



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Menyelami sisi-sisi terbaru dermatologi: dari vitamin D hingga pandemi COVID-19

Ekspresi reseptor vitamin D pada lesi dan perilesi kulit pasien vitiligo berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma: sebuah kasus sulit

Laporan kasus: reaksi kusta yang diduga dicetuskan oleh infeksi COVID-19

Hematological-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatositis (HE REMAINED): sebuah laporan kasus dermatosis eosinofilik terkait leukimia limfositik kronis

Terapi psoriasis di masa pandemi COVID-19

Patogenesis dan tata laksana dermatitis atopik terkini

MDVI	Vol. 50	No. 2	Hal. 32-68	Jakarta April 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Menyelami Sisi-Sisi Terbaru Dermatologi: Dari Vitamin D hingga Pandemi COVID-19 <i>Sonia Hanifati</i>	32
--	----

ARTIKEL ASLI

Eksresi Reseptor Vitamin D Pada Lesi dan Perilesi Kulit Pasien Vitiligo Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung <i>Nadila Ayu Karisa*, Reiva Farah Dwiyanita, Eva Krishna Sutedja, Oki Suwarsa, Endang Sutedja, Hendra Gunawan, Bethy S. Hernowo, Hermin Aminah Usman</i>	33 - 38
---	---------

LAPORAN KASUS

<i>Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropism CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma: Sebuah Kasus Sulit</i> <i>Nizami Hamada*, Oki Suwarsa</i>	39 - 43
Laporan Kasus: Reaksi Kusta yang Diduga Dicituskan oleh Infeksi COVID-19 <i>Antoni Miftah, Laras Maranatha L Tobing*, Desidera Husadani, Natalia Wahyudi</i>	44 - 49
<i>Hematological-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatitis (HE REMAINED): Sebuah Laporan Kasus Dermatitis Eosinofilik Terkait Leukimia Limfositik Kronis</i> <i>Agassi Suseno Sutarjo*, Danang Tri Wahyudi, Aida Sofiaty Dachlan, Fadhli Aulia Mughni, Evlina Suzanna David Sitinjak</i>	50 - 53

TINJAUAN PUSTAKA

Terapi Psoriasis di Masa Pandemi COVID-19 <i>Siti Efrida Fiqnasyani*, Arie Kusumawardani</i>	54 - 61
Patogenesis dan Tata Laksana Dermatitis Atopik Terkini <i>Teguh Hopkop*, Eyleny Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Sondang P Sirait, Eliza Miranda</i>	62 - 68

MENYELAMI SISI-SISI TERBARU DERMATOLOGI: DARI VITAMIN D HINGGA PANDEMI COVID-19

MDVI kembali merilis edisi terbaru dengan membawa serangkaian artikel yang mencerminkan inovasi dan kemajuan ilmu pengetahuan. Mulai dari ekspresi reseptor vitamin D pada pasien vitiligo hingga tata laksana terkini dermatitis atopik, edisi ini membahas beragam topik sebagai upaya untuk lebih memahami patofisiologi penyakit kulit dan mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif.

Artikel pertama bertujuan mengetahui peran vitamin D pada pasien vitiligo berdasarkan ekspresi reseptor vitamin D (RVD) di kulit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi RVD di lesi vitiligo lebih sedikit dibandingkan perilesi, meskipun tidak bermakna secara statistik. Sebaliknya, hasil yang bermakna didapatkan pada perbandingan ekspresi RVD pasien vitiligo terhadap kontrol, meskipun ekspresi RVD kontrol lebih rendah dibandingkan vitiligo. Hal ini menunjukkan diperlukan penelitian lebih lanjut dan analisis mendalam untuk menghubungkan hasil penelitian ini dengan penelitian lain, khususnya terkait dengan polimorfisme.

Terdapat tiga laporan kasus di edisi kali ini. Kasus pertama mengenai Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropism CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma. Studi ini menyoroti kompleksitas dalam diagnosis dan penatalaksanaan varian limfoma kutan yang agresif dan berprognosis buruk sehingga diharapkan penegakkan diagnosis dapat dilakukan secara cepat dan akurat.

Laporan kasus berikutnya mengenai reaksi kusta yang dicetuskan oleh infeksi COVID-19, yang sesuai dengan literatur bahwa infeksi serta stress fisik dan mental, dapat memicu terjadinya reaksi kusta. Kasus terakhir mengenai dermatosis eosinofilik yang diinduksi oleh leukemia limfositik kronis, sebuah kondisi yang memperlihatkan keterkaitan antara sistem hematologi dan kulit. Gambaran klinis yang beragam serta modalitas terapi yang masih terbatas, merupakan tantangan sendiri bagi dokter spesialis kulit dan kelamin.

Salah satu tinjauan pustaka kali ini memberikan pandangan terbaru tentang bagaimana tata laksana psoriasis di tengah pandemi COVID-19. Artikel ini menjabarkan keterkaitan antara infeksi COVID-19 dengan derajat keparahan psoriasis. Adanya kemungkinan badai sitokin, dengan peningkatan IL-6 dan IL-17, dapat berpotensi memicu eksaserbasi penyakit kulit ini.

Terakhir, terdapat sebuah tinjauan pustaka mengenai tata laksana terkini dalam dermatitis atopi. Tinjauan ini menitikberatkan pada pentingnya memahami pathogenesis dominan pada DA, untuk menentukan strategi pengobatan yang sesuai. Saat ini, selain terapi konvensional, sudah mulai banyak dikembangkan terapi bertarget spesifik dengan efektivitas setara dengan terapi konvensional dan efek samping minimal.

Edisi ini diharapkan dapat membantu para dokter spesialis kulit dan kelamin dalam mendapatkan penyegaran pengetahuan terhadap kasus-kasus yang sering dihadapi dan menjadi pengingat kembali patogenesis serta tata laksana untuk kasus-kasus yang lebih jarang. Selamat membaca dan semoga artikel-artikel yang disajikan dalam edisi ini membawa manfaat.

*Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI*

EKSPRESI RESEPTOR VITAMIN D PADA LESI DAN PERILESI KULIT PASIEN VITILIGO BERDASARKAN PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA DI RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN BANDUNG

Nadila Ayu Karisa^{1*}, Reiva Farah Dwiyanah¹, Eva Krishna Sutedja¹, Oki Suwarsa¹, Endang Sutedja¹,
Hendra Gunawan¹, Bethy S. Hernowo², Hermin Aminah Usman²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

²Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin, Bandung

ABSTRAK

Vitamin D diketahui memiliki banyak fungsi dalam tubuh, salah satunya berperan sebagai imunomodulator. Vitamin ini bekerja melalui transkripsi gen sel-sel tertentu yang mengekspresikan reseptor vitamin D (RVD). Tujuan penelitian ini adalah untuk lebih memahami peran vitamin D pada pasien vitiligo berdasarkan ekspresi RVD di jaringan kulit. Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan metode potong lintang. Kelompok kasus merupakan 18 orang pasien vitiligo yang diambil kulitnya pada area lesi dan perilesi melalui prosedur biopsi plang dan disimpan sebagai bahan biologik tersimpan sedangkan kelompok kontrol adalah 10 orang pasien luka bakar dan luka kronis dari Poliklinik Bedah Plastik, yang diambil kulit sehatnya dengan prosedur split-thickness skin graft. Ekspresi RVD dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal dan dinilai oleh dua orang ahli patologi. Rerata histoskor RVD pada lesi kulit pasien vitiligo (4.96 ± 1.852) lebih tinggi daripada kontrol (2.47 ± 0.405). Rerata perilesi kulit pasien vitiligo (5.07 ± 1.321) lebih tinggi daripada kontrol (2.47 ± 0.405). Rerata histoskor lesi lebih rendah (4.96 ± 1.852), tetapi tidak bermakna secara statistik dibandingkan perilesi pasien vitiligo (5.07 ± 1.321). (nilai $p < 0,05$). Ekspresi RVD perilesi pasien vitiligo lebih tinggi dibandingkan lesi, tetapi ekspresi RVD pasien vitiligo tidak lebih rendah dibandingkan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa RVD tidak banyak berperan dalam patogenesis vitiligo.

Kata kunci : lesi, perilesi, reseptor vitamin D, vitamin D, vitiligo

EXPRESSION OF VITAMIN D RECEPTORS IN SKIN LESION AND PERILESIONAL SKINS OF VITILIGO PATIENTS BASED ON IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION AT HASAN SADIKIN HOSPITAL BANDUNG

ABSTRACT

Vitamin D is known to have many functions in the body, one of which is to act as an immunomodulator. This vitamin works through gene transcription in certain cells that express vitamin D receptors (VDR). The objective of this study is to better understand the role of vitamin D in vitiligo based on RVD expressions. This is an observational analytic study with a cross-sectional method. The case group consisted of 18 vitiligo patients whose skin was taken from the lesion and perilesional areas through a punch biopsy procedure and stored as stored biological material, while the control group consisted of 10 normal skins from burn and chronic wound patients who underwent split-thickness skin grafts from the healthy skin in the Plastic Surgery Outpatient Department. RVD expressions were examined by immunohistochemistry using monoclonal antibodies and assessed by two pathologists. The results showed that the mean VDR histoscore in the skin lesions of vitiligo (4.96 ± 1.852) was higher than controls (2.47 ± 0.405). The mean perilesional skin thickness of vitiligo (5.07 ± 1.321) was higher than that of controls (2.47 ± 0.405). The mean histoscore of the lesion was lower (4.96 ± 1.852) but was not statistically significant compared to perilesional vitiligo (5.07 ± 1.321) ($p < 0,05$). VDR expression in vitiligo lesions lower than perilesion, although not statistically significant. In contrast, significant results were obtained in the comparison of VDR expression in vitiligo patients to controls, even though the VDR expression in controls was lower than in vitiligo. Further research and depth analysis is needed to link this results with other studies, including its relation to VDR polymorphism.

Korespondensi:

Jl. Pasteur no 38, Bandung
Telp: +62 8112221555
Email: nadilaayukarisa@gmail.com

Keywords: Lesion, perilesion, vitamin D receptor, vitamin D, vitiligo

PENDAHULUAN

Patogenesis vitiligo sangat kompleks dengan teori autoimun menjadi hipotesis utama.¹⁻³ Defisiensi vitamin D diduga berhubungan dengan penyakit autoimun, salah satunya vitiligo.^{4,5} Vitamin D diduga memiliki efek antiproliferasi pada sel T dan sel B, menginduksi Treg, menghambat produksi beberapa sitokin proinflamasi, yang berperan pada patogenesis vitiligo, dan juga pada pigmentasi kulit. Vitamin D bekerja melalui transkripsi gen sel-sel tertentu yang mengekspresikan RVD.⁶⁻⁸ Dari beberapa penelitian sebelumnya diketahui kadar 25(OH)D dan 1,25 (OH)₂D yang rendah pada pasien vitiligo, termasuk di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Untuk memahami fungsi global dari vitamin D secara fisiopatologis, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendeteksi RVD di tingkat sel dan jaringan.^{9,10} Beberapa penelitian RVD pada tingkat genetik telah dilakukan dengan ditemukannya polimorfisme pada gen RVD pasien vitiligo, akan tetapi penelitian RVD pada tingkat protein dan fungsinya belum banyak diteliti,¹¹ sehingga penelitian ini menitikberatkan pada ekspresi RVD. Secara umum peranan RVD penting dalam mekanisme kerja vitamin D, yang berperan dalam menghambat proses autoimun¹² serta melanogenesis pada vitiligo.¹¹ Aktivitas fungsional 1,25 (OH)₂D₃ dalam jaringan berbanding lurus dengan konsentrasi VDR yang memodulasi respons jaringan terhadap vitamin D.¹³ Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian pada tingkat protein dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengetahui bagaimanakah ekspresi RVD dan lokasinya pada jaringan pasien vitiligo, sekaligus sebagai penelitian tahap selanjutnya dari kadar vitamin D yang telah dilakukan pada pasien vitiligo di Bandung. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alasan ilmiah dalam suplementasi vitamin D pasien vitiligo.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan metode potong lintang yang melibatkan kelompok kasus dan kontrol. Kelompok kasus merupakan pasien vitiligo yang berkunjung ke Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, sedangkan kelompok kontrol adalah pasien luka bakar dan luka kronis dari Poliklinik Bedah Plastik, yang diambil kulit sehatnya dengan prosedur *split-thickness skin graft*. Kulit pasien vitiligo diambil pada area lesi dan perilesi melalui prosedur biopsi plang hingga kedalaman subkutan. Ekspresi RVD dilakukan dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal. Penilaian imunoekspresi RVD dilakukan oleh dua orang dokter spesialis Patologi Anatomi dengan melihat intensitas

dan distribusi melalui pulasan imunohistokimia, pada ketiga sel yang terlibat dalam patogenesis vitiligo yaitu keratinosit, melanosit, dan limfosit. Untuk mengetahui distribusi data kedua kelompok, maka dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro Wilks pada histoskor lesi, perilesi dan kontrol. Kemudian dilakukan uji korelasi Spearman dengan hasil nilai p sebesar 0.0001 atau sangat bermakna secara statistik. Berdasarkan nilai koefisien korelasi (r) menunjukkan arah korelasi positif yaitu dengan nilai $r = 0.670$ ($\geq 0.40 \rightarrow < 0.07$ = korelasi yang moderat). Selanjutnya untuk menentukan keeratan digunakan kriteria Guilford dengan hasil keeratan yang moderat sehingga nilai-nilai histoskor tersebut layak untuk dilakukan uji statistik selanjutnya. Untuk data numerik nilai p diuji dengan uji T berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji Wilcoxon apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Nilai histoskor akhir merupakan rata-rata dari nilai kedua *reviewer* tersebut.

HASIL PENELITIAN

Peserta penelitian ini terdiri dari 28 orang yang terdiri dari 18 kelompok kasus dan 10 kelompok kontrol. Kelompok kasus terdiri dari delapan laki-laki dan 10 perempuan, usia 18-69 tahun, dan sebagian besar memiliki aktivitas pekerjaan di dalam ruangan. Kelompok kontrol terdiri dari sembilan laki-laki dan satu perempuan, usia 20-69 tahun, serta sebagian besar peserta memiliki aktivitas pekerjaan di dalam ruangan.

Untuk data numerik (usia) nilai p diuji dengan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal dengan alternatif uji Mann Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Data kategorik (jenis kelamin) nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternatif uji Kolmogorov Smirnov dan Exact Fisher apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Nilai p pada variabel usia (0,063), jenis kelamin (0,791), dan pekerjaan (0,730) tidak ada yang signifikan. Artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara variabel usia, jenis kelamin dan pekerjaan pada kelompok pasien vitiligo dan pasien kontrol.

Dari hasil analisis perbandingan karakteristik kedua kelompok di atas, maka dapat disimpulkan kedua kelompok sama atau tidak ada perbedaan karakteristik pada saat awal pemeriksaan. Hal ini menunjukkan kedua kelompok sama atau homogen sehingga layak untuk dibandingkan dan diuji statistik lebih lanjut.

Tabel 1 menjelaskan karakteristik kelompok kasus berupa durasi penyakit, jenis vitiligo, skor VASI, riwayat pengobatan sebelumnya, kadar vitamin 25(OH)D, dan

Tabel 1. Gambaran Klinis dan Laboratorium Pasien Vitiligo

Variabel	N=18
Skor VASI	
Mean±Std	0.05±0.083
Median	0:01
Interval (min-maks)	0.00-0.25
Riwayat Berobat	
Tidak	11(61.1%)
Topikal	4(22.2%)
Topikal dan fototerapi	1(5.6%)
Topikal, sistemik dan fototerapi	2(11.1%)
Jenis Vitiligo	
Fokal	1(5.6%)
Akrofasial	2(11.1%)
Vulgaris	15(83.3%)
BSA (%)	
Mean±Std	3.34±6.699
Median	0,044
Interval (min-maks)	0.06-22.00
Durasi (tahun)	
Mean±Std	17.89±13.664
Median	14:50
Interval (min-maks)	1.00-50.00
Kadar Vitamin 25(OH)D ng/ml	
Mean±Std	12.19±16.525
Median	0,315
Interval (min-maks)	4.75-74.23
Kadar Vitamin 1,25(OH)2D ng/ml	
Mean±Std	0.05±0.064
Median	0:02
Interval (min-maks)	0.01-0.27

Keterangan : Untuk data kategorik disajikan dengan jumlah/frekuensi dan persentase, sedangkan data numerik disajikan dengan rerata, median, standar deviasi dan range

kadar 1,25(OH)₂D. Rerata histoskor pada kelompok lesi vitiligo adalah sebesar 4.96±1.852, sedangkan rerata histoskor pada kelompok kontrol adalah sebesar 2.47±0.405.

Pada penelitian ini, ekspresi RVD berdasarkan histoskor. Penilaian histoskor dilakukan oleh dua orang *reviewer* yang kompeten di bidangnya yaitu dokter spesialis Patologi Anatomi (dr. SpPA). Penilaian imunoekspresi RVD dilakukan dengan melihat intensitas dan distribusi melalui pulasan imunohistokimia, pada ketiga sel yang terlibat dalam patogenesis vitiligo yaitu keratinosit, melanosit, dan limfosit. Imunoekspresi RVD dinyatakan positif berdasarkan terpulangnya nukleus menjadi berwarna coklat.

Sistem penilaian dilakukan dengan cara membagi

intensitas pewarnaan:

0 = Negatif

1 = Lemah

2 = Sedang

3 = Kuat

Untuk menilai distribusi dilakukan dengan cara membagi satu lapang pandang besar menjadi 4 bidang yang sama besar sehingga satu bidang dinilai sebagai distribusi 25%. Persentase sel pada keempat bidang tersebut kemudian dijumlahkan sehingga didapatkan total ekspresi RVD satu lapang besar.

Setelah mendapatkan nilai rata-rata ditentukan tingkat distribusi :

0 = Negatif

1 = <10%

2 = 10-50%

3 = > 50%

Berdasarkan nilai intensitas dan distribusi ekspresi RVD dapat dihitung histoskor dengan rumus:

$$\text{Histoskor} = \text{Intensitas} \times \text{Distribusi}$$

Setelah itu hasilnya diinterpretasikan sebagai berikut:

Lemah = 1-3

Sedang = 4-6

Kuat = 7-9

Pada penelitian ini penilaian histoskor yang diambil adalah nilainya, bukan kategori interpretasinya. Nilai histoskor akhir merupakan rata-rata dari nilai kedua *reviewer* tersebut. Rerata histoskor kelompok lesi vitiligo tidak lebih rendah dibandingkan kontrol (Tabel 2). Rerata histoskor pada kelompok perilesi vitiligo adalah 4.96±1.852 sedangkan pada kelompok kontrol adalah 2.47±0.405. Dengan demikian rerata histoskor pada kelompok kontrol lebih rendah daripada kelompok perilesi vitiligo (Tabel 3).

Pada penelitian ini, ekspresi RVD berdasarkan histoskor pada kelompok lesi vitiligo lebih rendah dibandingkan perilesi. Rerata histoskor pada kelompok lesi vitiligo adalah sebesar 4.96±1.852 sedangkan rerata histoskor pada kelompok perilesi vitiligo adalah sebesar 5.07±1.321. Namun hasil tersebut tidak signifikan secara statistik (Tabel 4).

DISKUSI

Penelitian mengenai ekspresi RVD pada pasien vitiligo telah dilakukan sebelumnya, tetapi menggunakan metode yang berbeda. El-Hanbuli dkk.¹³ tahun 2017

Tabel 2. Perbandingan Rerata Histoskor pada Kelompok Lesi Vitiligo dan Kontrol

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Lesi Vitiligo	Kontrol	
	n=18	n=10	
Histoskor			0.0001**
Mean±Std	4.96±1.852	2.47±0.405	
Median	4.94	2.50	
Range (min-maks)	2.17-8.50	1.94-3.22	

Keterangan : nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Tabel 3. Perbandingan Rerata Histoskor pada Kelompok Perilesi Vitiligo dan Kontrol

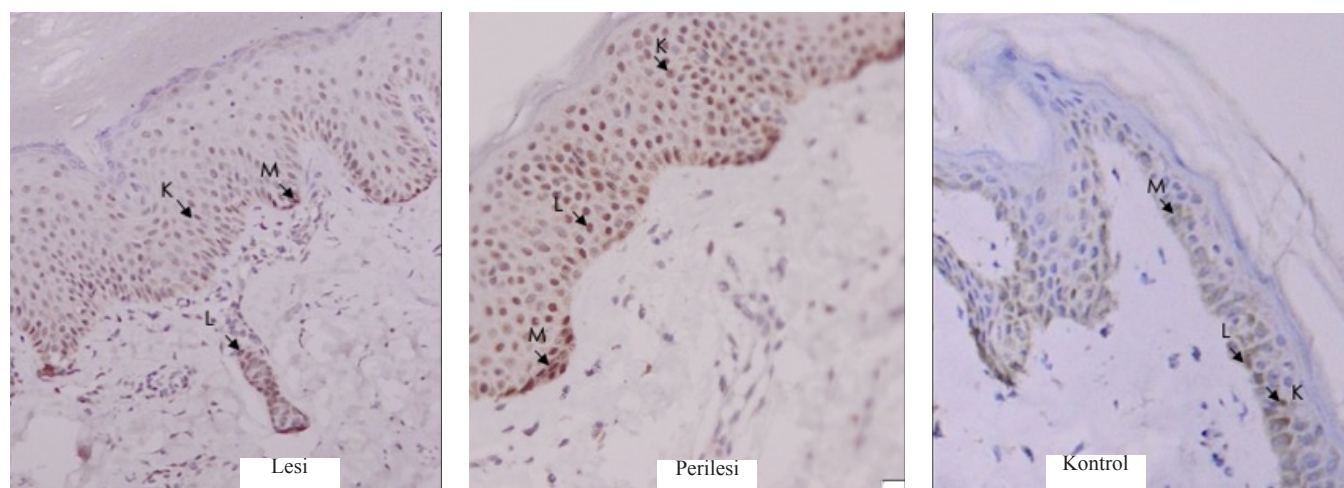
Variabel	Kelompok		Nilai p
	Perilesi Vitiligo	Kontrol	
	n=18	n=10	
Histoskor			0.0001**
Mean±Std	5.07±1.321	2.47±0.405	
Median	4.67	2.50	
Range (min-maks)	3.33-7.11	1.94-3.22	

Keterangan : nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Tabel 4. Perbandingan Rerata Histoskor pada Kelompok Lesi Vitiligo dan Kelompok Perilesi Vitiligo

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Lesi Vitiligo	Perilesi Vitiligo	
	n=18	n=18	
Histoskor			0.778
Mean±Std	4.96±1.852	5.07±1.321	
Median	4.94	4.67	
Range (min-maks)	2.17-8.50	3.33-7.11	

Keterangan : nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

**Gambar 1.** Hasil pewarnaan imunohistokimia (Keterangan : K: keratinosit, M: melanosit, dan L: limfosit)

di Mesir melakukan penelitian mengenai ekspresi RVD pada level protein dengan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal dengan perhitungan histoskor berdasarkan metode kualitatif yaitu hanya menghitung jumlah keratinosit positif (nukleus terpusat warna) kemudian dihitung dalam enam bidang mikroskopis dan diberi persentase. Sedangkan penelitian ini menggunakan antibodi monoklonal yang lebih spesifik terhadap RVD serta menggunakan metode perhitungan histoskor semikuantitatif yang lebih memberikan informasi mengenai tingkat perbedaan ekspresi protein karena memperhitungkan intensitas pewarnaan imunohistokimia. Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa rerata ekspresi RVD pada lesi secara signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol,¹³ dan penelitian pada level mRNA oleh Doss dkk.¹⁴ Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa rerata ekspresi RVD pada kulit normal pasien vitiligo adalah delapan kali lebih tinggi dengan rerata RVD lesi vitiligo.¹⁴

Ekspresi RVD diatur secara spesifik pada tingkat transkripsi oleh berbagai hormon yaitu hormon paratiroid, asam trans-retinoat, dan oleh ligan RVD yaitu 1,25(OH)₂D₃.¹⁵ Pada penelitian ini, sebagian besar kelompok kasus vitiligo memiliki kadar 1,25(OH)₂D₃ normal sedangkan kelompok kontrol tidak dilakukan pemeriksaan kadar vitamin 25(OH)D dan 1,25-(OH)₂D₃. Kadar 1,25(OH)₂D₃ yang normal akan mencegah apoptosis RVD dan meningkatkan ekspresinya.¹³ Hal ini menjelaskan ekspresi RVD pada kelompok pasien vitiligo tidak lebih rendah dibandingkan kontrol.

Pada penelitian ini rerata histoskor pada kelompok kontrol lebih rendah daripada kelompok perilesi vitiligo. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Doss¹⁴ bahwa rerata ekspresi RVD pada non-lesi kulit normal pasien vitiligo adalah tiga kali lebih rendah dibandingkan dengan rerata RVD kontrol. Hasil ini juga berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh El-Hanbuli dkk.¹³ tahun 2017 di Mesir. Berdasarkan penelitian tersebut diketahui bahwa rerata ekspresi RVD di level protein pada perilesi yaitu sebesar 64.73 ± 32 lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yaitu 80.13 ± 3.34 dengan hasil bermakna secara statistik.

Terdapat beberapa penelitian yang mengidentifikasi perubahan histologis pada kulit pasien vitiligo yang normal secara klinis. Beberapa perubahan yang ditemukan antara lain adalah vakuolisasi lapisan basal, infiltrat mononuklear, melanosit yang berdegenerasi, melanofag dermal, vakuolisasi keratinosit dan material granular ekstraselular. Namun, pada penelitian tersebut tidak membandingkan dengan lesi aktif vitiligo.¹⁶ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wankowicz dkk.¹⁷ tahun 2003 di Amsterdam, diketahui bahwa terdapat infiltrasi intradermal sel T yang paralel terhadap area hilangnya

melanosit, sehingga disebut juga “mikrodepigmentasi” pada area non-lesi kulit pasien vitiligo.¹⁷ Sel T sitotoksik banyak ditemukan pada perilesi vitiligo, karena masih terjadi sitotoksik pada sel-sel sekitar lesi vitiligo. Hal ini mendukung penelitian yang dilakukan oleh Pretti dkk.¹⁸ tahun 2007 di Brazil, bahwa terdapat reaksi imunitas pada kulit pasien vitiligo yang masih mengalami pigmentasi.¹⁸ RVD secara luas diekspresikan oleh sebagian besar tipe sel imun dan 1,25-(OH)₂D₃ telah terbukti memiliki efek imunomodulator yang kuat pada sel-sel sistem imun bawaan dan adaptif.¹⁸ Sel T sitotoksik yang juga mengekspresikan RVD banyak ditemukan pada perilesi vitiligo, karena masih terjadi sitotoksik pada sel-sel sekitar lesi vitiligo.¹² Hal ini menjelaskan rerata histoskor pada kelompok kontrol lebih rendah daripada kelompok perilesi vitiligo.

Pada penelitian ini, ekspresi RVD berdasarkan histoskor pada kelompok lesi vitiligo lebih rendah dibandingkan perilesi, tetapi tidak signifikan secara statistik. Hal ini sesuai dengan dua penelitian sebelumnya di Mesir yang signifikan secara statistik. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa rerata ekspresi RVD level mRNA pada kulit normal pasien vitiligo adalah dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan rerata RVD lesi vitiligo.^{13,14} Hal tersebut diduga akibat berkurangnya jumlah melanosit pada lesi vitiligo, dan meningkatnya jumlah infiltrasi sel limfosit pada perilesi sehingga memengaruhi jumlah RVD.

Selain itu vitamin D serum pada pasien penelitian di Mesir rendah sehingga akan memengaruhi ekspresi RVD di keratinosit.¹⁴ Sedangkan pada penelitian ini sebagian besar kelompok kasus vitiligo memiliki kadar 1,25(OH)₂D₃ normal. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa 1,25(OH)₂D₃ mampu meningkatkan jumlah reseptor RVD⁸⁷ dan menginduksi mRNA dan selanjutnya menstabilkan mRNA, meningkatkan jumlah total RVD seluler.⁷⁹ Sehingga menjelaskan mengapa pada penelitian ini ekspresi RVD berdasarkan histoskor pada kelompok lesi vitiligo lebih rendah dibandingkan perilesi, tetapi tidak signifikan secara statistik.

KESIMPULAN

Ekspresi RVD pada lesi vitiligo lebih menurun dibandingkan perilesi, meskipun tidak bermakna secara statistik. Sebaliknya, hasil yang bermakna didapatkan pada perbandingan ekspresi RVD pasien vitiligo terhadap kontrol, meskipun ekspresi RVD kontrol lebih rendah dibandingkan vitiligo. Hal ini menunjukkan diperlukan penelitian lebih lanjut dan analisis mendalam untuk menghubungkan hasil penelitian ini dengan penelitian lain, termasuk kaitannya dengan polimorfisme.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amer A, Galal Khater E, Marei A, A. Firjani B. Evaluation of Serum Level of 25-Hydroxy Vitamin D in Vitiligo Patients. *Zagazig Univ Med J*. 2019;25(6):935-940. doi:10.21608/zumj.2019.10995.11390
2. Prakash D, Karthikeyan K. A case control study of vitamin D levels in patients with vitiligo. *Int J Res Dermatology*. 2017;3(1):103. doi:10.18203/issn.2455-4529.intjresdermatol20170796
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi:10.1159/000506103
4. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/9276380
5. Utami S, Chairulfatah A, Rusmil K. Perbandingan Kadar Vitamin D [25 Hidroksivitamin D] Pada Anak Sakit Kritis dan Nonkritis. *Sari Pediatr*. 2016;16(6):434. doi:10.14238/sp16.6.2015.434-40
6. Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, Bhongir AV. Decreased circulatory levels of Vitamin D in Vitiligo: a meta-analysis. *An Bras Dermatol*. 2021;96(3):284-294. doi:10.1016/j.abd.2020.10.002
7. Shaheryar K, Rizwan M, Sadiq S. To determine the mean change in serum vitamin D levels in vitiligo patients undergoing NB-UVB phototherapy. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2019;29(1):67-71.
8. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum Vitamin D levels in vitiligo. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2016;33(4):300-302. doi:10.5114/pdia.2016.59507
9. La Marra F, Stinco G, Buligan C, et al. Immunohistochemical evaluation of vitamin D receptor (VDR) expression in cutaneous melanoma tissues and four VDR gene polymorphisms. *Cancer Biol Med*. 2017;14(2):162-175. doi:10.20892/j. ISSN.2095-3941.2017.0020
10. Adisa AO, Udeabor SE, Ogun GO, Orłowska A, Ghanaati S. Immunohistochemical Expression of Vitamin-D Receptor in Oral and Skin Squamous Cell Carcinoma of a Black African Subpopulation. *Med J Zambia*. 2018;44(2):64-68. doi:10.55320/mjz.44.2.64
11. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-491. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.061
12. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-2521. doi:10.3390/nu5072502
13. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42-49. doi:10.1111/ijlh.12426
14. Doss RW, El-Rifaie AA, Gohary YM, Rashed LA. Vitamin D Receptor Expression in Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2015;60(6):544-548. doi:10.4103/0019-5154.169123
15. Williams, B.J. 乳鼠心肌提取.HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139-148. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.06.002.
16. Bhawan J, Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* 1983; 10: 207-12. Mosher. doi 10.1111/j.1600-0560.1983.tb00328.
17. Wankowicz-Kalinska A, Van den Wijngaard RM, Tigges BJ, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest*. 2003; 83: 683-95. doi: 10.1097/01.lab.0000069521.42488.1b
18. Pretti Aslanian FM, Noe RA, Cuzzi T, Filgueira AL. Abnormal histological findings in active vitiligo include the normal-appearing skin. *Pigment Cell Res*. 2007; 20(2): 144-5. doi: 10.1111/j.1600-0749.2007.00366.x

PRIMARY CUTANEOUS AGGRESSIVE EPIDERMOTROPISM CD8+ CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA: SEBUAH KASUS SULIT

Nizami Hamada*, Oki Suwarsa

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

ABSTRAK

Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic t-cell lymphoma (PCAE-CD8+ CTCL) merupakan varian cutaneous T-cell lymphoma agresif dengan prognosis yang buruk. Variasi gambaran klinis dan histopatologis, serta belum terdapatnya kriteria diagnosis, membuat penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL menjadi tantangan. Dilaporkan satu kasus PCAE-CD8+ CTCL pada seorang laki-laki berusia 67 tahun dengan gambaran histopatologis awal mendukung parapsoriasis. Pada pemeriksaan fisis di hampir seluruh tubuh terdapat lesi multipel yang sebagian besar berupa plak eritem disertai ulkus dangkal tertutup krusta, dengan perjalanan penyakit yang kronis. Pada pasien dilakukan pemeriksaan histopatologis ulang dan didapatkan gambaran epidermotropisme serta infiltrat limfosit atipik dan pleomorfik pada epidermis dan dermis. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan hasil positif terhadap CD8, CD4, Granzyme, CD3, dan Ki-67, sehingga disimpulkan sebagai PCAE-CD8+ CTCL. Manifestasi klinis PCAE-CD8+ CTCL yang bervariasi dan tidak khas dapat membuat penegakan diagnosisnya menjadi terlambat. Pemeriksaan penunjang dengan pemeriksaan histopatologis dan imunohistokimia perlu dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL. Pengetahuan mengenai variasi dan perjalanan klinis PCAE-CD8+ CTCL perlu dipahami dengan baik, agar penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan cepat dan akurat, untuk meningkatkan angka harapan hidup pasien.

Kata kunci : agresif, CD8+ cytotoxic t-cell, cutaneous T-cell lymphoma, epidermotropisme

PRIMARY CUTANEOUS AGGRESSIVE EPIDERMOTROPISM CD8+ CYTOTOXIC T-CELL LYMPHOMA: A CHALLENGING CASE

ABSTRACT

Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma (PCAE-CD8+ CTCL) is an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma with a poor prognosis. Because of its rarity, its relatively variable clinical and histopathological presentation, and the lack of diagnostic criteria for PCAE-CD8+ CTCL, establishing a diagnosis can be challenging. A case of PCAE-CD8+ CTCL in a 67-year-old man whose early histopathological features resembling parapsoriasis were reported. Physical examination showed multiple lesions in the form of erythematous plaques with ulcers and crusts in almost every part of the body. Histopathological features showed epidermotropism and infiltrates of atypical and pleomorphic lymphocytes. Immunohistochemistry results were positive for CD8, CD4, Granzyme, CD3, and Ki-67, which supported PCAE-CD8+ CTCL. The clinical manifestation of PCAE-CD8+ CTCL varies among patients. Histopathological and immunohistochemistry examinations are needed to establish the diagnosis. An understanding of the clinical manifestations of PCAE-CD8+ CTCL is needed. Because of its poor prognosis and high proliferative activity, early diagnosis may be helpful in improving the likelihood of patient survival.

Key word : aggressive, CD8+ cytotoxic t-cell, cutaneous T-cell lymphoma, epidermotropism

Korespondensi:

Jl. Pasteur 38, Bandung 40161
Telp: 022-2032462 ext. 3449
Email: nizamihamada@gmail.com

PENDAHULUAN

Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) merupakan limfoma non-Hodgkin pada kulit yang ditandai dengan adanya ekspansi klonal sel T.^{1,2} *The World Health Organization* dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (WHO/EARTC) mengklasifikasikan CTCL berdasarkan pola genetik, gambaran klinis, histopatologis, dan imunohistokimia.^{3,4} *Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma* (PCAE-CD8+ CTCL) merupakan subtype CTCL yang ditandai dengan lesi ulserasi luas, bersifat agresif, dan memiliki prognosis yang buruk. Insidensi PCAE-CD8+ CTCL belum diketahui karena sangat jarang dilaporkan.^{3,4} Gambaran klinisnya sangat bervariasi, diantaranya dapat berupa papul eritem, plak eritem dengan lesi nekrosis di tengahnya, nodul, tumor, makul eritem bersisik, dan krusta hemoragik.^{5,6} Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu dalam penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL adalah pemeriksaan histopatologis dan imunohistokimia.^{7,8} Gambaran histopatologis pada PCAE-CD8+ CTCL adalah ditemukannya epidermotropisme dan infiltrat limfosit atipikal serta pleomorfik pada epidermis dan dermis.^(1,3) Sementara itu, pada pemeriksaan histopatologis biasanya ditemukan hasil positif terhadap CD8, CD4, CD3, *granzyme*, dan Ki-67.⁹⁻¹¹ Penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL hingga saat ini masih menjadi tantangan karena gambaran klinisnya yang sangat bervariasi dan belum terdapatnya kriteria diagnosis.^{7,8} Oleh karena itu, penilaian komprehensif berdasarkan temuan pada gambaran klinis, histopatologis, dan imunohistokimia sangat diperlukan untuk penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL.¹¹⁻¹³

Berikut ini dilaporkan satu kasus PCAE-CD8+ CTCL yang awalnya diduga pemfigus foliaceus dengan gambaran histopatologis awal menyerupai parapsoriasis. Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan suatu kasus jarang dan sulit yang dalam penegakan diagnosisnya masih menjadi tantangan bagi para klinisi.

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, 67 tahun, pendidikan terakhir SMA, tidak bekerja, Sunda, Islam, menikah, berobat ke klinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin (RSHS) dengan keluhan utama bercak kemerahan timbul disertai keropeng dan borok yang kadang terasa gatal dan nyeri pada hampir seluruh tubuh. Pada anamnesis didapatkan kelainan kulit pertama kali timbul sejak tiga tahun lalu berupa papul eritem pada kedua lengan yang kadang terasa gatal. Satu tahun kemudian, lesi papul dan plak eritem bertambah ke kedua lengan, perut, punggung, dan kedua paha. Pasien

berobat dan mendapat obat oles serta obat minum, tetapi tidak ada perbaikan. Enam bulan setelahnya, muncul kembali papul dan plak eritem yang di bagian tengahnya menjadi lesi ulseratif disertai nekrosis dan ulkus dangkal, pasien berobat dokter spesialis kulit dan kelamin. Pasien dikatakan mengidap penyakit autoimun dan dirujuk ke RSHS dengan diagnosis pemfigus foliaceus. Di klinik IKKK RSHS, pasien diberikan azatioprin dan metilprednisolon selama enam bulan tetapi kelainan kulit berespons minimal sehingga dilakukan tindakan biopsi kulit dengan kesimpulan mendukung gambaran parapsoriasis. Satu bulan kemudian, papul dan plak eritem dengan area nekrosis dan ulkus di tengahnya menjadi bertambah banyak dan meluas hingga hampir ke seluruh tubuh kecuali area wajah dan mukosa. Munculnya vesikel atau bula sebelum timbul kelainan kulit tidak ada. Riwayat penurunan berat badan dan nafsu makan tidak ada. Kelainan kulit serupa sebelumnya pada pasien dan keluarga tidak ada.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan tanda vital dalam batas normal dan tidak ditemukan pembesaran KGB. Status dermatologikus distribusi generalisata. Pada hampir seluruh tubuh tampak lesi multipel, sebagian diskret, sebagian konfluens, bentuk tidak teratur, ukuran 0,2x0,1 cm hingga 5x4 cm dan 0,3x0,2x0,1 cm hingga 10x5x0,1 cm, berbatas tegas, sebagian besar menimbulkan, kering, berupa papul eritem, plak eritem, ulkus dangkal, krusta purulenta, krusta sanguinolenta, makul hiperpigmentasi, dan skuama. Pemeriksaan mikroskopis langsung dengan pewarnaan Gram dari ulkus di perut ditemukan bakteri kokus Gram positif dan PMN. Pada pasien dilakukan tindakan biopsi ulang dari tiga lesi di punggung. Hasil pemeriksaan histopatologis tampak epidermis dilapisi epitel gepeng berlapis, berkeratin, ulseratif, inti dalam batas normal. Tampak sel-sel limfosit atipik pada lapisan epidermis berupa sel-sel bulat, oval, tumbuh hiperplastis. Inti pleomorfik, hiperkromatis, mitosis ditemukan. Stroma jaringan ikat fibrokolagen diantaranya bersebaran massif sel limfosit dan sel plasma. Hasil pemeriksaan imunohistokimia positif terhadap CD4, CD8, CD3, *granzyme*, dan Ki-67. Pasien didiagnosis PCAE CD8+ CTCL berdasarkan penilaian klinis, histopatologis, dan imunohistokimia, pasien direncanakan untuk mendapat kemoterapi.

DISKUSI

Primary cutaneous aggressive epidermotrophic CD8+ cytotoxic T-Cell lymphoma (PCAE-CD8+ CTCL) merupakan salah satu varian CTCL jarang yang ditandai dengan adanya lesi ulserasi luas, infiltrat *CD8+ cytotoxic T-cell*,^{1,4} progresivitas yang cepat,⁹ dan bersifat agresif.^{1,7} Kasus PCAE-CD8+ CTCL sangat jarang ditemukan,¹³

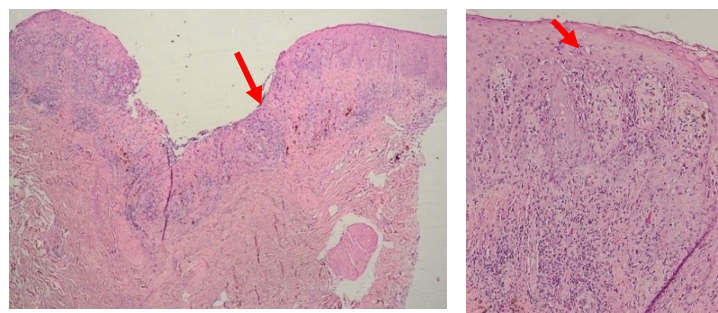
prevalensinya <1% dari total kasus jenis CTCL lainnya.^{2,12} Secara epidemiologis, kasus PCAE-CD8+ CTCL sering ditemukan pada usia di atas 60 tahun dan lebih sering ditemukan pada laki-laki.^{3,7} Etiologi CTCL masih belum diketahui secara pasti, tetapi umumnya disebabkan oleh respons inflamasi kronis yang menginduksi proliferasi dan ekspansi luas dari klon limfosit T.^{6,8} Pada beberapa penelitian ditemukan adanya asosiasi infeksi *human T-cell lymphotropic virus-1* (HTLV-1), *Epstein-Barr virus* (EBV), dan *Staphylococcus aureus* pada patogenesis CTCL.^{3,5,9}

Gambaran klinis PCAE-CD8+ CTCL sangat bervariasi, lesinya dapat berupa makul hipopigmentasi atau hiperpigmentasi,¹³ plak hiperkeratotik,¹ papul,

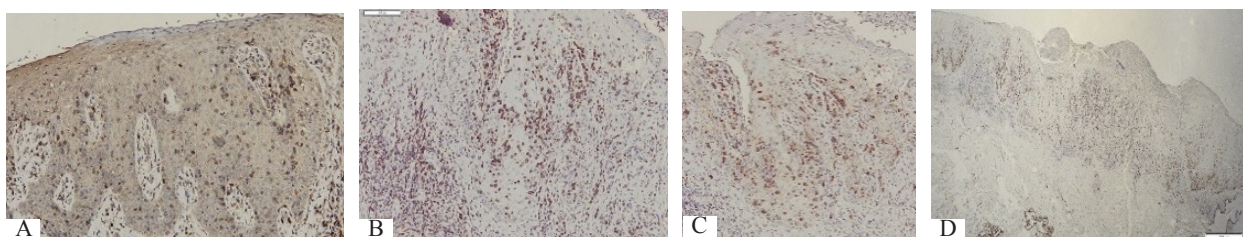
nodul, tumor yang berbatas tegas, dan ulkus.²⁻⁴ Pada tahap awal, gambaran klinis PCAE-CD8+ CTCL dapat menyerupai lesi psoriasis, dermatitis,¹⁰ pioderma gangrenosum, eritema multiformis, dan jenis CTCL lainnya, seperti mikosis fungoides dan limfomatoid papulosis.¹⁰ Sedangkan pada tahap lanjut, gambaran klinis yang paling sering ditemukan adalah lesi ulseratif yang terdistribusi generalisata dengan area nekrosis di bagian tengah lesi.^{7,10,11} Selain pada kutan, dapat ditemukan lesi di mukosa yang menandakan agresivitas tumor dan menjadi salah satu penanda prognosis yang buruk pada kasus PCAE-CD8+ CTCL.^{5,7} Pada pasien ini tidak terdapat lesi pada mukosa oral, tetapi terdapat lesi generalisata berupa plak eritem dengan area nekrosis



Gambar 1. Lesi plak eritem disertai ulkus yang terdistribusi generalisata



Gambar 2. Hasil pemeriksaan histopatologis ditemukan limfosit atipikal dan pleomorfik pada epidermis, disertai gambaran epidermotropisme



Gambar 3. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil positif terhadap CD8 (A), CD3 (B), Granzyme (C), dan Ki-67 (D)

di tengahnya, ulkus dangkal sebagian tertutup krusta purulenta dan sanguinolenta, dan skuama.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL adalah pemeriksaan histopatologis.^{3,6,9} Gambaran histopatologis biasanya ditandai dengan adanya epidermotropisme serta infiltrat limfosit atipikal dan pleomorfik pada epidermis, terutama di stratum basalis.^{3,7,8} Pada lesi lanjut, infiltrat limfosit atipikal dapat ditemukan di dermis, bahkan pada beberapa kasus dapat meluas hingga ke lapisan subkutan.^{5,11} Gambaran histopatologis lain yang dapat ditemukan adalah spongiosis, akantosis, atrofi epidermis, blister intraepidermis, nekrosis keratinosit, invasi vaskular, serta destruksi kelenjar adneksa^{3,6,12} dan folikel rambut.^{9,10}

Padapatient laporan kasus ini, gambaran histopatologis awal ditemukan adanya reaksi spongiosis, parakeratosis fokal, *rete ridges* yang memanjang, akantosis, serta infiltrat limfosit di epidermis, dermis, periadneksa, dan perivaskular sehingga disimpulkan sebagai parapsoriasis. Berdasarkan *proposed diagnostic criteria* kasus PCAE-CD8+ CTCL menurut Nofal dkk.,⁶ pada kelompok gambaran yang tidak khas dapat ditemukan gambaran histopatologis berupa spongiosis, vesikobulosa, nekrosis keratinosit, dan infiltrat limfosit pada semua lapisan kulit. Variasi gambaran histopatologis inilah yang seringkali menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis pada beberapa kasus yang dilaporkan. Berdasarkan hasil pencarian jurnal maupun laporan kasus mengenai PCAE-CD8+ CTCL, belum pernah ditemukan adanya laporan kasus PCAE-CD8+ CTCL dengan gambaran histopatologis awal berupa parapsoriasis. Pada pasien laporan kasus ini dilakukan biopsi ulang dan didapatkan gambaran histopatologis berupa infiltrat limfosit atipik pada epidermis yang tumbuh hiperplastik dengan inti pleomorfik, hiperkromatis, dan bermitosis. Selain itu, pada lapisan dermis juga ditemukan infiltrat limfosit masif yang menandakan gambaran histopatologis PCAE-CD8+ CTCL pada lesi lanjut.

Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan imunohistokimia,⁵ biasanya didapatkan hasil positif terhadap CD8, CD3, CD45RA, *granzymes*, perforin, dan TIA.⁵⁻⁷ Selain itu, biasanya didapatkan ekspresi Ki-67 yang menggambarkan indeks proliferasi tumor yang tinggi dan biasanya berasosiasi dengan kejadian metastasis.^{3,9} Hasil pemeriksaan imunohistokimia pada pasien laporan kasus ini didapatkan hasil positif terhadap CD8, CD4, CD3, *granzyme*, dan Ki-67 sebesar 20% yang menunjang diagnosis PCAE-CD8+ CTCL.

Penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL masih menjadi tantangan bagi para klinisi.¹⁻³ Diagnosis PCAE-CD8+ CTCL ditegakkan melalui penilaian

komprehensif dari gambaran klinis, histopatologis, dan imunohistokimia.^{3,4} Sampai saat ini, belum terdapat kriteria diagnosis pasti untuk menegakkan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL. Nofal dkk.⁶ mengusulkan kriteria diagnosis PCAE-CD8+ yang terdiri dari kelompok gambaran klinis konstan (gambaran klinis yang hampir selalu ada pada setiap kasus yang dilaporkan) dan gambaran klinis yang tidak khas. Pada pasien laporan kasus ini ditemukan gambaran klinis berupa lesi papul dan plak disertai ulserasi yang terdistribusi generalisata, gambaran histopatologis berupa epidermotropisme dan infiltrat limfosit T atipikal yang difus, serta hasil positif terhadap CD8 pada pemeriksaan imunohistokimia, sehingga pasien memenuhi kriteria kelompok gambaran klinis konstan pada *proposed diagnostic criteria* menurut Nofal dkk.

Hingga saat ini, tatalaksana PCAE-CD8+ CTCL masih menjadi tantangan karena belum terdapat terapi yang terbukti efektif.^{9,10} Hal ini disebabkan oleh prevalensi PCAE-CD8+ CTCL yang sangat jarang sehingga penelitian mengenai efektivitas terapi pada kasus PCAE-CD8+ CTCL masih sangat terbatas.⁷ Pilihan terapi pada kasus PCAE-CD8+ CTCL diantaranya adalah radiasi, kemoterapi kombinasi, dan transplantasi *stem cell*¹³ dengan angka keberhasilan yang bervariasi.¹⁰ Pasien pada laporan kasus ini direncanakan untuk mendapat kemoterapi dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam divisi Hemato-Onkologi. PCAE-CD8+ CTCL memiliki prognosis yang buruk dengan rerata kelangsungan hidup berkisar antara 12–32 bulan.^(10,12,13) Menurut laporan Nofal dkk.,⁶ hanya 18% pasien PCAE-CD8+ CTCL yang dapat bertahan hidup dalam 5 tahun setelah terdiagnosis, Metastasis ke organ lain seringkali terjadi pada paru, testis, sistem saraf pusat, bahkan rongga mulut, sedangkan metastasis ke nodus limfatik jarang ditemukan.^{9,13}

KESIMPULAN

Primary cutaneous aggressive epidermotropism CD8+ cytotoxic t-cell lymphoma (PCAE-CD8+ CTCL) merupakan varian *cutaneous T-cell lymphoma* agresif dengan prognosis yang buruk.¹⁻³ Gambaran klinisnya yang bervariasi serta belum terdapatnya kriteria diagnosis, membuat penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL menjadi tantangan.^{6,7,12} Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis PCAE-CD8+ CTCL adalah pemeriksaan histopatologis dan imunohistokimia.^(3,9) Pengetahuan mengenai variasi dan perjalanan klinis PCAE-CD8+ CTCL perlu dipahami dengan baik, agar penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan cepat dan akurat, untuk meningkatkan angka harapan hidup pasien.^{4,5}

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Padjadjaran (Unpad), Dekan Fakultas Kedokteran Unpad, Kepala Departemen Ilmu Kesehatan

Kulit dan Kelamin (IKKK) Unpad, serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Semoga Allah SWT membalas segala kebbaikannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagot M SR. Fitzpatrick's dermatology. Kang S AM, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, editor. New York: McGraw-Hill; 2019. 2072-107 p.
2. Gormley RH HS, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:300-7.
3. Robson A AC, Bagot M, Burg G, Calonje E, Castillo C. Aggressive epidermotropic CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC cutaneous lymphoma task force workshop. *Histopathol*. 2015;67:425-41.
4. Willemze R CL, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow H. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Am Soc Hematol*. 2019;133:1703-14.
5. Onsun N DD, Emiroğlu N, Yildiz P, Akaslan TÇ, Tosuner Z, Çetin G, Demirkesen C. Challenges in early diagnosis of primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a case series of four patients. *Eur J Dermatol*. 2020;30:358-61.
6. Nofal A A-MM, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:748-59.
7. Griffiths CEM BJ, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's textbook of dermatology. Whittaker SJ CF, editor. West Sussex: Black Willey; 2019.
8. Patterson JW HG, Prensshaw KL. Weedon's skin pathology. Patterson JW HG, Prensshaw KL, editor. Virginia: Elsevier; 2021.
9. Tomasini C NM, Fanoni D, Berti EF. Erythema multiforme-like lesions in primary cutaneous aggressive cytotoxic epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: A diagnostic and therapeutic challenge. *J Cutan Pathol*. 2017;44:867-73.
10. Beggs SM FB, Kornreich D, Okon L, Alpdogan O, Shi W, Sahu J. Primary cutaneous CD8+ T-cell lymphoma, an indolent and locally aggressive form mimicking paronychia. *Am J Dermatol*. 2018;56:1448-50.
11. Cyrenne BM SA, Girardi M, Foss F. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8+ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. *Int J Dermatol*. 2017;56:1448-50.
12. Terui H YK, Yoshida S, Aiba S. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma with brain involvement and mimicking dermatomyositis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:128-30.
13. Deenen NJ KL, Jaspars EH, Vermeer MH, Rie MA, Bekkenk MW. Pitfalls in diagnosing primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2018;180:1-7.

LAPORAN KASUS: REAKSI KUSTA YANG DIDUGA DICETUSKAN OLEH INFEKSI COVID-19

Antoni Miftah¹, Laras Maranatha L Tobing^{2*}, Desidera Husadani¹, Natalia Wahyudi¹

^{1,3,4}Dermatovenereologist, Rumah Sakit Imanuel, Bandar Lampung,

²Dokter Umum, Rumah Sakit Imanuel, Bandar Lampung,

ABSTRAK

Kusta merupakan salah satu penyakit tertua dan paling terabaikan di dunia. Selama pandemi COVID-19 reaksi kusta yang dicetuskan oleh COVID-19 belum banyak dilaporkan. Seorang wanita, berusia 38 tahun, mengeluhkan adanya nodul eritema bertambah besar dan nyeri pada kelopak mata sejak 1 minggu disertai demam dan hidung tersumbat. Tidak terdapat riwayat penyakit maupun pengobatan sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik terdapat suhu tubuh meningkat, anemis, dan madarosis bilateral. Status dermatologikus menunjukkan lesi multipel, berupa nodul eritematosus dengan distribusi regional pada palpebra superior bilateral yang teraba nyeri. Terdapat lesi multipel berupa erosi dan ekskoriiasi pada regio plantar pedis bilateral. Fungsi sensori terganggu dengan stocking hypoesthesia pada digit dan lateral plantar pedis bilateral. Hasil pemeriksaan laboratorium PCR SARS-CoV-2 positif, ELISA anti PGL-1 IgM 8.159 u/ml, IgG 1.421 u/ml dan Indeks Bakteri (IB) 3+. Histopatologis HE menunjukkan gambaran pannikulitis lobular dengan vaskulitis, FF negatif AFB. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, pasien terdiagnosis reaksi eritema nodosum leprosum (ENL) pada kasus baru Morbus Hansen (MH) dengan dugaan dicetuskan oleh infeksi COVID-19. Aktivitas neutrofil dan badai sitokin akibat COVID-19 diduga mencetuskan reaksi ENL. Di era pandemi, infeksi COVID-19 perlu diwaspadai sebagai kemungkinan pencetus reaksi kusta.

Kata kunci : COVID-19, eritema nodosum leprosum, morbus hansen, reaksi kusta

CASE REPORT: LEPROSY REACTION SUSPECTED TO BE TRIGGERED BY COVID-19 INFECTION

ABSTRACT

Leprosy is one of the oldest and most neglected diseases in the world. During the COVID-19 pandemic, leprosy reaction triggered by COVID-19 has not been widely reported. A 38-year-old woman, complained of erythema nodules in the eyelids for 1 week, increasing in size and pain accompanied by fever and nasal congestion. There is no previous history of disease or treatment. Physical examination revealed increased body temperature and anemia with bilateral madarosis. Dermatological status showed multiple erythematous nodules with regional distribution on bilateral superior palpebrae that were palpable with pain. There were multiple lesions of erosion and excoriation in the bilateral plantar pedis region. Sensory function is impaired with stocking hypoesthesia of the digits and lateral plantar pedis bilaterally. The results of the laboratory examination were SARS-CoV-2 PCR positive, ELISA anti PGL-1 IgM 8,159 u/ml, IgG 1,421 u/ml and the bacterial index (IB) 3+. Histopathology HE demonstrating lobular panniculitis with vasculitis and FF negative AFB. Based on the medical history, physical examination and laboratory, the patient was diagnosed with an Erythema Nodosum Leprosum (ENL) reaction in a new case of Morbus Hansen (MH), suspected to be triggered by a COVID-19 infection. Neutrophil activity and cytokine storms due to COVID-19 are thought to trigger the ENL reaction. In the pandemic era, COVID-19 infection needs to be considered as a possible trigger for leprosy reaction.

Korespondensi:

Jl. Soekarno-Hatta, Bandar Lampung
35002
Telp: 0721-704900
Email: larastobing@gmail.com, desiderahusadani@gmail.com

Key word: COVID-19, erythema nodosum leprosum, leprosy reaction, morbus hansen

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) merupakan sejarah baru bagi dunia. Sepanjang tahun 2019 hingga kini para ahli masih terus meneliti penyebab, pengobatan, dan pencegahan terhadap penyakit tersebut. COVID-19 disebabkan oleh varian baru virus corona, “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*” (SARS-Cov-2). Reaksi tubuh terhadap virus berupa peningkatan sitokin dan penekanan respons imun menimbulkan peradangan luas pada seluruh tubuh penderitanya, diduga “*cytokine storm*” berperan besar dalam hal tersebut.¹

Kusta adalah penyakit menular disebabkan infeksi bakteri *Mycobacterium leprae*. Penyakit ini termasuk dalam kategori *Neglected Tropical Disease* dan masih menjadi masalah kesehatan dunia. Menurut data statistik WHO pada tahun 2020, Indonesia menduduki urutan ketiga negara terbanyak penderita kusta di dunia.² Untuk mewujudkan strategi global WHO, “*Towards zero leprosy 2021-2030*,” diperlukan peran semua masyarakat khususnya dalam menghapus stigma pengucilan penderita kusta, agar pasien berani mencari pengobatan.

Reaksi kusta adalah episode akut penyakit kusta dengan gejala konstitusi, aktivasi, dan atau timbulnya efloresensi baru di kulit pada perjalanan penyakit yang sebenarnya sangat kronik. Reaksi kusta tipe 2 merupakan komplikasi imunologis paling serius pada pasien kusta tipe borderline (BL) dan lepromatous leprosy (LL). Pada reaksi ini terjadi peningkatan deposit kompleks imun

di jaringan. Berdasarkan pengalaman penulis, studi dan literasi terhadap hubungan COVID-19 dan reaksi kusta masih terbatas. Oleh karena itu, penulis melaporkan kasus ini.

Makalah ini bertujuan membahas temuan reaksi kusta berupa Eritema Nodosum Leprosum (ENL) pada pasien COVID-19 yang belum pernah mendapatkan pengobatan kusta. Berdasarkan perjalanan penyakit pasien ini, infeksi COVID-19 diduga sebagai pencetus reaksi ENL. Harapannya, makalah ini dapat bermanfaat dalam menambah literasi terkait reaksi kusta ENL dan infeksi COVID-19.

KASUS

Seorang wanita usia 38 tahun asal Bandar Lampung, Lampung, datang ke IGD RS Imanuel Bandar Lampung dengan keluhan utama benjolan merah pada kelopak mata sejak 1 minggu, bertambah besar dan nyeri. Pasien juga mengeluh demam, mialgia dan hidung tersumbat. Tidak ada bercak merah atau putih pada bagian tubuh lainnya. Pasien tidak mempunyai riwayat penyakit sebelumnya dan tidak sedang mengkonsumsi obat-obatan. Pasien merupakan ibu rumah tangga dan menyangkal keluhan serupa pada anggota keluarganya.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan suhu tubuh meningkat, anemis dan madarosis. Pada telapak kaki terdapat luka-luka yang tidak disadari pasien sebelumnya. Status dermatologikus distribusi regional, pada palpebra superior dextra dan sinistra terdapat nodul eritematosa



Gambar 1. (A) Nodul eritematosa multipel pada regio fasialis disertai (B) madarosis bilateral, (C) ekskoriasi pada plantar pedis bilateral disertai penurunan sensasi raba



Gambar 2. (A) Pembengkakan pada nodul berkurang, (B) Lesi pada telapak kaki membaik

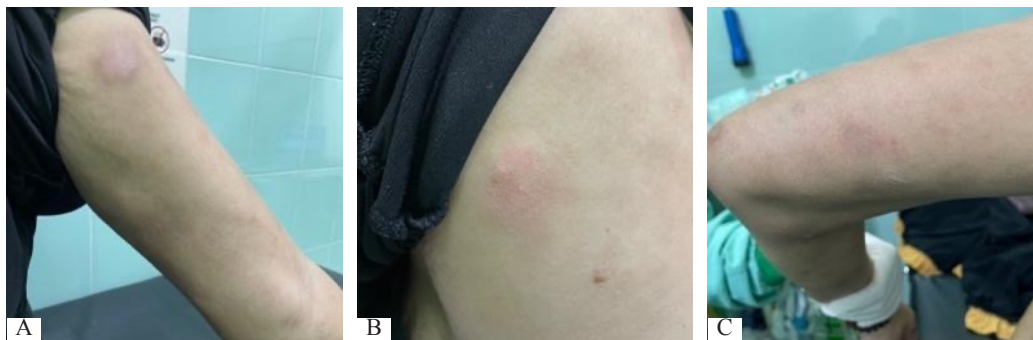
multipel, diskret, ukuran diameter 1-1,5 cm, berbatas tegas, menimbul, dan kering. Palpasi teraba nyeri. Pada regio plantar pedis bilateral terdapat erosi dan ekskoriasi multipel, diskret, bentuk tidak teratur, ukuran terkecil 1 cm x 0,5 cm dan terbesar 2 cm x 3 cm, berbatas tegas, sebagian basah sebagian kering (**Gambar 1**). Fungsi sensori menunjukkan *stocking hypoesthesia* pada digit dan lateral plantar pedis bilateral.

Hasil laboratorium menunjukkan nilai abnormal hemoglobin 9,6 g/dl, trombosit 481.000/mm³, leukosit 20.510/mm³. PCR SARS-CoV-2 positif. Pemeriksaan bakteriologis dan biopsi belum dilakukan karena pasien pulang paksa terkait hasil PCR positif. Pemeriksaan ELISA anti PGL-1 dilakukan, hasil keluar 2 minggu kemudian, nilai IgM 8.159 u/ml dan IgG 1.421 u/ml.

Diagnosis tegak pada pasien adalah reaksi ENL pada kasus baru Morbus Hansen dan COVID-19. Pasien diberikan terapi siprofloksasin 2x400 mg intravena, loratadin 5 mg + pseudoefedrin 120 mg 2x1 kapsul, deksametason 1x5 mg intravena. Tatalaksana *Multi-Drug Therapy* (MDT) kusta dimulai, rifampicin 600 mg, minocycline 100 mg, ofloxacin 400 mg diberikan dua kali dalam seminggu. Pasien diberikan obat pulang selama isolasi mandiri di rumah, yaitu methylprednison 2x16 mg selama 5 hari dilanjutkan methylprednison 1 x 16 mg selama 5 hari, ibuprofen 3x400 mg, dan lanjutan MDT. Pasien menolak datang kontrol. Follow up pasien melalui telemedisin munjukkan perbaikan pada lesi

dalam 2 minggu (**Gambar 2**).

Pasien datang kembali 1 bulan kemudian setelah dilakukan pendekatan klinis. Putus obat kusta selama 1 bulan. Pemeriksaan fisik ditemukan beberapa lesi baru. Status dermatologikus, distribusi regional pada toraks posterior sebelah lateral, lengan kiri sebelah medial dan lateral, serta lutut bilateral didapatkan lesi multipel diskret ukuran diameter terkecil 0,5 cm dan terbesar 2,5 cm, batas tegas, menimbul, kering berupa nodul eritematosa. Palpasi terasa nyeri. Palmar bilateral dan digit pedis terdapat lesi ulkus multipel ukuran terkecil 0,5 x 0,5 x 0,1 cm dan terbesar 1,5 x 0,5 x 0,3 cm dengan tepi rata, tidak bergaung, dasar bersih. (**Gambar 3, Gambar 4**). Pada kunjungan ini dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa apusan sayat kulit (ASK) dan biopsi. Pemeriksaan bakterioskopik ditemukan kuman basil tahan asam dengan indeks bakteri (IB) 3+ dan indeks morfologi (IM) 28%. Biopsi *punch* diambil pada lesi lengan kanan atas sebelah medial, pewarnaan HE menunjukkan gambaran histopatologis pannikulitis lobular dengan vaskulitis mendukung ENL dan pewarnaan *fite faraco* (FF) negatif bakteri tahan asam (BTA). Selanjutnya pasien direncanakan terapi *multi-drug therapy* (MDT) untuk tipe multibasilar. Hingga laporan kasus ini dibuat, pasien masih menolak berobat. Pada kunjungan ini dilakukan pemeriksaan bakteriologis dan biopsi.



Gambar 3. Nodul eritematosa multipel pada (A) punggung kiri sebelah lateral, (B) lengan kiri atas sebelah medial dan (C) lengan kiri atas sebelah lateral, disertai makula hiperpigmentasi tersebar pada daerah sekitarnya

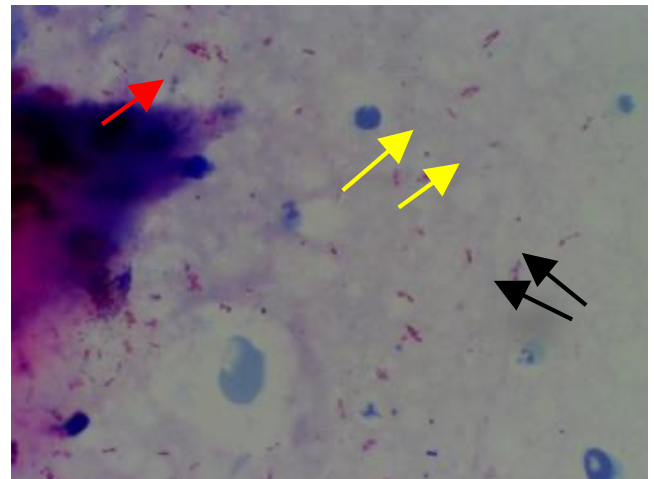


Gambar 4. (A) Nodul eritematosa multipel pada lutut bilateral, ulkus pada (B) telapak tangan dan (C) jari kaki

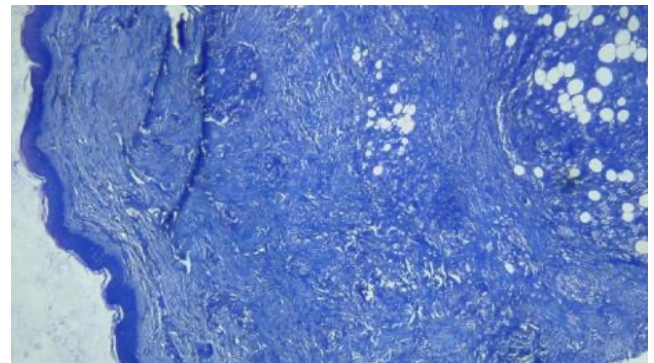
DISKUSI

Penegakan diagnosis kusta seringkali sulit karena tampilan klinis penderitanya yang variatif. Penyakit kusta dapat juga disebut sebagai penyakit imunologis. Gejala klinisnya lebih sebanding dengan tingkat reaksi selularnya daripada intensitas infeksi.³ Temuan klinis pada kasus ini berupa madarosis bilateral disertai ekskoriasi pada kedua telapak kaki dengan penurunan fungsi sensori memperberat diagnosis pada kelainan kusta. Lesi kulit berupa nodul dan nodulus eritem nyeri disertai demam dan mialgia mengarahkan diagnosis reaksi kusta tipe 2 yaitu ENL.

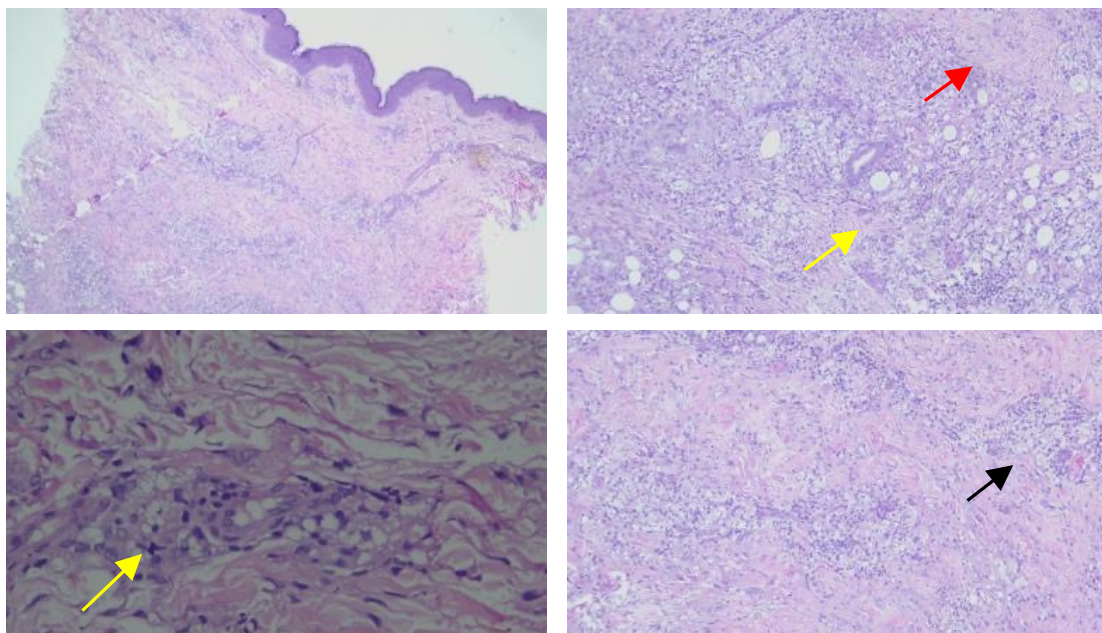
Melonjaknya kasus COVID-19 secara pesat di dunia, menjadi perhatian para klinisi untuk terus menggali hubungan antara COVID-19 dengan berbagai penyakit infeksi lainnya. Data yang membahas COVID-19 sehubungan dengan koinfeksi kusta masih jarang, namun beberapa teori telah diajukan. Salah satu teori yang menjelaskan hubungan antara kusta dan COVID-19 menyatakan bahwa COVID-19 adalah faktor risiko yang mencetuskan terjadinya reaksi kusta sehubungan dengan pengaruhnya pada berbagai macam respons imunologis.⁴ Seperti COVID-19, badai sitokin dan peningkatan mediator serum inflamasi termasuk CRP (C-Reactive Protein), neutrofilia dan NLR (*Neutrophil-to-Lymphocyte Reaction*) ditemukan pada pasien reaksi kusta tipe 2. Opini para ahli dan beberapa pedoman merujuk bahwa COVID-19 dapat mempengaruhi kejadian dan tingkat keparahan reaksi kusta. Tekanan/stress selama pandemi



Gambar 5. Gambaran *M. leprae* pada cuping telinga kiri; panah merah: *clumps of acid fast bacilli* (AFB); panah kuning: *fragmented bacilli*; panah hitam: *solid bacil*



Gambar 6. Hasil biopsi dengan pewarnaan fite faraco negatif



Gambar 7. Histopatologi Hematoxylin-Eosin (A) epidermis ortokeratosis; dermis atas hingga subkutis disebut banyak sel radang; yang terdiri atas (B) panah merah: makrofag berbuih, histiosit, panah kuning: sel raksasa berinti banyak, limfosit, sel plasma & neutrofil membentuk pola lobular, (D) panah hitam: nekrosis fibrinoid & trombus

berperan penting dalam memicu atau mempertahankan reaksi.¹ Pada kasus ini, berdasarkan perjalanan penyakit pasien, kami menduga infeksi COVID-19 sebagai pencetus reaksi ENL. Pada reaksi ENL terjadi peningkatan deposit kompleks imun di jaringan. Semakin tinggi tingkat multibasileranya, makin besar risiko terjadinya reaksi ENL. ENL berhubungan dengan deposit kompleks imun dan infiltrat neutrofil. ENL sering digambarkan sebagai kondisi yang dimediasi kompleks imun neutrofilik, sementara ada bukti bahwa sel-T semakin memperumit imunopatologi. Peningkatan kadar sitokin tertentu seperti faktor nekrosis tumor (TNF)- α dan faktor imunologi lainnya telah dikaitkan dengan episode ENL.⁵ Pembentukan kompleks imun dapat terjadi dalam darah dan deposit pada jaringan, khususnya kulit, ginjal, sendi yang merupakan reaksi hipersensitivitas tipe III.⁶

Autopsi yang dilakukan pada pasien COVID-19 menemukan infiltrasi neutrofil luas. SARS-CoV-2 memengaruhi infiltrasi neutrofil, sehingga menyebabkan hiperinflamasi atau sindrom badai sitokin. Neutrofil dikaitkan dengan ENL karena lesi kulit menunjukkan infiltrasi neutrofil perivaskular yang intens di seluruh dermis dan sel-sel ini mampu memicu ENL, memungkinkan pelepasan TNF- α dan IL-8 setelah terstimulasi dengan lipopolisakarida (LPS). Hal ini mendukung bahwa neutrofil, yang dipengaruhi oleh COVID-19, dapat memicu ENL pada pasien yang terinfeksi COVID-19.⁶

Histopatologi pada pasien ini didapatkan gambaran pannikulitis lobular dengan vaskulitis yang mendukung ENL. Temuan pannikulitis lobular dengan vaskulitis sangat jarang dan berlatar belakang sistemik yang dapat menular (*lepromatous leprosy panniculitides*). ENL ditandai dengan infiltrat inflamasi neutrofil dengan vaskulitis dan/atau pannikulitis. Histologi lesi kulit ENL sering menunjukkan infiltrasi neutrofil perivaskular di seluruh dermis dan subkutis.⁷ Vaskulitis nekrotikans terkait yang mempengaruhi arteriol, venula, dan kapiler dapat dilihat pada beberapa kasus ENL.⁸ Vaskulitis dengan edema endotel bersama dengan infiltrasi granulosit pada dinding pembuluh darah. Peradangan akut pada granuloma yang diisi oleh sel plasma yang menghasilkan antibodi bukannya melindungi melainkan merusak jaringan melalui pembentukan kompleks imun. Cedera jaringan yang disebabkan oleh deposisi kompleks ini, pada dinding arteriol dan venula mengakibatkan vaskulitis. Kadang-kadang ada akumulasi masif sel-sel tersebut yang cukup untuk membentuk mikroabses dan ulserasi. Vaskulitis menyebabkan iskemia lokal dan pada kasus yang parah menghalangi suplai darah yang menyebabkan nekrosis. Secara histokimia, sejumlah besar antigen ditunjukkan di kompartemen ekstrasvaskular dan makrofag berbuih, temuan negatif pada *acid-fast*

bacillus (AFB) mengindikasikan peran antigen residu.⁹

Pada beberapa literatur dijelaskan kemungkinan mekanisme cedera kulit pada infeksi SARS-CoV-2. Protein S dari SARS-CoV-2 berperan penting dalam proses infeksi sel inang karena memediasi perlekatan pada reseptor angiotensin I converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 dapat dideteksi di lapisan basal epidermis, serta di folikel rambut. Juga dijelaskan bahwa ekspresi ACE2 telah terdeteksi pada sel-sel endotel dari pembuluh darah mikro kulit di persimpangan dermoepidermal. SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi endotelium organ yang berbeda, menyebabkan disfungsi endotel. Hal ini dapat menyebabkan edema pada kulit, menjelaskan ruam dan lesi urtikaria yang diamati di antara pasien COVID-19. Selanjutnya, infeksi pada endotel dapat menyebabkan vaskulitis kulit. Akhirnya, disfungsi endotel dapat mengakibatkan mikrotrombosis, iskemia, dan nekrosis kulit, yang menjelaskan pengamatan *chilblains acral*, sianosis jari kaki/jari, dan nekrosis kering pada pasien COVID-19 yang sakit parah.¹⁰

Tatalaksana awal pada pasien ini disesuaikan dengan diagnosa awal yaitu suspek sinusitis, anemia, dan suspek morbus hansen. Tampilan pasien menunjukkan klinis infeksi dengan kecurigaan *soft tissue* infeksi dan sinusitis, sehingga diberikan antibiotik kuinolon oleh sejawat penyakit dalam dan selanjutnya pasien dikonsultkan ke dermatovenereologi. Tidak ada perbedaan tatalaksana pasien kusta dengan atau tanpa COVID-19. Terapi kusta yang diberikan adalah terapi ROM, menyesuaikan sediaan obat kusta yang tersedia di rumah sakit. Selain itu, pasien menolak untuk dirujuk ke fasilitas kesehatan primer yang memiliki ketersediaan blister MDT WHO. Penulis belum menemukan literatur yang membahas tatalaksana khusus pada pasien reaksi kusta dengan COVID-19. Selama rawat inap diberikan steroid dengan pilihan obat deksametason secara intravena sebagai tatalaksana reaksi kusta.

Telemedisin menjadi sorotan dalam kasus ini. Telemedisin atau *telehealth* adalah penyampaian layanan perawatan kesehatan oleh tenaga kesehatan profesional, di mana jarak merupakan faktor penting, melalui penggunaan teknologi informasi dan komunikasi (TIK) untuk pertukaran informasi yang valid dan benar¹¹ Telemedisin dapat menjadi pilihan alternatif media edukasi, khususnya bagi pasien kusta, karena informasi penyakit kusta masih belum dikenal baik oleh masyarakat. Pada kasus ini, melalui telemedisin kami terbantu dalam memonitor gejala klinis dan menyampaikan edukasi terkait penyakit yang diderita pasien selama pasien menjalani isolasi mandiri. Pasien akhirnya kembali kontrol setelah dilakukan pendekatan klinis melalui telemedisin.

KESIMPULAN

Reaksi kusta tipe 2 atau ENL dapat timbul sebelum pengobatan kusta. Stigma dan diskriminasi pasien kusta di masyarakat membuat kusta semakin sulit dideteksi dan diobati. Infeksi virus SARS-CoV-2 dapat menjadi pencetus terjadinya reaksi kusta. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa infeksi mikrobiologi dan stres fisik/mental sebagai salah satu pencetus utama reaksi kusta, khususnya ENL. Beberapa teori mendukung bahwa neutrofil, yang dipengaruhi oleh COVID-19, dapat memicu ENL pada pasien kusta yang terinfeksi COVID-19. Dalam situasi pandemi, klinisi perlu mempertimbangkan kecurigaan kasus-kasus yang tidak biasa dengan kemungkinan COVID-19 sebagai pemicu.

Kondisi pandemi membawa banyak perubahan. Dalam bidang kesehatan khususnya, ilmu penyakit dan tatalaksana pasien semakin berkembang. Telemedisin

dapat menjadi sarana *follow up* pasien yang memiliki keterbatasan/tidak kontrol ke fasilitas kesehatan. Khususnya di era pandemi ini, telemedisin perlu diperhatikan dan dikembangkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tim Dermatologi-Venereologi Rumah Sakit Imanuel Bandar Lampung, dr. Pieri Kumaladewi, SpPA; dr. Susi Oktaviani Sidauruk, SpPK; serta pihak-pihak yang telah memberikan masukan dan dukungan dalam penulisan karya ilmiah ini.

PENDANAAN

Penulis tidak mendapatkan pendanaan dari pihak manapun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020;11.
2. New Delhi: World Health Organization; Regional Office for South-East Asia. Towards zero leprosy Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021-2030. World Health Organization. 2021;1-30.
3. Kar H, Chauhan A. Leprosy Reactions: Pathogenesis and Clinical Features. *IAL Textbook of Leprosy.* 2017. 416-416 p.
4. Schmitz V, dos Santos JB. Covid-19, leprosy, and neutrophils. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Jan 1;15(1):1-5.
5. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DNJ. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Front Immunol.* 2017;8.
6. Antunes DE, Goulart IMB, Goulart LR. Will cases of leprosy reaction increase with covid-19 infection? *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(7):1-4.
7. Schmitz V, Tavares IF, Pignataro P, de Miranda Machado A, dos Santos Pacheco F, dos Santos JB, et al. Neutrophils in leprosy. *Front Immunol.* 2019;10(MAR).
8. Saikia UN, Gupta P, Arora S, De D, Radotra BD. Panniculitis: A dermatopathologist's perspective and approach to diagnosis. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol.* 2016;3(2):29.
9. Chatterjee D, Saikia UN, Narang T, Dogra S. The diagnostic dilemma of erythema nodosum leprosum - a clinicohistological study. *Lepr Rev.* 2017;88(2):217-26.
10. Garduño-Soto M, Choreño-Parra JA, Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. Vol. 313, *Archives of Dermatological Research.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 611-22.
11. Monaghesh E, Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: A systematic review based on current evidence. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1-9.

HEMATOLOGICAL-RELATED MALIGNANCY-INDUCED EOSINOPHILIC DERMATOSIS (HE REMAINED): SEBUAH LAPORAN KASUS DERMATOSIS EOSINOFILIK TERKAIT LEUKIMIA LIMFOSITIK KRONIS

Agassi Suseno Sutarjo^{1*}, Danang Tri Wahyudi¹, Aida Sofiati Dachlan¹,
Fadhli Aulia Mughni¹, Evlina Suzanna² David Sitinjak²

¹Satuan Medis Fungsional Kulit dan Kelamin

²Satuan Medis Fungsional Patologi Anatomi

Pusat Kanker Nasional, Rumah Sakit Kanker Dharmas, Jakarta

ABSTRAK

Hematological-related malignancy-induced eosinophilic dermatosis atau He Remained merupakan salah satu dermatosis yang langka. Kelainan kulit ini merupakan gejala paraneoplastik pada kasus keganasan darah. Gambaran klinisnya beragam mulai dari papul, plak, hingga vesikel dan bula sehingga menyerupai dermatosis lain. Penulis melaporkan kasus He Remained pada pasien leukimia limfositik kronis yang muncul setelah remisi dari keganasan. Perempuan berusia 49 tahun dengan leukimia limfositik kronis fase remisi mengeluhkan timbul bercak kemerahan disertai gatal di seluruh tubuh sejak 1 bulan sebelumnya. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan sebaran padat eosinofil pada jaringan dan diagnosis He Remained ditegakkan. Pasien diobati dengan steroid sistemik dan didapatkan perbaikan gejala. Hingga saat ini patogenesis dermatosis ini belum diketahui secara pasti. Munculnya lesi dan gejala tidak berhubungan dengan perjalanan penyakit keganasan darah. Pemeriksaan histopatologi memiliki peran penting yaitu sebagai salah satu kriteria diagnosis. Modalitas terapi yang tersedia saat ini belum mampu mengendalikan perjalanan penyakit yang kronis dan sering kambuh. He Remained memberikan dampak negatif bagi penderitanya serta menjadi tantangan bagi dokter spesialis dermatologi dan venereologi untuk mampu mendiagnosis secara tepat dan memberikan tata laksana yang optimal. Laporan kasus yang langka ini diharapkan dapat meningkatkan kesiagaan dokter spesialis dermatologi dan venereologi.

Kata kunci : dermatosis eosinofilik, He Remained, manifestasi kulit keganasan darah.

HEMATOLOGICAL- RELATED MALIGNANCY-INDUCED EOSINOPHILIC DERMATOSIS (HE REMAINED): A CASE REPORT OF EOSINOPHILIC DERMATOSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

ABSTRACT

Hematological-related malignancy-induced eosinophilic dermatosis, or He Remained," is a rare paraneoplastic cutaneous reaction particularly associated with various hematological malignancies. It has a vast clinical presentation ranging from papules and plaques to blisters and bullae and resembles other dermatoses. We report a case of He Remained in a patient with chronic lymphocytic leukemia in remission. A 49-year-old woman who had been diagnosed with chronic lymphocytic leukemia presented with a pruritic rash that had been present for a month. Histopathology examination revealed an eosinophilic infiltrate, and the diagnosis of He Remained was established. She was treated with systemic steroids to relieve her symptoms. The pathogenesis of the dermatosis has not been fully interpreted. The cutaneous symptoms have been found to be unrelated to the hematologic malignancy. Histopathology studies have an important role as one of the diagnostic criteria. Various treatments have obtained some response in the short term; however, treatments to control the chronic and relapsing course of the disease have been lacking. He remains a negative impact for patients and remains a diagnostic and therapeutic challenge for dermatovenereologists. This case report hopes to raise awareness given the rarity of the dermatoses.

Key words: Eosinophilic dermatoses, He Remained, Cutaneous Manifestation of Hematological Malignancy

Korespondensi:

Jl. Letjen S. Parman No.84, Jakarta 11420
Telp: 021-5681570/08212 598 1956.
E-mail: agassi.s@hotmail.com

PENDAHULUAN

Hematological - related malignancy - induced eosinophilic dermatosis atau disingkat *He Remained* merupakan dermatosis langka yang dikaitkan dengan keganasan darah.¹ *He Remained* dapat ditemukan pada beragam keganasan darah, namun lebih sering dikaitkan dengan leukimia limfositik kronis. Leukimia limfositik kronis merupakan keganasan darah yang paling sering ditemukan pada dewasa di Amerika Serikat dan Eropa Barat dengan insidens empat hingga enam kasus baru per tahun per 100.000 orang.² SLL Keganasan darah ini ditandai dengan akumulasi sel B matur monoklonal di kelenjar getah bening, dan limpa. Kelainan kulit pada leukimia limfositik kronis terbagi menjadi kelainan kulit spesifik dan non spesifik. Kelainan kulit spesifik merujuk pada kelainan kulit akibat infiltrasi sel leukimia pada jaringan kulit (leukimia kutis), sedangkan kelainan kulit non-spesifik umumnya lebih sering ditemukan dan tidak disebabkan oleh infiltrasi sel leukimia melainkan akibat penyimpangan sel imun akibat keganasan darah, sindroma paraneoplastic, atau kelainan kulit lain yang terkait. *He Remained* merupakan kelainan kulit non-spesifik pada leukimia limfositik kronis yang paling umum ditemukan.³

Dermatosis eosinofilik ini memiliki gambaran klinis yang beraneka ragam, serta perjalanan penyakit yang menahun dan sering kambuh sehingga menjadi sebuah tantangan diagnosis dan terapeutik bagi dokter spesialis dermatologi dan venereologi.^{1,4} Penulis melaporkan kasus *He Remained* pada penderita leukimia limfositik kronis dengan harapan meningkatkan kesiagaan terhadap dermatosis ini mengingat kelangkaan kasusnya.

ILUSTRASI KASUS

Perempuan, 49 tahun, dengan diagnosis kerja leukimia limfositik kronis dalam fase remisi mengeluhkan timbul bercak kemerahan disertai gatal di seluruh tubuh sejak 1 bulan sebelumnya. Keluhan dirasakan muncul sejak 1 bulan pasca-terapi sistemik Rituximab dan Bendamustine sebanyak 6 siklus. Bercak muncul tiba-tiba, tidak didahului riwayat kontak zat iritan, ataupun riwayat gigitan serangga. Pemeriksaan fisis di regio wajah, leher, lengan dan batang tubuh menunjukkan lesi kulit berupa papul hingga plak meninggi eritematosa multipel, berukuran numular, berbatas tegas, dengan erosi linear akibat garukan. Lesi cenderung kering (Gambar 1) Dilakukan biopsi plong pada lesi di lengan kiri dan didapatkan temuan histopatologi berupa epidermis atrofik, dan sebum padat eosinofil bercampur dengan limfosit pada dermis hingga subkutis. (Gambar 2) Pada sediaan tidak ditemukan sebum sel ganas. Diagnosis kerja *He Remained* ditegakkan. Keluhan tidak responsif

dengan pemberian antihistamin dan steroid topikal, sehingga pasien diterapi dengan metilprednisolon dosis setara prednison 0.5mg/kg berat badan perhari yang kemudian diturunkan perlahan tiap satu minggu hingga bercak menipis dan keluhan gatal dirasakan berkurang.

DISKUSI

Dermatosis eosinofilik merupakan kelompok kelainan kulit yang ditandai infiltrasi eosinofilia pada jaringan yang dapat disertai degranulasi dari eosinofil.⁴ Dermatitis eosinofilik yang timbul pada penderita keganasan darah, khususnya leukimia limfositik kronis, disebut dengan istilah *hematological-related malignancy-induced eosinophilic dermatosis* atau disingkat *He Remained*. Kelainan kulit ini dilaporkan oleh Farber, dkk. pada tahun 2012 menggunakan istilah *eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy (EDHM)*, namun pada tahun 1965 pernah dilaporkan oleh Weed yang menganggap dermatosis ini dipicu gigitan serangga.^{5,6} including mantle cell lymphoma, acute monocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, large cell lymphoma, myelofibrosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL) Banyaknya studi yang melaporkan tidak adanya riwayat dan distribusi lesi yang tidak terbatas pada area kulit terbuka, mengubah anggapan bahwa keluhan tersebut terkait dengan gigitan serangga dan lebih cenderung berupa respons paraneoplastik pada keganasan darah.^{4,7} Istilah *He Remained* diajukan oleh Cohen pada tahun 2019 dan dinilai tepat untuk menggambarkan dermatosis tersebut.¹

Pasien merupakan penderita leukimia limfositik kronis dalam fase remisi. Keganasan darah tersebut diketahui merupakan jenis kanker yang paling sering dikaitkan dengan *He Remained*. Meskipun demikian dapat juga ditemui pada kasus keganasan hematologis lain (misalnya limfoma atau leukimia).^{8,9} Kelainan kulit dapat ditemukan pada 25-45% pada penderita leukimia limfositik kronis.³ Kelainan kulit dapat muncul mendahului diagnosis keganasan, didapatkan bersamaan dengan diagnosis keganasan, atau dialami berbulan-bulan setelah diagnosis keganasan. Munculnya lesi dan gejala tidak berhubungan dengan perjalanan penyakit keganasan.^{10,11} Meskipun patogenesisnya belum diketahui secara pasti, namun diduga dermatosis ini timbul ketidakseimbangan sitokin yang disebabkan oleh sel B leukemik neoplastik yang meningkatkan produksi *interleukin 4* dan *5* oleh sel *T-helper 2*. Kedua sitokin ini diketahui berperan terhadap rekrutmen eosinofil.^{1,7} Hingga saat ini dermatosis ini belum dilaporkan pada penderita tumor padat.

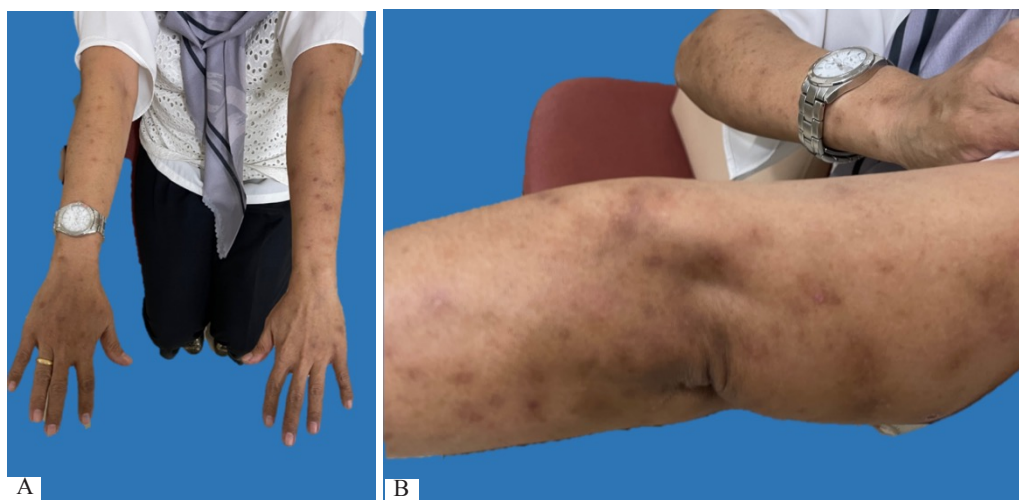
Gambaran klinis dari *He Remained* dapat menyerupai dermatosis lain, termasuk di antaranya penyakit

autoimun bulosa, infeksi varisela zoster, hipersensitivitas akibat gigitan serangga, dermatosis reaktif, atau leukemia pada kulit.⁴ Pada pasien didapatkan gambaran klinis menyerupai reaksi hipersensitivitas akibat gigitan serangga berupa papul hingga plak eritematosa multipel, berukuran lentikuler hingga numular yang tersebar secara diskret.

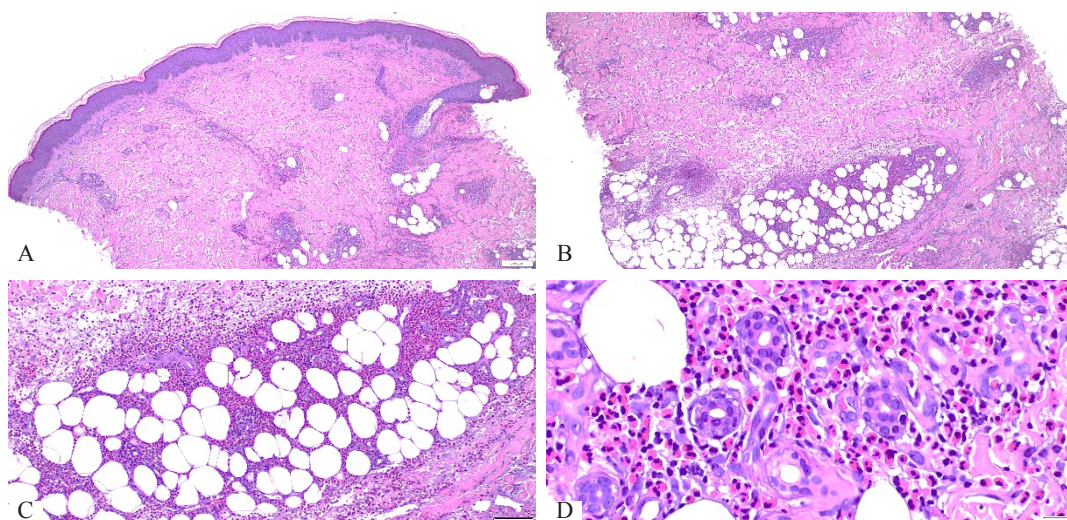
Byrd dkk. mengusulkan kriteria diagnosis untuk dermatosis tersebut yaitu: (a) erupsi papular, nodular dan/atau vesikulobulosa disertai gatal; (b) temuan histopatologi berupa sebum sel radang dominan eosinophil di dermis superfisial dan dalam; (c) eksklusi dari penyebab lain eosinofilia jaringan; dan (d) diagnosis keganasan darah.¹² Kasus ini memenuhi tiga kriteria, yaitu: terdapat erupsi papular disertai gatal, diagnosis keganasan darah, dan temuan histopatologi berupa

sebum padat eosinofil bercampur dengan limfosit pada dermis hingga subkutis.

Tata laksana *He Remained* menjadi tantangan bagi spesialis dermatologi dan venerologi karena mayoritas pilihan terapi yang tersedia memberikan hasil yang memuaskan sebagai terapi jangka pendek, namun pengendalian penyakit untuk mencegah kekambuhan seringkali tidak tercapai. Saat ini pasien pada kasus diberikan steroid sistemik dengan dosis 0.5mg/kg berat badan per hari dan didapatkan perbaikan klinis setelah pemberian 1 bulan. Beberapa modalitas terapi untuk *He Remained* antara lain berupa steroid sistemik, doksisisiklin, antihistamin, terapi interferon, dan fototerapi, namun penggunaan steroid sistemik perlu dihindari mengingat efek samping akibat penggunaan jangka panjang.¹⁰ Dupilumab dan omalizumab dilaporkan bermanfaat



Gambar 1. (A) Distribusi lesi pada kedua lengan; (B) Lesi berupa papul hingga plak eritematosa dengan ekskoriiasi linear.



Gambar 2. (A) Temuan histopatologi berupa atrofi focal pada epidermis disertai sebum padat sel radang wpadaa dermis superfisial, terutama di perivaskular dan periadneksal. (Hematoxylin-eosin (HE); pembesaran 4x); (B) Sebum keras sel radang didominasi eosinofil pada dermis dan subkutis. (HE; pembesaran 4x); (C) Tampak sebum keras sel radang didominasi eosinofil pada subkutis. (HE; pembesaran 10x); (D) Sebum sel radang didominasi eosinofil (panah warna hitam). (HE; pembesaran 40x)

dalam pengendalian jangka panjang *He Remained*.^{13,14} Meskipun demikian, penggunaan doksisisiklin juga dapat menjadi pilihan terapi jangka panjang mengingat rendahnya toksisitas terapi tersebut dan biayanya yang terjangkau.¹⁰

KESIMPULAN

He Remained merupakan tantangan diagnosis dan terapeutik bagi spesialis dermatologi dan venereologi. Pemeriksaan histopatologi memiliki peran penting

sebagai salah satu kriteria diagnosis dalam menegakkan diagnosis dermatosis eosinofilik tersebut. Meskipun tidak berdampak pada perjalanan penyakit keganasan darah, *He Remained* tetap memberikan dampak bagi penderitanya yaitu keluhan gatal yang kronis disertai perjalanan penyakit yang sering kambuh. Laporan kasus ini diharapkan dapat meningkatkan kesiagaan dokter spesialis dermatologi dan venereologi mengingat kelangkaan kasus ini sehingga dapat memberikan tata laksana yang optimal bagi penderita *He Remained*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen PR. Hematologic-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatitis (He Remained): An eosinophilic dermatosis predominantly associated with chronic lymphocytic leukemia. Vol. 82, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2020. h. e13–4.
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2016;104:169–82. Dapat diunduh dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003>
3. Fried LJ, Criscito MC, Stevenson ML, Pomeranz MK. Chronic lymphocytic leukemia and the skin: implications for the dermatologist. Int J Dermatol. 2022;61(5):519–31.
4. Marzano AV, Genovese G. Eosinophilic Dermatoses: Recognition and Management. Vol. 21, American Journal of Clinical Dermatology. Adis; 2020. h. 525–39.
5. Farber MJ, La Forgia S, Sahu J, Lee JB. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy. J Cutan Pathol. 2012;39(7):690–5.
6. Weed R. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1965;26:257–68.
7. Mariano M, Cavallotti C, Muscardin L, Cameli N. Eosinophilic dermatoses (exaggerated insect bite-like reaction) associated with hematological malignancy: Report of three cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84(1):93–5.
8. Almeida F, Caldas R, Rodrigues A, Ferreira O, Brito C. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy: a case report. Dermatol Online J [Internet]. 2020;26(3). Dapat diunduh dari: <https://escholarship.org/uc/item/4k8908jb>
9. Grandi V, Maglie R, Antiga E, Vannuchi M, Delfino C, Lastrucci I, et al. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy: A retrospective cohort of 37 patients from an Italian center. Vol. 81, Journal of the American Academy of Dermatology. Elsevier Inc.; 2019. h. 246–9.
10. Mieczkowska K, Rzepecki AK, Jacob J, Amin B, Jacobson M, McLellan BN. Long-term maintenance of eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy with doxycycline. JAAD Case Reports. 2021 Oct 1;16:110–2.
11. Rajput C, Nikam B, Malani S. Paraneoplastic eosinophilic dermatosis in a case of chronic lymphocytic leukemia. Indian Dermatol Online J. 2019;10(1):61.
12. Byrd J, Scherschun L, Chaffins M. Eosinophilic Dermatitis of Myeloproliferative Disease: Characterization of a Unique Eruption in Patients With Hematologic Disorders. Arch Dermatol. 2001;137(10):1378–80.
13. Jin A, Pousti BT, Savage KT, Mollanazar NK, Lee JB, Hsu S. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy responding to dupilumab in a patient with chronic lymphocytic leukemia. JAAD Case Reports [Internet]. 2019;5(9):815–7. Dapat diunduh dari: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.07.026>
14. Lor M, Gates G, Yu Y. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy effectively controlled with omalizumab maintenance therapy. Dermatol Ther. 2020;33(6):8–10.

TERAPI PSORIASIS DI MASA PANDEMI COVID-19

Siti Efrida Fiqnasyani, Arie Kusumawardani*

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi Surakarta, Surakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kulit kronis residif yang disebabkan oleh proses autoimun. Prevalensi psoriasis di seluruh dunia berkisar antara 2-3% dengan prevalensi di Asia cenderung rendah yaitu kurang dari 0,5%. Psoriasis terdiri dari plak eritematosa berskuama dan paling sering terjadi pada siku, lutut, kulit kepala, dan punggung bagian bawah. Oleh karena dilaporkan sering mengalami kekambuhan, psoriasis memerlukan terapi rumatan berupa terapi sistemik seperti retinoid, metotreksat, alefacept, dan efalizumab. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan bersifat sangat menular. Adanya pandemi COVID-19 sangat berdampak terhadap pelaksanaan pelayanan kesehatan, termasuk pengobatan pasien psoriasis. Infeksi COVID-19 dan pengobatan terkait juga dapat berpengaruh pada tingkat keparahan klinis maupun eksaserbasi psoriasis pada pasien. Tatalaksana COVID-19 yang kurang adekuat dapat memicu badai sitokin dan menyebabkan acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, serta berbagai komplikasi lainnya. Pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin dengan peningkatan IL-6 dan IL-17 dapat berpotensi mengalami eksaserbasi psoriasis. Terapi biologi bagi penderita psoriasis di masa pandemi COVID-19 harus dipertimbangkan dengan baik sesuai kondisi masing-masing pasien.

Kata kunci : psoriasis, autoimun, COVID-19, terapi biologi

PSORIASIS THERAPY DURING THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic residive inflammatory skin disease caused by an autoimmune process. The world-wide prevalence of psoriasis ranges from 2-3% with the prevalence in Asia tends to be low, which is less than 0.5%. Psoriasis consists of erythematous scaly plaques and occurs most commonly on the elbows, knees, scalp, and lower back. Because of the reported frequent recurrences, psoriasis requires maintenance therapy in the form of systemic therapy such as retinoids, methotrexate, alefacept, and efalizumab. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and is highly contagious. The COVID-19 pandemic has a negative impact on psoriasis management and healthcare delivery. Infection of COVID-19 and its related medications can also affect the clinical severity and exacerbation in patient with psoriasis. Inadequate management of COVID-19 can trigger a cytokine storm and cause acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and other complications. COVID-19 patients who experience a cytokine storm with elevated IL-6 and IL-17 may potentially experience psoriasis exacerbations. Biological therapy for psoriasis during pandemic should be carefully considered according to the individual patient's condition.

Key words: psoriasis, autoimmune, COVID-19, biology therapy

Korespondensi:

Jl. Kolonel Sutarto No. 132 Jebres, Kec.
Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126
Telp: 0274-634848/082223363338
Email: fiqnasyani@gmail.com

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kulit kronis residif yang disebabkan oleh proses autoimun.¹ Sekitar 2-3% populasi di seluruh dunia menderita penyakit tersebut. Psoriasis diperkirakan terjadi pada 0,73-2,9% populasi di Eropa dan 0,7-2,6% di Amerika Serikat, sedangkan kurang dari 0,5% di populasi Asia.² Insidensi psoriasis di beberapa rumah sakit pendidikan di Indonesia didapatkan sebesar 1,21-2,39%. Febriani dan Muliarto melakukan penelitian di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, melaporkan 162 kasus psoriasis pada rentang tahun 2017-2019 dan ditemukan hampir seimbang antara laki-laki dan perempuan, paling banyak berumur 45-69 tahun.³ Psoriasis dilaporkan sering kambuh sehingga memerlukan terapi rumatan berupa terapi sistemik seperti retinoid, metotreksat, alefacept, dan efalizumab.⁴

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini bersifat sangat menular dan banyak menyebabkan kematian sehingga dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) sejak bulan Maret 2020. Kondisi tersebut menyebabkan pasien psoriasis sulit berobat dikarenakan adanya pembatasan sosial berskala besar.^{4,5} Tulisan ini ditujukan untuk menambah wawasan mengenai tatalaksana pasien psoriasis khususnya di masa pandemi COVID-19 agar kekambuhan dapat dicegah.

DAMPAK PANDEMI COVID-19 TERHADAP PENGOBATAN PSORIASIS

Pandemi COVID-19 sangat berdampak terhadap pelayanan kesehatan, termasuk pengobatan pasien psoriasis. Penggunaan teknologi telekomunikasi berupa teledermatologi dapat membantu serta mempermudah pasien psoriasis untuk melanjutkan pengobatan dan mencegah kekambuhan. Teledermatologi dapat dimanfaatkan oleh dokter spesialis kulit untuk mengevaluasi keberhasilan terapi tanpa meningkatkan risiko penularan COVID-19.⁵

Masa pandemi COVID-19 dan anjuran pemerintah untuk tetap berada di rumah akan meningkatkan level stres; dimana stres merupakan salah satu faktor eksternal yang dapat memicu kekambuhan psoriasis.^{1,5} Penelitian Kuang dkk mendapatkan adanya peningkatan kejadian perburukan lesi psoriasis akibat stres yang disebabkan oleh pembatasan sosial berskala besar dan hilangnya pendapatan. Perburukan eksaserbasi psoriasis ditemukan lebih banyak pada pasien yang menjalani karantina dibanding pasien yang tidak menjalani karantina (58,5% vs. 37,9%). Angka eksaserbasi psoriasis juga meningkat 2,08 kali lipat pada pasien yang dikarantina.⁶

Eksaserbasi psoriasis akibat pandemi COVID-19 dapat makin tidak terkendali karena sulitnya akses ke fasilitas kesehatan terdekat. Tatalaksana yang tidak adekuat dapat menyebabkan perburukan klinis psoriasis seperti rasa gatal dan gangguan penampilan serta menyebabkan rasa tidak percaya diri, sehingga akan berpengaruh terhadap *Dermatology of Life Quality Index* (DLQI) pasien.¹

DAMPAK SARS-CoV-2 TERHADAP PSORIASIS

Beberapa faktor pencetus psoriasis seperti stres, medikasi, dan trauma akan memicu sel imun bawaan pada kulit seperti sel dendritik dan makrofag untuk memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-23 dan IL-6. Sitokin proinflamasi tersebut menyebabkan diferensiasi sel Th-17 dan menghasilkan IL-17A, IL-17F, serta TNF- α yang menginduksi keratinosit untuk memproduksi sitokin dan kemokin sehingga akan mengaktifasi sel imun bawaan. Proses yang terus berulang dan membentuk suatu siklus akan memicu terbentuknya lesi psoriasis.⁷

SARS-CoV-2 memiliki masa inkubasi selama 3-14 hari, kemudian virus akan menyebar melalui pembuluh darah menuju jaringan yang banyak mengekspresikan reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) seperti paru, saluran gastrointestinal, dan jantung. Gejala awal umumnya ringan, sedangkan gejala lanjutan terjadi 4-7 hari setelah timbul gejala awal. Pada fase tersebut dapat terjadi demam, sesak napas, perburukan lesi paru, penurunan kadar limfosit, peningkatan penanda biologi untuk inflamasi, dan hiperkoagulasi. Tatalaksana yang kurang adekuat dapat memicu badai sitokin dan menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, serta berbagai komplikasi lainnya. Badai sitokin merupakan suatu keadaan hiperaktivitas respon imun yang ditandai dengan pelepasan interferon (IFN), interleukin (IL), *tumor necrosis factor* (TNF), kemokin, dan beberapa mediator inflamasi lainnya yang menyebabkan efek toksik. Virus SARS-CoV-2 secara cepat mengaktifkan sel T helper-1 (Th-1) untuk menyekresikan sitokin proinflamasi seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-6. GM-CSF akan mengaktifkan sel monosit CD14⁺ dan CD16⁺ untuk memproduksi IL-6, TNF- α , IL-17, dan sitokin lainnya dalam jumlah besar.⁸ Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 akan mengalami badai sitokin dengan peningkatan IL-6 dan IL-17 yang dapat menyebabkan eksaserbasi psoriasis.^{7,8} Penelitian epidemiologi oleh Kutlu dan Metin mendapatkan 93 pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit dermatologi, 6 pasien (6,5%) memiliki riwayat psoriasis.⁹

HUBUNGAN ANTARA PENGobatan COVID-19 DAN PSORIASIS

Berdasarkan panduan WHO terbaru tahun 2021 menyatakan bahwa terapi COVID-19 yang direkomendasikan saat ini, yaitu penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab, sarilumab), kortikosteroid, serta casirivimab dan imdevimab yang kondisional untuk pasien dengan seronegatif atau berisiko tinggi mengalami derajat berat. Remdesivir disarankan untuk tidak ditambahkan dalam manajemen perawatan pasien, namun kondisional. Terapi COVID-19 yang tidak lagi direkomendasikan, yaitu plasma konvalesen, hidroksiklorokuin (HCQ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ivermectin, dan azitromisin. Beberapa terapi yang masih dalam uji klinis, antara lain antibodi monoklonal (mAbs) jenis lainnya, ivermectin, dan kolkisin.¹⁰

Suplementasi vitamin merupakan salah satu terapi suportif dalam tatalaksana COVID-19. Selama menjalani isolasi atau perawatan di rumah sakit, pasien dianjurkan mengonsumsi vitamin C dan D, dikombinasi dengan vitamin B1 apabila menderita derajat berat atau kritis.¹¹

Vitamin C memiliki berbagai fungsi fisiologis seperti efek antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, dan immunomodulator. Penelitian Tampa dkk pada pasien psoriasis menunjukkan hubungan bermakna antara peningkatan konsentrasi vitamin C dengan penurunan skor PASI. Hal ini disebabkan karena vitamin C dapat memodulasi respon imun dan inflamasi, regulasi ekspresi molekul adhesi, menghambat *mitogen-activated protein kinase-p38* (MAPK-p38), *nuclear factor kappa-β* (NFKβ), IL-1, IL-6, IL-33, serta TNF.¹²

Pasien COVID-19 juga disarankan mengonsumsi suplemen vitamin D 400-1000 IU/hari.¹¹ Vitamin D akan menginduksi katelisin dan defensin yang dapat menurunkan replikasi virus serta sitokin proinflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan paru. Analog vitamin D merupakan salah satu terapi topikal lini pertama pada psoriasis, selain penggunaan emolien dan glukokortikoid.¹³ Vitamin D dapat meregulasi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis keratinosit pada lesi psoriasis. Vitamin D juga dapat mencegah proliferasi sel T dan menginduksi sel Treg sehingga menurunkan respon imun berlebih pada kulit dan mengurangi inflamasi.¹⁴

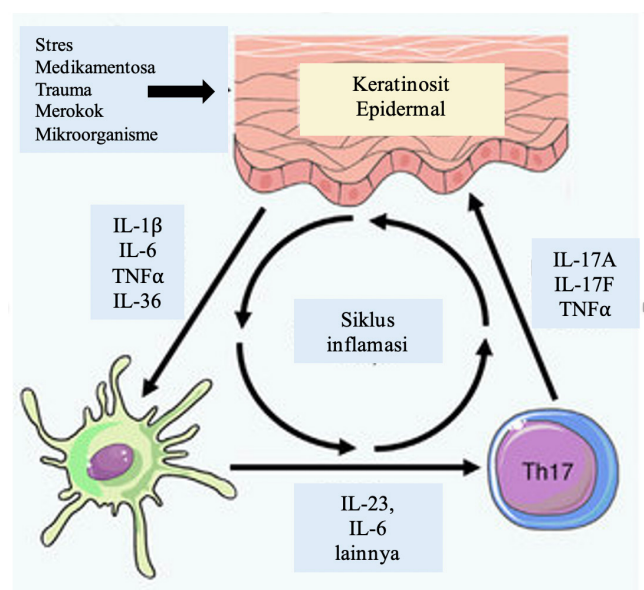
Tiamin atau vitamin B1 adalah prekursor dari koenzim esensial tiamin pirofosfat (TPP) yang diperlukan untuk metabolisme glukosa; berfungsi meningkatkan sistem imun tubuh dan terbukti mengurangi risiko beberapa penyakit. Tiamin juga bekerja sebagai penghambat isoenzim karbonat anhidrase; sehingga, tiamin dosis tinggi yang diberikan kepada pasien pada tahap awal infeksi COVID-19 dapat mengurangi kejadian hipoksia dan rawat inap. Studi *in-vitro* menemukan bahwa tiamin

dosis tinggi menurunkan respon pro-inflamasi sel Th-17 yang diyakini terkait dengan badai sitokin COVID-19.¹⁵

Kombinasi terapi vitamin C dan tiamin dengan/ tanpa hidrokortison pada pasien kritis tanpa COVID-19 menunjukkan penurunan risiko gagal organ dan mortalitas.¹⁰ Penelitian oleh Marik dan Long melaporkan sebuah kasus psoriasis pustular dengan komplikasi ARDS yang menunjukkan perbaikan signifikan setelah diterapi dengan kombinasi kortikosteroid sistemik dosis rendah, vitamin C, dan tiamin. Kombinasi ini diyakini memiliki sifat antiinflamasi yang sinergis dan poten dengan efek samping minimal yang dimungkinkan akan mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien ARDS apapun penyebabnya.¹⁶

Penghambat reseptor IL-6 berupa tocilizumab dan sarilumab merupakan terapi lainnya yang direkomendasikan untuk penanganan COVID-19. Peningkatan konsentrasi IL-6 dikaitkan dengan perburukan pada COVID-19, termasuk gagal napas dan kematian. Tocilizumab dan sarilumab adalah antibodi monoklonal yang bekerja antagonis terhadap terbentuknya ikatan membran (mIL-6R) dan reseptor IL-6 yang larut (IL-6R/sIL-6R) dan ditemukan bermanfaat mengurangi mortalitas dan kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19.¹⁰

Di kulit, IL-6 berpartisipasi dalam patogenesis psoriasis dengan menginduksi proliferasi keratinosit dan diferensiasi Th17.⁷ Saggini dkk menyatakan bahwa agen anti-IL-6 berpotensi menjadi terapi yang menjanjikan untuk pengobatan psoriasis pustular. Beberapa laporan kasus menunjukkan tocilizumab dapat menjadi terapi psoriasis, namun ada pula yang melaporkan kejadian lesi kulit mirip psoriasis akibat pemakaian tocilizumab.



Gambar 1. Psoriasis dengan sitokin proinflamasi.⁷

Laporan kasus oleh Shimizu dkk menemukan tocilizumab efektif sebagai terapi lesi kulit dengan bentuk psoriasis yang diinduksi agen antagonis TNF- α berupa etanercept (ETN) pada pasien dengan JIA. Penelitian oleh Hayakawa dkk melaporkan kasus erupsi kulit mirip psoriasis yang muncul setelah pemberian tocilizumab pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang mengalami resolusi setelah interval dosis tocilizumab dipendekkan dan rute injeksi diganti subkutan.¹⁷

Casirivimab dan imdevimab adalah dua antibodi monoklonal dengan mekanisme mengikat protein lonjakan SARS-CoV-2 dan telah teruji menunjukkan aktivitas antivirus pada hewan uji coba. Data farmakokinetik pada pasien COVID-19 yang tidak berat menunjukkan bahwa konsentrasi antivirus dari kedua antibodi dicapai dan dipertahankan selama setidaknya 28 hari setelah pemberian kombinasi intravena dengan dosis total 1200 mg atau lebih. Belum ada data farmakokinetik casirivimab dan imdevimab pada COVID-19 derajat berat/kritis. Dihipotesiskan bahwa efek obat tersebut mungkin lebih besar atau terbatas pada individu seronegatif yang belum memiliki antibodi. Casirivimab dan imdevimab secara bersamaan dapat diberikan pada pasien psoriasis yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang memenuhi kriteria spesifik dan berisiko tinggi rawat inap atau perburukan.^{10,18,19}

Kortikosteroid adalah salah satu obat anti-inflamasi yang menekan produksi banyak sitokin fase awal (IL-1 β , IL-6, TNF- α , dll), sehingga menjadi terapi yang efektif dan umum digunakan pada beberapa penyakit inflamasi paru. Pada COVID-19, terjadi deregulasi respon imun pejamu yang menyebabkan kondisi inflamasi sistemik parah. Kortikosteroid merupakan obat imunomodulator kuat yang melalui efek genomik dan non-genomik membantu mencegah atau melemahkan keadaan hiperinflamasi pada COVID-19 derajat berat.²⁰

Kortikosteroid sistemik untuk manajemen COVID-19 pada pasien dengan psoriasis tidak dikontraindikasikan dan tidak boleh ditahan karena kekhawatiran psoriasis yang berpotensi melebar (*flare up*) setelah penghentian kortikosteroid ketika bukti menunjukkan efektivitas untuk mengobati penyakit COVID-19.^{18,19}

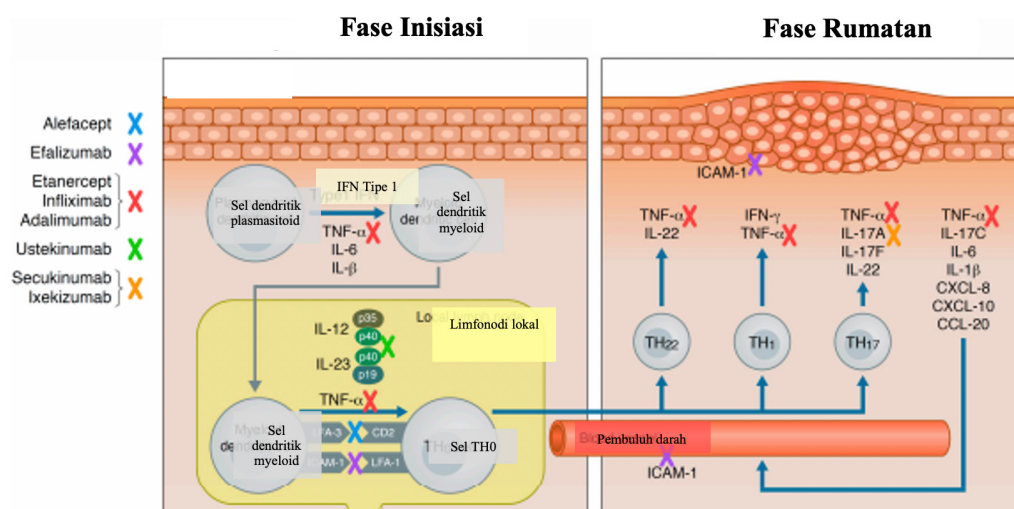
Remdesivir adalah prodrug analog adenosin monofosforamidat baru yang dimetabolisme menjadi bentuk trifosfat aktif yang menghambat sintesis RNA virus. Remdesivir memiliki aktivitas antivirus *in-vitro* dan *in-vivo* terhadap SARS-CoV-2. Beberapa pedoman merekomendasikan penggunaan remdesivir secara kondisional pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis.¹¹ *National Psoriasis Foundation* memperbolehkan penggunaan remdesivir pada pasien psoriasis yang menderita COVID-19 dan menjalani rawat inap.^{18,19} Belum terdapat bukti penelitian yang menunjukkan pengaruh remdesivir terhadap perkembangan penyakit psoriasis.

TATALAKSANA PSORIASIS DI MASA PANDEMI COVID-19

Asitretin

Asitretin merupakan retinoid sintesis dengan metabolit etretinat yang aktif secara farmakologis. Asitretin dapat memodulasi proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi. Asitretin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua pada psoriasis yang resisten terhadap terapi topikal dan lebih efektif sebagai terapi kombinasi, sehingga sering dikombinasikan dengan modalitas lainnya seperti UVB, *psoralen ultraviolet A-range* (PUVA) 320-400 nm, dan agen biologi.²¹

Penelitian kohort observasional oleh Ricardo dan



Gambar 2. Mekanisme kerja agen biologi pada psoriasis.²⁵

Lipner menunjukkan tidak ada peningkatan kejadian infeksi serius dibanding penggunaan metotreksat, dikarenakan efek immunosupresan asitretin tidak sebesar metotreksat. Asitretin tidak meningkatkan risiko infeksi virus atau saluran napas, sehingga aman digunakan selama pandemi COVID-19. Efek immunosupresan asitretin ringan, sehingga banyak digunakan sebagai terapi pasien psoriasis dengan infeksi HIV.²²

Metotreksat

Metotreksat merupakan obat golongan antineoplastik serta immunosupresan, dengan mekanisme kerja sebagai agen antimetabolit dan antifolat. Indikasi metotreksat terutama pada keganasan serta menghambat kekambuhan psoriasis dan rheumatoid arthritis. Metotreksat juga dapat digunakan untuk terapi psoriasis tipe plak, gutata, pustular maupun eritroderma.⁴

Pada COVID-19, metotreksat dosis tinggi dapat digunakan untuk menurunkan regulasi sitokin proinflamasi. Metotreksat dapat menghambat jalur dependen folat sehingga mengganggu proses sintesis DNA, termasuk replikasi RNA dari SARS-CoV-2. Penelitian oleh Cribbs dkk menunjukkan bahwa metotreksat dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α pada sel T dan meningkatkan sel Treg secara signifikan. Metotreksat dapat menghambat beberapa jalur pensinyalan transmembran, termasuk jalur *janus kinase-signal transducer and activators of transcription* (JAK-STAT) yang akan mengaktifasi beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, GM-CSF, dan IFN- γ .^{4,23}

Elmas dkk menyatakan bahwa pemberian metotreksat dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi; 0,8% pasien psoriasis mengalami pneumonia. Lima dkk menyebutkan bahwa pemberian obat sistemik seperti metotreksat untuk pasien psoriasis tidak memberikan perbaikan klinis COVID-19 yang berbeda secara statistik. Penggunaan metotreksat tetap tergantung pada keputusan klinisi untuk setiap kondisi dengan mempertimbangkan beberapa hal terkait.⁴

Siklosporin

Siklosporin merupakan obat immunosupresan golongan inhibitor kalsineurin. Salah satu mekanisme kerja siklosporin pada psoriasis melalui penurunan jumlah sel T teraktivasi dan keratinosit dengan antigen *human leukocyte antigen-DR isotype class II* (HLA-DR-II) positif. Siklosporin juga menyebabkan distribusi sel *Langerhans* dan ekspresi antigen pada lapisan epidermis lesi psoriasis menjadi normal.⁴

Risiko infeksi saluran pernapasan akibat siklosporin lebih rendah dibandingkan metotreksat.⁴ Efek samping

siklosporin lainnya berupa gangguan fungsi ginjal dan hipertensi, yang dapat memperberat gejala COVID-19.^{4,24} Beberapa pendapat ahli merekomendasikan penghentian penggunaan obat immunosupresan pada pasien terkonfirmasi COVID-19.²⁴

Agen Biologi

Agen biologi adalah molekul kompleks yang terlibat pada terapi target, seperti antibodi monoklonal dan protein fusi reseptor.²⁵ Agen biologi merupakan salah satu lini pertama terapi sistemik pada psoriasis derajat berat dengan luas lesi $>30\%$ *body surface area* (BSA). Beberapa agen biologi untuk terapi psoriasis antara lain alefacept, etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab dan ixekizumab.¹⁵

Alefacept

Alefacept merupakan agen biologi pertama yang diizinkan oleh FDA untuk tatalaksana psoriasis kronis tipe plak sedang hingga berat. Cara kerja alefacept yakni dengan mengikatkan protein *full dimeric human fusion protein* ke CD2 sel T. Alefacept memblokir interaksi antara *leukocyte-function-associated antigen* (LFA)-3 dan CD2, sehingga menghambat proliferasi sel T. Dosis alefacept yang direkomendasikan yakni 7,5 mg bolus IV sekali seminggu atau 15 mg bolus IM sekali seminggu selama 12 minggu. Alefacept dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami riwayat penyakit keganasan sistemik seperti limfoma atau leukemia.²⁶

Etanercept

Etanercept merupakan agen biologi berupa *human receptor tumor necrosis factor* (TNF) yang bekerja dengan cara menurunkan respon inflamasi dengan menghambat interaksi antara TNF dan reseptor TNF pada permukaan sel. Etanercept digunakan untuk terapi psoriasis tipe plak sedang hingga berat. Dosis etanercept sebesar 50 mg tiga kali seminggu selama 3 bulan dilanjutkan dengan dosis rumatan 50 mg perminggu. Kontraindikasi etanercept adalah adanya keganasan, infeksi paru akibat *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii* atau mikroorganisme lainnya, serta penyakit jantung kongestif.²⁷

Efalizumab

Efalizumab merupakan *humanized monoclonal antibody* yang bekerja secara langsung menghambat fungsi CD11 sel T. Efalizumab direkomendasikan untuk tatalaksana psoriasis tipe plak sedang ataupun berat yang

gagal respon atau intoleransi terhadap terapi sistemik (siklosporin dan metotreksat) serta PUVA. Dosis inisial efalizumab IM sebesar 0,7 mg/kgBB, dilanjutkan dengan dosis 1,0 mg/kgBB perminggu selama 12 minggu. Efalizumab tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat keganasan, infeksi tuberkulosis atau infeksi lain yang cukup berat, pasien dengan penurunan kekebalan tubuh, wanita hamil dan menyusui. Pasien yang mendapat terapi efalizumab harus di cek kadar trombosit secara berkala pada 12 minggu pertama dan setiap 3 bulan.²⁷

Adalimumab

Adalimumab merupakan *human antibody monoclonal* golongan anti TNF- α . Indikasi adalimumab adalah artritis reumatoid, artritis psoriasis, *ankylosing spondylitis*, penyakit Crohn, dan psoriasis. Dosis terapi psoriasis inisial yakni 80 mg selama 12 minggu dilanjutkan 40 mg perminggu. Kontraindikasi adalimumab, yaitu adanya hipersensitivitas, malignansi, penurunan kekebalan tubuh, infeksi hepatitis B, infeksi tuberkulosis, pneumonia dan penyakit jantung kongestif.²⁷

Infliximab

Infliximab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat kerja TNF- α dan sering digunakan sebagai tatalaksana penyakit inflamasi kronis seperti psoriasis tipe plak, artritis reumatoid, kolitis ulseratif, dan penyakit Crohn. Pemberian infliximab secara IV selama 2 jam dengan dosis 3 mg/kgBB pada minggu ke-0, 2, 6, dan diulang setiap 8 minggu. Infliximab dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat infeksi, keganasan, gagal jantung kronik, kehamilan dan menyusui.²⁷

Ustekinumab

Ustekinumab merupakan agen biologis penghambat IL-12 dan IL-23 yang diindikasikan pada pasien dengan psoriasis sedang hingga berat. Ustekinumab diberikan pada pasien usia ≥ 12 tahun secara subkutan pada minggu 0, 4, 8, dan diulang setiap 12 minggu. Dosis ustekinumab yakni 0,75 mg/kgBB jika BB <60 kg, 45 mg jika BB ≥ 60 kg hingga ≤ 100 kg dan 90 mg jika BB >100 kg. Ustekinumab dikontraindikasikan pada pasien tuberkulosis dan adanya hipersensitivitas.²⁷

Secukinumab

Secukinumab merupakan *human antibody monoclonal* yang bekerja menghambat IL-17A. Secukinumab diindikasikan untuk psoriasis plak, *ankylosing spondylitis*, dan artritis psoriasis yang telah mendapat terapi sistemik (kecuali agen biologis), namun

tidak membaik signifikan. Dosis secukinumab IV 0,3-10 mg/kgBB atau 25-300 mg subkutan pada minggu 1, 2, 3, 4, dan diulang setiap 4 minggu. Secukinumab dikontraindikasikan jika terdapat reaksi hipersensitivitas dan pada pasien TB paru.²⁷

Ixekizumab

Ixekizumab merupakan antibodi monoklonal manusia golongan IgG4 yang secara selektif akan berikatan dan menetralkan IL-17A. Ixekizumab diberikan secara SC dengan dosis minggu ke-0 sebanyak 160 mg, minggu ke-2, 4, 6, 8, 10, dan 12 sebanyak 80 mg, kemudian diberikan setiap 4 minggu sebanyak 80 mg. Kontraindikasi pada pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas dan TB aktif.²⁷

Efek pemberian agen biologi pada pasien COVID-19 masih belum diketahui pasti. Lernia menyebutkan bahwa mekanisme kerja agen biologi berhubungan dengan sitokin proinflamasi yang berpengaruh terhadap gejala klinis COVID-19.²⁸ Rekomendasi terapi psoriasis di Italia menyebutkan bahwa pasien tanpa gejala atau dengan gejala gangguan napas ringan tanpa riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 dapat melanjutkan terapi biologi. Pasien dengan gejala sedang berat tanpa riwayat kontak dengan pasien COVID-19, pemberian agen biologi dihentikan sementara hingga terjadi remisi sempurna dari gejala gangguan saluran napas dan bebas demam selama 72 jam. Terapi agen biologi juga dapat dihentikan pada pasien dengan gejala apapun yang memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 sampai pasien terkonfirmasi negatif berdasarkan hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR).²⁹

Penghentian terapi agen biologi di era pandemi COVID-19 harus hati-hati disertai pertimbangan komprehensif karena dapat menyebabkan kekambuhan yang akan memperburuk kualitas hidup pasien dan meningkatkan kebutuhan pasien untuk mendapat layanan kesehatan di rumah sakit. Penghentian agen biologi secara mendadak dapat mencetuskan keadaan *flip-flopping*, yaitu terbentuknya antibodi yang mengganggu respon obat.²⁴

Terapi Anti Interleukin

Psoriasis melibatkan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-17, dan IL-23 dalam patogenesis dan eksaserbasinya.¹⁵ Agen antiinterleukin mulai dikembangkan untuk tatalaksana psoriasis karena dapat menurunkan sitokin proinflamasi, sehingga memutus kaskade inflamasi yang menyebabkan proliferasi keratinosit. Interleukin-17 dan IL-23 merupakan sitokin yang berperan penting pada patogenesis psoriasis. Pasien psoriasis memiliki kadar serum IL-17 dan ekspresi mRNA

IL-17 lebih tinggi. Obat-obatan seperti tildrakizumab dan risankizumab bekerja menghambat sitokin proinflamasi IL-17, sedangkan siltuximab bekerja dengan target pada IL-6.³⁰

Infeksi SARS-CoV-2 akan menyebabkan badai sitokin yang ditandai dengan adanya hiperaktivitas respon imun sehingga menyebabkan pelepasan IFN, IL, TNF, kemokin, dan beberapa mediator lainnya. Berdasarkan mekanisme tersebut penggunaan agen antiinterleukin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi COVID-19. Target terapeutik agen tersebut yaitu menghambat IL-1, IL-6, TNF α , GM-CSF, IFN γ , IL-17, IL-18 dan juga aktivasi sistem komplemen.^{9,10}

KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 sangat berpengaruh terhadap pasien psoriasis. Tingginya tingkat stres di masyarakat dapat memicu eksaserbasi psoriasis sehingga menurunkan kualitas hidup pasien. Badai sitokin pada

kasus COVID-19 akan menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi yang berakibat meningkatkan risiko eksaserbasi psoriasis.

Beberapa pengobatan COVID-19 ditemukan berpengaruh pada klinis psoriasis. Penghambat IL-6 terutama tocilizumab dilaporkan menunjukkan efektivitas dalam terapi psoriasis, namun ada pula yang melaporkan kejadian lesi kulit mirip psoriasis akibat pemakaian tocilizumab. Suplementasi vitamin B1, C, D, dengan kombinasi kortikosteroid ditemukan dapat membantu perbaikan lesi psoriasis. Terapi psoriasis seperti asitretin aman digunakan pada pasien COVID-19 dengan riwayat psoriasis, sedangkan metotreksat dan siklosporin dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Pemberian terapi biologi untuk psoriasis di masa pandemi COVID-19 harus mempertimbangkan kondisi masing-masing pasien. Tingkat keamanan dan efektivitas terapi interleukin pada pasien COVID-19 belum diketahui pasti, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Meher C, D Roesyanto Ir, Rochadi K, Ashar T. Improving the quality of life in psoriasis patient through health promotion approach at Haji Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(10):107-10.
- Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis Epidemiology: The interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 287-9.
- Febriani D, Mulianto N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode januari 2017 - desember 2019. Universitas Sebelas Maret; 2020: 1-12.
- Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol.* 2008;26(5):438-47.
- Torres T, Pereira M, Lopes MJ, Rebelo C, Andrade P, Henrique M, Oliveira H, Ferreira P, Pinto GM, Brandão FM, Rozeira J. Dermatologists' attitude towards psoriasis treatment during the COVID-19 pandemic. *Drugs in context.* 2021;10.
- Kuang Y, Shen M, Wang Q, Xiao Y, Lv C, Luoz Y, dkk. Association of outdoor activity restriction and income loss with patient-reported outcomes of psoriasis during the COVID-19 pandemic: A web-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(2): 670-2.
- Schön MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol.* 2018; 9(6): 1-13.
- Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020;133(4): 25-37.
- Kutlu Ö, Metin A. Dermatological diseases presented before COVID-19: Are patients with psoriasis and superficial fungal infections more vulnerable to the COVID-19? *Dermatol Ther.* 2020; 33(4): 10-3.
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. Update 7 Desember 2021.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Revisi Protokol Tata laksana COVID-19. Jakarta. Update 14 Juli 2021.
- Tampa M, Nicolae I, Ene CD, Sarbu I, Matei C, Georgescu SR. Vitamin C and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in psoriasis vulgaris related to psoriasis area severity index (PASI). *Rev Chim.* 2017; 68(1): 43-7.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. Goldsmith LA, Katz SL, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors.. New York: McGraw Hill; 2012. p. 309-50.
- Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, dkk. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2): 195-205.
- Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong

- M, Ramchandani VA, Feng W, Zhang X, McClain CJ. Repurposing Treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:2312.
16. Marik PE, Long A. ARDS complicating pustular psoriasis: Treatment with low-dose corticosteroids, vitamin C and thiamine. *Case Reports*. 2018:bcr-2017.
 17. Hayakawa M, Izumi K, Higashida-Konishi M, Ushikubo M, Tsukamoto M, Akiya K, Araki K, Oshima H. Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient with rheumatoid arthritis: a case-based review. *Rheumatology international*. 2019;39(1):161-6.
 18. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, dkk. National psoriasis foundation COVID-19 task force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(6): 1704–16.
 19. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, dkk. National psoriasis foundation COVID-19 task force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 - Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(5): 1254–68.
 20. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*. 2021.
 21. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(1):114-35.
 22. Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020; 33(5): 143-56.
 23. Safavi F, Nath A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020; 41(5): 6–8.
 24. Nogueira M, Vender R, Torres T. Psoriasis, biologic therapy, and the pandemic of the 21st century. *Drugs Context*. 2020; 9(1): 17–20.
 25. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19(2): 117–30.
 26. Jenneck C, Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(3): 411–20.
 27. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, Koo J. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics: Targets & Therapy*. 2021;15:39.
 28. Lerner V Di. Reply: Biologics for psoriasis during COVID-19 outbreak. *J Am Dermatology*. 2020; 82(6): 217–8.
 29. Rønholdt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. 2017; 4(5): 1-8.
 30. Tsai YC, Tsai TF. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017; 9(11): 277–94.

PATOGENESIS DAN TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK TERKINI

Teguh Hopkop, Eylene Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Sondang P Sirait, Eliza Miranda*

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

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit kronik yang biasanya dimulai pada usia anak-anak. Dermatitis atopik ditandai dengan dermatitis berulang disertai dengan rasa gatal yang tidak tertahankan dan dapat mengakibatkan gangguan kualitas hidup yang bermakna. Studi terdahulu telah memaparkan interaksi antara faktor genetik, sawar kulit, disregulasi sistem imun, dan faktor eksternal dalam patogenesis penyakit. Variasi genetik dan epigenetik pada DA memengaruhi integritas sawar kulit, dan disregulasi imunitas kulit. Gangguan sawar kulit meningkatkan penetrasi alergen dan kolonisasi mikroorganisme patogen yang memicu inflamasi, sebaliknya inflamasi dapat memperberat gangguan sawar kulit pada DA. Meskipun gambaran klinis DA pada tiap pasien relatif sama, studi terkini menyatakan tiap pasien memiliki perbedaan dalam komponen yang dominan berperan dalam patogenesis penyakit. Terapi standar DA saat ini meliputi kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, antihistamin, dan pelembap. Pemahaman mengenai patogenesis DA penting untuk mengembangkan modalitas terapi DA yang baru. Uji klinis obat terhadap sitokin (dupilumab, tralokinumab, dan lebrikizumab), molekul kecil (apremilast, crisaborol, tofacitinib, dan baricitinib), reseptor (tapinarof), dan mikrobiota yang terlibat pada DA telah banyak dilakukan dan diharapkan dapat memberi solusi pada tata laksana DA. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan studi terkini mengenai patogenesis dan berbagai modalitas terapi yang telah dikembangkan untuk tata laksana DA.

Kata kunci : dermatitis atopik, patogenesis, tata laksana

ADVANCES IN PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic dermatosis mostly reported during childhood. The major symptoms include recurrent eczema and intractable pruritus, which have a significant impact on quality of life. Earlier studies have elaborated on how genetics, the skin barrier, immune dysregulation, and external factors interact and contribute to the pathogenesis of the disease. Genetic and epigenetic variations affect skin barrier integrity and immune system dysregulation. Alteration of the skin barrier increases allergen penetration and colonization by pathogens that cause inflammation. In turn, inflammation promotes further damage to the skin barrier. Despite the fact that the clinical manifestation of AD is quite homogeneous, recent studies show that there are differences in the predominant component in the pathogenesis of AD between each patient. The mainstay treatment of AD includes corticosteroids, calcineurin inhibitors, antihistamines, and moisturizers. A better understanding of the pathogenesis is needed to develop novel agents for the therapy of atopic dermatitis. Clinical trials on treatments targeting cytokines (dupilumab, tralokinumab, and lebrikizumab), small molecules (apremilast, crisaborole, tofacitinib, and baricitinib), receptors (tapinarof), and the microbiota involved have been conducted and are anticipated to solve the problem in the management of atopic dermatitis. The aim of this review is to elucidate recent studies on AD pathogenesis and miscellaneous therapies developed for the management of AD.

Key word: atopic dermatitis, pathogenesis, treatment

Korespondensi:

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

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik merupakan dermatitis kronis residif yang ditandai keluhan gatal, lesi kulit sesuai fase DA pada lokasi tertentu, dan adanya riwayat atopi pada keluarga. Gejala klinis DA telah diketahui dengan baik, tetapi patogenesis DA belum dimengerti sepenuhnya. Pemahaman mengenai patogenesis DA menjadi dasar untuk mencari modalitas terapi yang baru.

ETIOPATOGENESIS DERMATITIS ATOPIK

Genetik dan Epigenetik

Berbagai penyakit atopi berhubungan dengan faktor genetik, termasuk DA. Mutasi gen filagrin (FLG) paling banyak dilaporkan pada pasien DA. Mutasi filagrin dikaitkan dengan DA awitan dini dan persisten serta penyakit atopi lain. Variasi genetik terkait gen penyandi *toll-like receptor* (TLR)2, kolagen (COL)5A3, COL6A6, *matrix metalloproteinase* (MMP)9, defensin β (DEFB)1, dan transduksi sinyal sel T (*caspase recruitment domain family member* (CARD)11) juga dilaporkan pada DA yang menandakan peran imunitas alamiah dan adaptif pada DA.¹

Modifikasi epigenetik meningkatkan risiko DA pada individu yang tidak memiliki faktor predisposisi genetik sebelumnya. Modifikasi melalui mikroRNA (miRNA) mengakibatkan degradasi atau inhibisi RNA *messenger* yang merupakan salinan materi genetik. Peran miRNA pada DA adalah dengan meningkatkan jumlah sel T-helper (Th)2 dan menciptakan keadaan proinflamatorik melalui jalur NF- κ B yang berguna dalam kaskade inflamasi. Pada metilasi DNA, adanya gugus metil pada DNA menghambat pembacaan gen. Metilasi DNA erat kaitannya dengan faktor eksternal. Kejadian ini diamati pada metilasi gen *PITPNM2* yang berhubungan dengan riwayat paparan tembakau. Metilasi mengakibatkan gangguan degranulasi neutrofil yang berguna menghambat kolonisasi *Staphylococcus aureus* yang meningkat pada DA.¹

Gangguan Sawar Kulit

Stratum korneum merupakan sawar permeabel yang mencegah *transepidermal water loss* (TEWL) dan kolonisasi patogen. Stratum korneum terdiri atas korneosit yang tertanam dalam lipid interseluler dan menyerupai struktur *brick and mortar*. Gangguan homeostasis penyusun stratum korneum tersebut merupakan dasar patogenesis berbagai kelainan kulit, termasuk DA.^{2,3}

Homeostasis stratum korneum erat kaitannya dengan filagrin. Filagrin dibentuk dari profilagrin yang disandi oleh gen FLG dan disimpan di stratum granulosum. Molekul ini akan berikatan dengan *keratin intermediate*

filament dan menunjang struktur stratum korneum sebagai sawar kulit seiring dengan proses diferensiasi keratinosit. Defek FLG meningkatkan penetrasi alergen dan iritan melalui stratum korneum pada DA.^{2,4}

Filagrin didegradasi oleh berbagai protease pada stratum korneum dan menghasilkan produk akhir berupa *pyrrolidone carboxylic acid*, salah satu *natural moisturizing factor* (NMF) yang berperan, dan *urocanic acid*, penyusun mantel asam kulit. Kulit pasien DA mengalami xerosis akibat kurangnya NMF yang meretensi air pada stratum korneum. Selain itu, gangguan mantel asam kulit pada defisiensi filagrin meningkatkan aktivitas kallikrein yang lebih aktif pada pH basa. Kallikrein dapat memecah ikatan korneodesmosom, sehingga mengakibatkan deskuamasi meningkat dan stratum korneum menipis pada DA. KLK juga dapat meningkatkan produksi mediator inflamasi keratinosit, yaitu interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , dan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP).^{2,3}

Integritas sawar kulit juga dipengaruhi oleh *tight junction* pada stratum granulosum yang berperan mengatur transpor air, ion, dan zat terlarut antarsel. *Tight junction* terdiri atas bagian transmembran yang disangga oleh protein sitosolik. Bagian transmembran disusun oleh *claudin* dan *occludin*, sedangkan bagian sitosolik disusun oleh *zonula occludens*.² *Tight junction* diduga memiliki andil dalam pembentukan filagrin melalui mekanisme yang belum diketahui. Selain itu, *tight junction* secara langsung berperan sebagai sawar sekunder pada kulit dan sebagai sawar primer pada adneksa menggantikan stratum korneum. Peran *tight junction* pada patogenesis DA didukung oleh studi yang melaporkan berkurangnya protein penyusun *tight junction* mengakibatkan peningkatan TEWL pada lesi DA. Peningkatan kadar sitokin Th2 dan IL-17 pada DA mengakibatkan degradasi protein penyusun *tight junction* dan berkurangnya filagrin.⁵

Disregulasi Fungsi Imun

Jejas pada epidermis, penetrasi alergen, dan kolonisasi merangsang keratinosit untuk menghasilkan TSLP, IL-25, IL-33, dan *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) yang berperan memanggil sel Th2. Sel Th2 yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13. Serangkaian proses ini adalah dasar respons inflamasi pada DA.²

Fase akut

Kaskade inflamasi pada DA melibatkan respons sel T bifasik. Fase akut dimulai dengan aktivasi sel Th2 oleh imunitas alamiah. Gangguan sawar epidermis, terutama *tight junction*, meningkatkan penetrasi antigen pada kulit

yang akan dipresentasikan sel dendritik ke sel T naif. Sel dendritik merupakan jembatan antara imunitas alamiah dan adaptif.³ Interaksi sel T naif dengan sel dendritik mengakibatkan diferensiasi sel T melalui kaskade persinyalan di dalam sel T, salah satunya *nuclear factor of activated T cell* (NFAT).⁶

Terdapat tiga jenis sel dendritik pada kulit, yaitu sel Langerhans, sel plasmasitoid, dan *inflammatory dendritic epidermal cells* (IDEC). Sel Langerhans dan IDEC yang utamanya berperan pada DA, sedangkan sel dendritik plasmasitoid yang berespons terhadap materi genetik virus jumlahnya menurun. Keratinosit, melalui TSLP akan meningkatkan aktivitas dan migrasi sel dendritik, khususnya IDEC, ke folikel limfoid untuk mengaktivasi sel T naif menjadi Th2. Selain itu, sel dendritik pada pasien DA memiliki reseptor FcεRI yang memiliki afinitas tinggi terhadap IgE, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap antigen dan dapat menginduksi respons sel Th2 dengan cepat.^{2,7}

Sel Th2 yang teraktivasi memproduksi IL-4 dan IL-13 yang akan mengakibatkan lebih banyak sel T naif berdiferensiasi menjadi Th2 dan mempromosikan sintesis IgE pada sel B. Terjadi dominasi Th2 pada fase akut yang meningkatkan sensitivitas terhadap alergen, tetapi menurunkan respons terhadap infeksi pada pasien DA. Sitokin ini juga dapat menginduksi keratinosit untuk mengekspresikan TSLP, menghambat sintesis TLR, filagrin, lorikrin, dan involukrin. Mekanisme umpan balik antara sel Th2 dan keratinosit ini memperberat inflamasi pada DA.² Seluruh proses ini dimediasi oleh jalur janus kinase (JAK)-*signal transducer and activator of transcription* (STAT) intrasel, khususnya JAK1, JAK3, STAT3, dan STAT6.⁸

Aktivitas sel Th2 tidak disupresi oleh IL-10 yang dihasilkan sel T-reg, layaknya jenis sel T lain. Salah satu yang berfungsi meregulasi aktivitas sel Th2 adalah siklik adenomonofosfat (cAMP) intrasel. Saat sel T teraktivasi, cAMP akan lebih banyak diproduksi dengan bantuan *adenylate cyclase* yang berguna untuk mensupresi aktivasi dan proliferasi sel T lebih lanjut. Fungsi supresi cAMP pada DA tidak dapat dilaksanakan dengan baik karena diikuti juga dengan peningkatan aktivitas fosfodiesterase-4 (FDE-4) yang dapat mendegradasi cAMP di dalam sel T.^{9,10}

Fase akut juga ditandai dengan peran *group 2 innate lymphoid cell* (ILC2) yang dapat memproduksi langsung sitokin sel Th2, yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13. Aktivasi ILC2 tidak memerlukan presentasi antigen oleh sel dendritik, sehingga respons yang terjadi lebih cepat dibandingkan sel Th2. Selain itu, sel mast, basophil, dan hilangnya *e-cadherin* pada gangguan sawar epidermis juga dapat mengaktivasi ILC2 untuk memproduksi sitokin proinflamasi.^{2,7}

Fase Kronis

Pada fase kronis, sel dominan berubah menjadi Th1. Tingginya IL-4 pada fase kronis merangsang sekresi IL-12 sel Langerhans dan IDEC yang mengakibatkan diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1. Perubahan ini menghasilkan apoptosis keratinosit melalui interaksi interferon (IFN)- γ dengan reseptor Fas dan fibrosis akibat *remodelling* jaringan.² Peran sitokin IFN- γ ini akan dimediasi oleh jalur JAK1, JAK2, STAT1, dan STAT4.⁸

Berbagai studi melaporkan sel Th17 atau sel Th22 sebagai sel radang utama pada DA. Sel Th17/IL-23 dan sel Th22 merupakan respons yang muncul pada fase lanjut setelah kaskade inflamasi pada fase akut yang diperantarai sel Th2. Sel Th17 dikaitkan dengan DA tipe intrinsik dan tidak terdapat peningkatan IgE maupun mutasi filagrin. Kasus ini biasanya ditemukan pertama kali pada usia dewasa dan pada populasi Asia. Fenotip yang dominan pada pasien berupa hiperplasia epidermis dan parakeratosis sesuai manifestasi DA fase kronik. Studi lain juga melaporkan perbedaan sel dominan pada DA anak, remaja, dan dewasa. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel Th22 meningkat disertai dengan penurunan jumlah sel Th2.^{2,11}

Peran *Staphylococcus aureus*

Keseimbangan mikrobiota kulit terganggu pada pasien DA, terutama rasio *Staphylococcus aureus* terhadap *Staphylococcus epidermidis*. Fungsi peptida antimikrobal, yaitu hBD-2, hBD-3, dan katelisidin, dipengaruhi sitokin Th2. Akibatnya, imunitas alamiah pada pasien DA tidak mampu menghalau kolonisasi *Staphylococcus aureus*. Selain itu, *sphingosine* dan seramid, substrat bakteri komensal, juga berkurang. Namun, psoriasis, peptida antimikrobal yang menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, meningkat. Peningkatan psoriasis juga mengakibatkan respons inflamasi kulit bertambah dan menghambat diferensiasi keratinosit yang mengakibatkan bertambah parahnya manifestasi DA.^{2,12}

Kolonisasi *Staphylococcus aureus* dan toksin yang dihasilkan dapat mengeksaserbasi inflamasi pada DA dan merusak sawar kulit. Selain melalui aktivasi *pattern recognition receptor* (PRR) pada keratinosit, *Staphylococcus aureus* juga memiliki *toxic shock syndrome toxin 1* (TSST-1) dan enterotoksin yang dapat langsung mengaktivasi sel T, terutama sel Th1 dan Th17. Proses ini merupakan salah satu faktor yang memengaruhi transisi DA ke fase kronik.^{2,12}

Faktor Eksternal

Beberapa stimulus eksternal dilaporkan meningkatkan risiko terjadinya DA. Tingginya kandungan mineral dalam air, yaitu kalsium karbonat dan klorin, merupakan salah satu faktor eksternal yang berhubungan dengan DA pada pasien dengan mutasi filaggrin. Faktor lain yang dilaporkan memiliki interaksi dengan mutasi filaggrin adalah memiliki kucing pada usia dini, durasi menyusui singkat, dan paparan *phthalate* (bahan penyusun plastik). Faktor eksternal lainnya meningkatkan risiko DA secara langsung tanpa hubungan dengan faktor genetik. Polusi udara, rokok, penggunaan sabun alkali, konsumsi makanan berpengawet dilaporkan mengakibatkan atau memperburuk DA melalui perubahan sawar kulit, induksi kematian sel, dan gangguan regulasi sistem imun.⁴

TATA LAKSANA DERMATITIS ATOPIK BERBASIS PATOGENESIS

Pemahaman yang lebih baik mengenai patogenesis DA menghadirkan modalitas terapi baru yang dikembangkan dengan menargetkan molekul spesifik seperti pada Gambar 1 dan 2.

Restorasi Sawar Kulit

Pelembap

Pelembap berusaha mengembalikan fungsi sawar kulit yang terganggu pada DA. Pelembap oklusif menggantikan fungsi stratum korneum yang terganggu dan menjadi lebih tipis akibat defek filaggrin, sementara humektan menjaga hidrasi stratum korneum dengan meretensi air menggantikan fungsi NMF yang berkurang pada DA.¹³ Oleh karena itu, pelembap dengan kombinasi bahan aktif berbeda sebenarnya memiliki efektivitas lebih baik pada DA. Urea 5–10% atau gliserin 20% dilaporkan paling bermanfaat pada DA. Studi yang mendukung bahan aktif baru, misalnya seramid, laktat, dan minyak zaitun, masih sedikit. Studi yang ada menggunakan jenis dan konsentrasi yang berbeda dan belum ada parameter standar yang dapat digunakan untuk menilai efektivitas pelembap pada DA.¹⁴

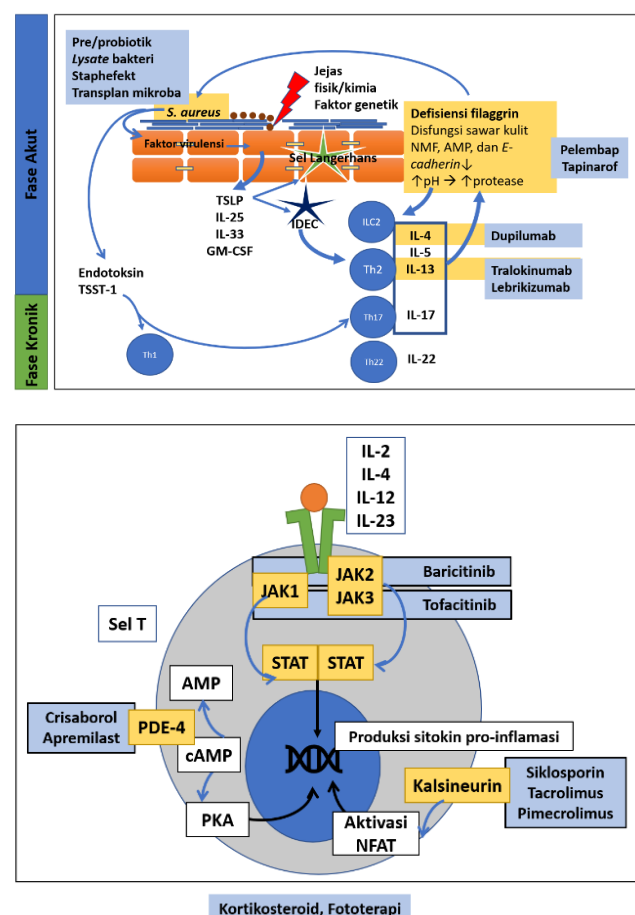
Regulasi Imun

Obat biologik

Dupilumab merupakan antibodi monoklonal pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk tata laksana DA derajat sedang-berat pada pasien di atas usia 6 tahun. Dupilumab menghambat respons inflamasi yang diperantarai sel Th2 melalui ikatannya dengan subunit IL-4Rα pada reseptor IL-4 dan IL-13.¹⁵ Uji

klinis fase III melaporkan penurunan skor *Eczema Area and Severity Index* sebesar 75% (EASI75) dibandingkan *baseline* dan perbaikan parameter klinis lain pada 44–51% pasien dewasa dengan DA derajat sedang-berat yang mendapatkan injeksi subkutan dupilumab 300 mg tiap minggu atau tiap 2 minggu selama 16 minggu. Respons klinis yang hanya diamati pada setengah subjek di antara kelompok uji mengindikasikan sel Th2 bukanlah sel yang utama berperan pada inflamasi.¹⁶ Penggunaan dupilumab selama 52 minggu dilaporkan dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang bermakna, yaitu eritema dan edema pada lokasi injeksi serta konjungtivitis.¹⁷

Tralokinumab dan lebrikizumab bekerja menghambat IL-13. Uji klinis fase III menunjukkan injeksi subkutan tralokinumab 300 mg tiap 2 minggu selama 16 minggu menghasilkan perbaikan skor EASI75 pada 33,2% pasien DA derajat sedang-berat yang 3 kali lebih besar dibandingkan plasebo.¹⁸ Guttman-Yassky



Gambar 1. Berbagai terapi dermatitis atopik berdasarkan pathogenesis. Terapi dengan mekanisme kerja ekstraseluler memengaruhi berbagai komponen dalam pathogenesis DA (A). Terapi dengan mekanisme kerja intraseluler utamanya memodulasi kaskade persinyalan yang berperan dalam aktivasi dan produksi sitokin pada sel T (B). Kotak kuning menandakan target terapi dan kotak biru menandakan jenis terapi.

dkk. melaporkan uji klinis fase IIb lebrikizumab sebagai monoterapi pada pasien DA derajat sedang-berat. Perubahan skor EASI75 terjadi pada 56–61% pasien yang menerima injeksi subkutan lebrikizumab 250 mg setiap 2 minggu atau 4 minggu dibandingkan dengan 24% pada plasebo di minggu ke-16. Efek samping yang dilaporkan serupa dengan dupilumab.¹⁹

Antimetabolit

Siklosporin merupakan antimetabolit yang digunakan pada tata laksana DA derajat sedang-berat. Siklosporin bekerja melalui ikatan dengan kalsineurin yang penting untuk transpor NFAT ke dalam nukleus. Akibatnya, tidak terjadi diferensiasi dan produksi sitokin sel T. Dosis siklosporin dimulai 2,5 mg/kgBB dan ditingkatkan sebanyak 0,5–1 mg/kgBB tiap 2 sampai 4 minggu hingga mencapai dosis 5 mg/kgBB atau tercapai respons klinis yang diinginkan. Siklosporin dilaporkan dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan kortikosteroid topikal. Penggunaannya dibatasi sampai maksimal dua tahun untuk menghindari efek samping, berupa hipertensi dan nefrotoksitas. Berbagai uji klinis melaporkan penggunaan siklosporin dapat mengontrol DA refrakter pada 48–62% pasien dengan durasi terapi 6–8 minggu.²⁰

Kalsineurin inhibitor topikal juga digunakan sebagai lini kedua terapi DA. Sediaan yang tersedia untuk terapi DA saat ini adalah salep tacrolimus 0,1% untuk DA derajat sedang-berat pada dewasa, serta salep tacrolimus 0,03% dan krim pimecrolimus 1% untuk DA pada anak usia lebih dari 2 tahun. Terapi pimecrolimus atau tacrolimus dua kali seminggu juga dilaporkan efektif untuk mencegah eksaserbasi DA. Meskipun tacrolimus dan pimecrolimus memberikan efek samping berupa rasa terbakar, tersengat, atau pruritus, akan tetapi tidak dilaporkan efek samping atrofi kulit.²¹

Berbagai laporan kasus melaporkan azatioprin, metotreksat, dan mikofenolat mofetil bermanfaat pada tata laksana DA, namun data mengenai dosis efektifnya pada DA masih sedikit. Obat tersebut digunakan pada DA berat dan refrakter jika terdapat kontraindikasi terhadap siklosporin.²⁰

Kortikosteroid

Kortikosteroid topikal merupakan terapi utama pada tata laksana DA. Penggunaan kortikosteroid topikal tidak hanya menunjukkan efek terapeutik pada fase akut DA. Berbagai uji klinis telah membuktikan penggunaan kortikosteroid topikal selama dua hari berturut-turut tiap minggu sebagai terapi rumatan menurunkan eksaserbasi lebih dari 50% dibandingkan dengan pelembap. Namun, belum ada uji klinis yang menilai keamanan jangka

panjangnya.²¹

Kortikosteroid sistemik hanya dipertimbangkan dalam waktu singkat untuk mengontrol fase akut pada DA derajat berat yang refrakter. Penggunaannya dibatasi selama kurang dari seminggu untuk menghindari berbagai efek samping sistemik. Selain itu, fenomena *rebound* sering terjadi saat kortikosteroid sistemik dihentikan. Uji klinis menggunakan prednisolon 0,5–0,8 mg/kgBB selama 2 minggu tidak lebih superior pada terapi DA derajat berat dibandingkan siklosporin.²⁰

Inhibitor fosfodiesterase

Fosfodiesterase merupakan enzim yang mendegradasi cAMP menjadi bentuk nonaktif. cAMP akan mengaktivasi fosfokinase A (PKA) yang dapat menghambat transkripsi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan transkripsi sitokin anti-inflamasi. Aktivitas PDE-4 ditemukan meningkat pada berbagai sel inflamasi pada DA.⁹

Inhibitor PDE-4 topikal dan oral telah diteliti pada tata laksana DA, namun hanya salep crisaborol 2% yang disetujui FDA digunakan di atas usia 3 bulan. Berbagai studi membandingkan penggunaan salep crisaborol 2% dua kali sehari selama 28 hari dan mendapatkan perbaikan lesi DA pada 30% pasien. Efek samping yang sering ditemukan berupa eritema, nyeri, dan rasa tidak nyaman pada daerah aplikasi sehingga menjadikannya pilihan terapi yang relatif aman pada DA. Sementara itu, sediaan oral inhibitor PDE-4, apremilast, dilaporkan tidak memberikan perbaikan klinis yang bermakna pada DA derajat sedang-berat setelah terapi selama 12 minggu. Terlebih lagi, apremilast 40 mg menimbulkan efek samping berat berupa selulitis.²²

Inhibitor janus kinase

Sitokin yang terlibat dalam patogenesis DA memerlukan jalur transduksi sinyal JAK dan STAT, terutama JAK1. Tofacitinib merupakan inhibitor JAK, terutama JAK1 dan JAK3, yang pertama kali ditemukan. Tofacitinib tersedia dalam sediaan oral dan salep tofacitinib 2%. Data mengenai tofacitinib sebagai terapi sistemik hanya tersedia berupa laporan kasus pada 6 pasien DA yang refrakter dengan terapi standar. Penurunan SCORAD lebih dari 50% terjadi pada minggu ke-29 setelah terapi tofacitinib 5 mg sebanyak 1–2 kali sehari. Uji klinis fase II yang membandingkan penggunaan salep tofacitinib 2% dua kali sehari selama 1 bulan terhadap plasebo pada DA melaporkan rerata penurunan skor EASI pada kelompok uji mencapai 82% tanpa efek samping yang bermakna.²³

Baricitinib merupakan inhibitor JAK1 dan JAK2. Uji klinis fase II yang membandingkan berbagai dosis baricitinib dengan plasebo selama 16 minggu menemukan baricitinib 4 mg efektif dalam mengurangi 50% EASI pada 61% pasien. Perubahan telah dapat diobservasi sejak minggu ke-4 studi. Namun, penggunaan kortikosteroid topikal sebelum studi mengaburkan efektivitas baricitinib. Selain itu, penelitian lebih lanjut dibutuhkan mengenai efek samping berupa emboli paru, limfoma, dan peningkatan kreatinin fosfokinase akibat penggunaan baricitinib.²⁴

Agonis reseptor aril hidrokarbon

Reseptor aril hidrokarbon (AhR) merupakan reseptor pada kulit yang mengenali benda asing. Peran AhR dalam patogenesis DA belum jelas. Namun, AhR berperan dalam pengaturan ekspresi gen sawar kulit dan sitokin Th2 serta melindungi kulit dari stres oksidatif pada inflamasi. Tapinarof merupakan ligan sintetik yang dibuat menyerupai ligan endogen AhR.²⁵

Peppers, dkk melaporkan krim tapinarof 1% dua kali sehari efektif menurunkan EASI75 pada 60% subjek dibandingkan dengan plasebo yang hanya menurunkan EASI pada 24-25% subjek. Perbaikan parameter klinis diamati sejak minggu ke-12 penggunaannya. Efek sampingnya ringan, berupa nasofaringitis, sakit kepala, dan folikulitis.²⁶

Fototerapi

Fototerapi berbasis sinar ultraviolet (UV) direkomendasikan sebagai terapi lini kedua pada DA derajat ringan-sedang. *Narrow-band UVB* (NB-UVB) mampu menginduksi apoptosis sel T, terutama sel Th1, sedangkan UVA-1 memiliki kemampuan memodulasi sel Langerhans.²⁷ NB-UVB biasanya diindikasikan untuk lesi kronik dan UVA-1 (340–400 nm) untuk eksaserbasi akut pada DA. Dosis dan frekuensi terapi yang digunakan pada masing-masing terapi disesuaikan dengan tipe kulit menurut Fitzpatrick. Penggunaan modalitas lain, yaitu *low level light therapy* dan laser vaskular, belum dapat direkomendasikan pada penatalaksanaan DA.²⁸

Terapi berbasis mikrobiota

Pasien DA mengalami gangguan komposisi mikrobiota pada kulit dan usus, sehingga dikembangkan terapi yang bertujuan mengembalikan keseimbangan mikrobiota. Keseimbangan mikrobiota kulit dan usus dapat dicapai dengan pemberian probiotik. *Lactobacillus*

dan *Bifidobacterium* sempat diteliti dalam berbagai uji klinis, namun suplementasi oral tidak memberikan hasil yang memuaskan. Penggunaan probiotik malah dilaporkan meningkatkan risiko sensitisasi terhadap alergen pada usia dini.^{29,30}

Modifikasi mikrobiota kulit juga diuji coba menggunakan berbagai metode, yaitu penggunaan *lysate*, transplan mikroorganisme, dan eliminasi langsung *S. aureus*. Penggunaan krim yang mengandung *lysate* bakteri non-patogen *Vitreoscilla filiformis* dapat memodulasi produksi peptida antimikrobal dan menurunkan kolonisasi bakteri patogen, khususnya *S. aureus*, setelah penggunaan dua kali per hari selama 29 hari pada lesi DA ringan.³⁰ Transplan mikroba yang dapat menekan populasi *S. aureus* dipikirkan sebagai alternatif terapi pada DA. Penelitian pendahuluan transplan *Roseomonas mucosa* pada lesi DA menunjukkan perbaikan klinis bermakna, berkurangnya frekuensi penggunaan kortikosteroid topikal, dan meningkatnya kolonisasi oleh *Staphylococcus* koagulase negatif pada pasien DA dewasa dan anak.^{15,30} Eliminasi *S. aureus* secara langsung mungkin memiliki manfaat pada DA. Meskipun demikian, penggunaan antibiotik tidak dianjurkan karena dapat memengaruhi pertumbuhan bakteri komensal dan menginduksi resistensi. Staphsekt, sebuah enzim yang direkombinasi menggunakan bakteriofag, telah dikembangkan untuk mengeliminasi berbagai galur *S. aureus* spesifik. Namun, belum ada uji klinis yang mendukung efektivitasnya pada DA.³⁰

KESIMPULAN

Selama bertahun-tahun, pilihan terapi DA terbatas pada kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, dan antihistamin. Terapi konvensional memang bermanfaat pada DA, namun sering mengakibatkan efek samping yang tidak diharapkan karena mekanisme kerjanya yang tidak spesifik. Pemahaman mengenai patogenesis DA telah menghadirkan berbagai inovasi dalam tata laksana DA, sehingga terapi dengan target spesifik telah banyak dikembangkan. Studi yang ada membuktikan terapi baru yang menasar patogenesis efektivitasnya sebanding dengan terapi konvensional dengan efek samping yang minimal. Namun, data mengenai profil keamanan pada penggunaan jangka panjang masih terbatas. Selain itu, efeknya yang dilaporkan bervariasi pada tiap pasien menggarisbawahi pentingnya peran klinisi dalam memilih terapi yang tepat berdasarkan fase dan gejala klinis DA yang dialami pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Martin MJ, Estravis M, Garcia-Sanchez A, Davila I, Isidoro-Garcia M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(4).
- Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14.
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92.
- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37.
- Sugita K, Kabashima K. Tight junctions in the development of asthma, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;107(5):749–762.
- Lee JU, Kim LK, Choi JM. Revisiting the Concept of Targeting NFAT to Control T Cell Immunity and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2747.
- Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(6).
- Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11).
- Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol*. 2019;28(1):3–10.
- Jin SL, Goya S, Nakae S, et al. Phosphodiesterase 4B is essential for T(H)2-cell function and development of airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1252–1259 e1212.
- Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11.
- Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336–349.
- Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):120–128.
- Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):341–359.
- Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):21–31.
- Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1090–1091.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303.
- Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):135–141.
- Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):411–420.
- Megna M, Napolitano M, Patrino C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23.
- Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(3):227–236.
- Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1063–1072.
- Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):395–399.
- Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):913–921 e919.
- Furie M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
- Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):89–98 e83.
- Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015;8:511–520.
- Kemeny L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205–1214.
- Blicharz L, Rudnicka L, Samochocki Z. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):11–17.
- Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4).