi pilihan utama. Diagnosis dini dan tepat penting untuk menentukan tata laksana serta mengurangi risiko kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams DM, Ricci KW. Vascular anomalies: Diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(3):455–70.
- ISSVA General Assembly, classification for vascular anomalies. Amsterdam:ISSVA, 2018;1–14.
- Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HPW, Taghinia AH, Muliken JB, Warman ML, dkk. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;96(3):480–6.
- Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, dkk. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):556–8.
- Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):498–508.
- Paolacci S, Zulian A, Bruson A, Manara E, Michelini S, Mattassi RE, dkk. Vascular anomalies: Molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. *Int Angiol.* 2019;38(2):157–70.
- Bly RA, Shivaram G, Monroe EJ. Venous malformations. Dalam: Perkins JA, Balakrishnan K, penyunting. Evidence-based management of head and neck vascular anomalies. Springer International Publishing; 2018. h.171–8.
- Laun K, Laun J, Smith D. Verrucous hemangioma. *Eplasty.* 2019;19:ic1.
- Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Vascular malformations. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019. h. 2636–53.
- Leavens J, Worswick S, Kim GH. Verrucous venous malformation. *Dermatol Online J.* 2019;25(12):0–4.
- Wang L, Gao T, Wang G. Verrucous hemangioma: A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 74 cases. *J Cutan Pathol.* 2014;41(11):823–30.
- Beijnen UEA, Saldanha F, Ganske I, Upton J, Taghinia AH. Verrucous venous malformations of the hand. *J Hand Surg (European Vol).* 2019 Oct 1;44(8):850–5.
- Dhanta A, Chauhan P, Meena D, Hazarika N. Linear verrucous hemangioma—a rare case and dermoscopic clues to diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(1):43–7.
- Nargis T, Pinto M, Bhat S, Shenoy M. M. Linear verrucous hemangioma of the upper limb: A rare case. *Dermatol Online J.* 2017;23(6):4–7.
- Kale TP, Kotrashetti SM, Singh A. Extremely rare isolated and acquired oral presentation – Verrucous hemangioma. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol.* 2016;28(4):331–4.
- Fatani M, Al Otaibi H, Mohammed M, Hegazy O. Verrucous hemangioma treated with electrocautery. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(2):112–7.
- Boccaro O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, Chrétien-Marquet B, Frassati-Biaggi A, Zazurca F, dkk. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):e378–81.
- Wang L, Yuan W, Geng S, Xiong Y, Zhang D, Zhao X, dkk. Expression of lymphatic markers in angiokeratomas. *J Cutan Pathol.* 2014;41(7):576–81.
- MacArthur KM, Puttgen K. Vascular tumors. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York; 2019. h. 2042–59.
- Singh J, Sharma P, Tandon S, Sinha S. Multiple verrucous hemangiomas: A case report with new therapeutic insight. In-

- dian Dermatol Online J. 2017;8(4):254.
21. Zaballos P, del Pozo LJ, Argenziano G, Karaarslan IK, Landi C, Vera A, dkk. Dermoscopy of lymphangioma circumscriptum: A morphological study of 45 cases. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):e189–93.
 22. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A review of the structures that facilitate melanoma detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(6):380–90.
 23. Sadick M, Overhoff D, Baessler B, Von Spangenberg N, Krebs L, Wohlgemuth WA. Peripheral vascular anomalies - essentials in periinterventional imaging. *RoFo*. 2020;192(2):150–62.
 24. Wortsman X. *Atlas of Dermatologic ultrasound*. Springer International Publishing; 2018. h.85–113.
 25. Nagarajan K, Banushree C. Usefulness of MRI in delineation of dermal and subcutaneous verrucous hemangioma. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):525.
 26. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):591–7.
 27. Segura Palacios JM, Boixeda P, Rocha J, González JA, Castro LA, De Daniel Rodríguez C. Laser treatment for verrucous hemangioma. *Lasers Med Sci*. 2012;27(3):681–4.
 28. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, dkk. *OCEBM Levels of Evidence Working Group*. Version 2.1. Oxford:2011.
 29. Yang CH, Ohara K. Successful surgical treatment of verrucous hemangioma: A combined approach. *Dermatologic Surg*. 2002;28(10):913–20.
 30. Patel PA, Barnacle AM, Stuart S, Amaral JG, John PR. Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1353–63.