



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Vol. 44 No. 3 Tahun 2017

**PERAN HISTOPATOLOGI DAN IMUNOHISTOKIMIA DALAM MENEGAKKAN
DIAGNOSIS DAN MENENTUKAN PROGNOSIS PADA
MIKOSIS FUNGOIDES TIPE HIPOPIGMENTASI:
SEBUAH LAPORAN KASUS PADA ANAK**

PERAN HISTOPATOLOGI DAN IMUNOHISTOKIMIA DALAM MENEGAKKAN DIAGNOSIS DAN MENENTUKAN PROGNOSIS PADA MIKOSIS FUNGOIDES TIPE HIPOPIGMENTASI: SEBUAH LAPORAN KASUS PADA ANAK

Nahla Shihab, Sri Adi Sularsito, Sondang Pandjaitan Sirait,
Riesye Arisyanti*, Siphora Dien, Arini Astarsari Widodo.

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Departemen Patologi Anatomi*
FK Universitas Indonesia/ RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Mikosis fungoides (MF) adalah bentuk limfoma sel-T kulit, terutama ditemukan pada usia di atas dekade kelima. Manifestasi klinis MF sangat bervariasi, tersering adalah berupa makula eritematosa disertai skuama. Kejadian MF pada anak sangat jarang, berkisar 0.01-0.03% per tahun, dengan bentuk tersering bercak hipopigmentasi. MF hipopigmentasi dapat menyerupai berbagai penyakit, dari morbus Hansen hingga hipopigmentasi pasca inflamasi. Sehingga perlu dilakukan upaya diagnostik yang maksimal pada lesi hipopigmentasi yang tidak khas.

Seorang anak perempuan berusia 5 tahun, dengan bercak merah 4 bulan sebelumnya, berawal dari perut meluas ke ekstremitas dan punggung. Bercak merah memudar menjadi putih. Bercak tidak nyeri, tidak gatal, maupun baal. Pada pemeriksaan fisik ditemukan plak eritematosa multipel, sebagian dengan hipopigmentasi di tengahnya. Uji sensibilitas sulit dilakukan. Diagnosis banding awal adalah morbus Hansen, eritema annulare sentrifugum dan granuloma anulare. Pemeriksaan histopatologi dari lesi hipopigmentasi menunjukkan sel atipik disertai epidermotrofisme. Pemeriksaan imunohistokimia memperlihatkan CD20-, CD3+, CD4+, CD8+, dan CD56+. Pemeriksaan hibridisasi in-situ EBER menunjukkan hasil negatif. Pasien kemudian didiagnosis sebagai MF tipe hipopigmentasi.

MF tipe hipopigmentasi merupakan varian atipikal yang lebih banyak terjadi pada usia muda dengan prognosis lebih baik. Pemeriksaan EBER positif menandakan adanya keterlibatan organ dalam dan buruknya prognosis. Histopatologi, imunohistokimia, dan hibridisasi in-situ EBER perlu untuk menegakkan diagnosis dan menentukan prognosis MF tipe hipopigmentasi.

Kata kunci: mikosis fungoides, anak, imunohistokimia, EBER

THE ROLE OF HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR MAKING DIAGNOSIS AND DETERMINING PROGNOSIS IN HYPOPIGMENTED MYCOSES FUNGOIDES: A CASE REPORT IN CHILDREN

ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphomas, especially found in individuals over the age of 50. The clinical manifestations of MF shows great variation, but erythematous patch with scale is the most common presentation. The incidence of childhood MF is low, only about 0.01-0.03% per year, with hypopigmented patch as the most frequent manifestation. Hypopigmented MF can mimic several skin disorders, from leprosy to post inflammatory hypopigmentation. Therefore it is important to make maximum diagnostic efforts in hypopigmented lesions that are not typical.

A 5-year-old girl with red patches since 4 months before, that had started from the abdomen and spreading towards her back and extremities. The red patches slowly faded and turned white. The patches were not painful, itchy, nor numb. On physical examination we found multiple erythematous plaques, some with hypopigmentation in the center. Sensibility test was difficult to performed. Our first differential diagnoses were leprosy, erythema annulare centrifugum, and granuloma annulare. Histopathological examination of the hypopigmented patch showed atypical cells with epidermotrophism/Immunohistochemical examination showed CD20-, CD3+, CD4+, CD8+, and CD56+. In-situ hybridization examination of EBER showed negative results. The patient is then diagnosed as hypopigmented MF.

Hypopigmented MF is variant of atypical MF that is commonly seen in young age and is known to have a better prognosis. Positivity of EBER indicates involvement of internal organs and serves as a marker of poor prognosis. Histopathology, immunohistochemistry and in-situ hybridization EBER are needed for making diagnosis and estimate the prognosis of hypopigmented MF.

Keywords: mycosis fungoides, child, immunohistochemistry, EBER

PENDAHULUAN

Mikosis fungoides (MF) adalah limfoma sel-T kulit yang paling sering ditemukan, terutama pada usia dewasa dan lanjut.¹⁻⁵ Pada anak dan remaja kejadian MF cenderung jarang dan seringkali muncul dengan gejala klinis atipikal yang menyerupai kelainan kulit jinak.⁶ Insidens MF hanya 0.29 kasus per 100.000 per tahun, dengan insidens pada anak yang diperkirakan hanya berkisar 0.01-0.03% per tahun.^{1,6} Diagnosis MF pada anak-anak seringkali terlambat, karena dapat menunjukkan gejala klinis dan histopatologis yang menyerupai kelainan kulit jinak, misalnya eksim, vitiligo, pitiriasis alba atau pitiriasis likenoides.^{6,7} Gejala klinis yang tidak khas serta keengganan dokter untuk melakukan biopsi pada anak merupakan penyebab seringnya keterlambatan diagnosis.⁶

Spektrum klinis MF menunjukkan variasi besar dan menyerupai berbagai dermatosis. Bercak eritematosa dengan skuama merupakan varian MF yang paling sering ditemukan pada anak.^{2,5} MF tipe hipopigmentasi merupakan varian MF yang sangat jarang, namun lebih sering ditemukan pada anak dan remaja dibandingkan dengan dewasa.^{2-4,7} Keterlibatan kelenjar getah bening dan organ dalam, jarang terjadi pada anak.²

Diagnosis MF pada anak cukup sulit karena gambaran klinikopatologi MF dan penyakit inflamasi lain pada anak sering saling menyerupai.^{1,3,5} Meningkatnya ketersediaan *marker* imunohistokimiawi dan teknik molekular dalam uji diagnostik saat ini dapat banyak membantu penegakan diagnosis MF dan keakuratan karakteristik sel neoplastik.^{1,6}

Kasus ini dilaporkan karena kejadiannya jarang dan kesulitan penegakan diagnosis pasti. Penegakan diagnosis pada stadium awal, pemilihan terapi yang efektif dan evaluasi berkala dapat memberikan prognosis yang baik untuk mikosis fungoides tipe hipopigmentasi pada anak.⁸

LAPORAN KASUS

Seorang anak perempuan, berusia 5 tahun, datang dengan keluhan bercak merah sejak 4 bulan berobat ke RS Cipto Mangunkusumo (RSCM). Bercak merah pertama kali muncul pada perut, kemudian meluas ke ekstremitas dan punggung. Beberapa bercak merah memudar dan menjadi putih. Bercak tidak dirasa nyeri ataupun gatal. Pada pemeriksaan fisik ditemukan plak eritematosa multipel, sebagian dengan hipopigmentasi di tengahnya. Uji sensitivitas sulit dilakukan, tidak terdapat pembesaran saraf tepi dan tidak terdapat pembesaran kelenjar getah bening. Pasien sudah sempat berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin, diberi obat salap racikan namun tidak ada perbaikan. Bercak merah dan bercak putih semakin banyak, beberapa bercak lama meluas. Pasien kemudian

dibawa ke RSCM untuk pemeriksaan dan tata laksana lanjutan. Diagnosis banding awal adalah morbus Hansen, eritema anulare sentrifugum dan granuloma anulare. Pemeriksaan biopsi plong dilakukan pada lesi hipopigmentasi. Hasil pemeriksaan histopatologik menunjukkan sel atipik disertai epidermotrofisme, kemungkinan MF. Pemeriksaan lanjutan imunohistokimiawi memperlihatkan CD20-, CD3+, CD4+, CD8+, dan CD56+. Hasil tersebut belum dapat menyingkirkan lesi limfoproliferatif sel-T ataupun sel natural killer (NK)/T, sehingga dilanjutkan dengan pemeriksaan hibridisasi *in-situ* EBER, yang menunjukkan hasil negatif. Pasien kemudian dirujuk ke bagian Hematologi dan Onkologi Anak, dilakukan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium *imunofenotyping* leukemia. Hasil *fenotyping* tidak ditemukan sel blast (CD34 positif) dari populasi sel hematopoietik (CD45 positif), tidak ditemukan populasi sel dominan. Gambaran *imunofenotyping* tersebut tidak menunjukkan adanya leukemia akut. Dari seluruh hasil pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien kemudian didiagnosis sebagai mikosis fungoides tipe hipopigmentasi. Pasien dianjurkan fototerapi NB-UVB 2-3 kali per minggu.

DISKUSI

Mikosis fungoides adalah salah satu limfoma kulit primer yang paling umum ditemukan.^{7,8} MF tipe hipopigmentasi adalah varian MF yang atipikal, unik, dan jarang, ditandai oleh bercak hipopigmentasi yang seringkali disertai bercak hingga plak eritematosa pada ras Asia dan individu berkulit gelap.^{5,7} MF tipe hipopigmentasi lebih sering ditemukan pada anak dan remaja dibandingkan dengan dewasa.^{2-4,7} Secara khusus lesi hipopigmentasi terjadi pada 45-64% MF pada anak.⁶

Eksresi kulit pada MF terdiri atas 4 pola dasar: stadium bercak dengan gambaran eksematosa, stadium plak, stadium tumor, dan stadium eritroderma. Progresivitas menjadi lesi tumor biasanya terjadi dalam beberapa tahun setelah awitan penyakit. MF sering disebut sebagai *the great imitator*. Diagnosis MF seringkali sulit ditegakkan karena manifestasi klinisnya yang sangat bervariasi, dengan warna bercak dari mulai merah, ungu, coklat, hingga hipopigmentasi.^{7,8} Secara klinis MF tipe hipopigmentasi menyerupai penyakit kulit lainnya, misalnya vitiligo, pitiriasis versikolor, pitiriasis alba, atau hipopigmentasi pasca inflamasi.⁷ MF tipe hipopigmentasi seringkali muncul sebagai makula kecil hingga bercak besar pada batang tubuh atau ekstremitas yang tersebar luas.²

Mekanisme hipopigmentasi pada varian MF masih belum jelas. Salah satu hipotesis yang berkembang adalah adanya sel limfosit atipikal yang menginfiltrasi epidermis dan menyebabkan degenerasi melanosit serta

melanogenesis abnormal sebagai akibat dari kerusakan sel. Teori lain mengemukakan kemungkinan hilangnya pigmen akibat defek pada transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit.⁵

Gambaran histopatologik merupakan salah satu pemeriksaan terpenting untuk menunjang diagnosis MF, namun biasanya lebih jelas pada stadium plak atau tumor. Gambaran histopatologik pada MF stadium awal, yang sering kali ditemukan pada anak, sangat mirip dengan penyakit inflamasi kulit lainnya. Gambaran histopatologik dapat menunjukkan gambaran yang biasa ditemukan pada penyakit peradangan kulit dengan infiltrasi sel radang superfisial perivaskular merupakan gambaran tersering, yang tidak spesifik untuk penyakit tersebut. Mikroabses Pautrier, epidermotropisme limfosit disertai dengan spongiosis yang sangat ringan atau bahkan tidak ada, limfosit yang tersusun linear pada lapisan basal, serta limfosit dengan ukuran yang lebih besar dan dengan inti sel melekuk merupakan temuan spesifik pada MF.¹

Pada kasus ini gambaran histopatologik menyerupai morbus Hansen, yaitu ditemukannya kumpulan sel radang campuran yang terdiri atas limfosit, histiosit dan sel plasma pada dermis, sekitar pembuluh darah dan sekitar saraf. Pada epidermis tampak akantosis ringan, ekstrasvasi sel darah merah dan adanya eksosistosis limfosit atipik tanpa adanya spongiosis. Sel limfosit atipik tersebut juga ditemukan di sekitar adneksa. Adanya gambaran sel atipik tersebut meningkatkan kecurigaan ke arah mikosis fungoides, sehingga diputuskan untuk dilakukan pemeriksaan imunohistokimiawi. Data hasil imunohistokimiawi menunjukkan CD20 negatif pada sebagian besar sel, CD3 positif pada sebagian besar sel, CD5, CD4, CD8, CD56, CD30, perforin, granzim positif pada sebagian sel.

Meningkatnya ketersediaan *marker* imunohistokimiawi dan teknik molekular dalam uji diagnostik saat ini meningkatkan keakuratan karakteristik sel neoplastik.⁶ Pemeriksaan imunohistokimiawi dapat membedakan MF dari proses inflamasi maupun infiltrasi reaktif limfosit di kulit. Sel T matur memiliki petanda CD2, CD3, CD5, dan CD7. Tidak adanya salah satu *marker* tersebut menunjukkan sel imatur dan merupakan petanda untuk suatu keganasan. MF biasanya mengekspresikan CD2, CD3, CD4, dan CD5, serta tidak menunjukkan ekspresi CD7 dan CD8; beberapa subtype MF dapat mengekspresikan CD8. Ekspresi CD30 dapat ditemukan pada 40-50% MF.^{9,10}

Antigen CD20 diekspresikan pada seluruh permukaan limfosit B matur, namun tidak dapat ditemukan pada sel plasma. CD20 dianggap sebagai petanda perkembangan turunan sel B dan merupakan marker terbaik untuk limfoma sel B.¹¹ Pada pasien ini petanda CD20 negatif pada sebagian besar sel, menunjukkan limfosit dominan bukan

merupakan turunan limfosit B. CD3 yang positif memastikan dominasi sel merupakan turunan limfosit T. CD5 juga berperan sebagai petanda limfosit sel T, walaupun tidak lebih sensitif dari CD3.⁹ Petanda yang lebih sensitif dan spesifik untuk diagnosis MF adalah CD7, yaitu molekul glikoprotein yang diekspresikan oleh mayoritas sel T. CD7 diekspresikan pada sekitar 90% sel-T CD4+ dan sering kali tidak ditemukan pada sel T ganas. Oleh karena itu CD7 dapat sangat berguna dalam evaluasi asal infiltrat limfosit di dermis.¹² Namun pada kasus ini, ekspresi CD7 tidak diperiksa karena tidak tersedianya *marker* tersebut pada rumah sakit kami.

CD4 merupakan penanda sel T *helper*, sedangkan CD8 merupakan penanda sel T sitotoksik. Infiltrat sel radang pada epidermis MF tipe hipopigmentasi terutama didominasi oleh limfosit CD8-positif serta CD4-positif.^{5,6} Granzim dan perforin merupakan protein sitotoksik yang secara spesifik diekspresikan oleh sel T CD8-positif dan sel *natural killer* (NK).¹³ CD30 yang positif pada sel tumor tidak umum ditemukan pada MF, namun ekspresi CD30 dapat terjadi pada MF yang bertransformasi menjadi limfoma.¹⁴ Transformasi dikaitkan dengan ekspresi CD30 pada kurang lebih 40% kasus.¹⁵ Wu dkk. tahun 2010 melaporkan CD30+ dapat pula menggambarkan aktivasi sel limfosit, tanpa adanya transformasi MF menjadi limfoma;¹⁴ Sedangkan CD56 dapat pula ditemukan positif pada limfoma sel NK/T. Pada kasus ini CD30 dan CD56 yang positif memberikan kemungkinan diagnosis limfoma, oleh karena itu pada pasien ini dilakukan pemeriksaan tambahan hibridisasi insitu EBER untuk melihat keterlibatan virus Epstein-Barr positif pada infiltrat limfosit sitotoksik atipikal. Hasil pemeriksaan EBER yang positif menunjang diagnosis limfoma sel NK/T, yang dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk serta respons terapi yang buruk. Berti dkk. tahun 2016 melaporkan *survival rate* 5 tahun pada limfoma sel NK/T berkisar antara 37,9%-45,3%.¹⁶

Dengan didapatkannya hasil EBER yang negatif, serta pemeriksaan imunofenotiping leukemia yang negatif, pasien didiagnosis sebagai mikosis fungoides tipe hipopigmentasi tanpa adanya keterlibatan sistemik.

Pendekatan terapi MF pada anak sama dengan terapi pada dewasa.^{2,7,8} Modalitas terapi untuk MF tipe hipopigmentasi adalah kortikosteroid topikal yang dapat dikombinasi dengan fototerapi NBUVB atau psoralen dan UVA.^{7,8} Kortikosteroid topikal potensi kuat dapat mencapai respons pada 94% pasien.⁸ Hingga saat ini belum ada protokol terapi untuk MF pada anak, namun fototerapi merupakan pilihan efektif untuk terapi MF tipe hipopigmentasi.⁸ NBUVB secara umum dianggap lebih efektif karena mampu meningkatkan efek supresif terhadap respons imunitas sistemik, dan dianggap kurang karsinogenik serta memiliki efek samping yang

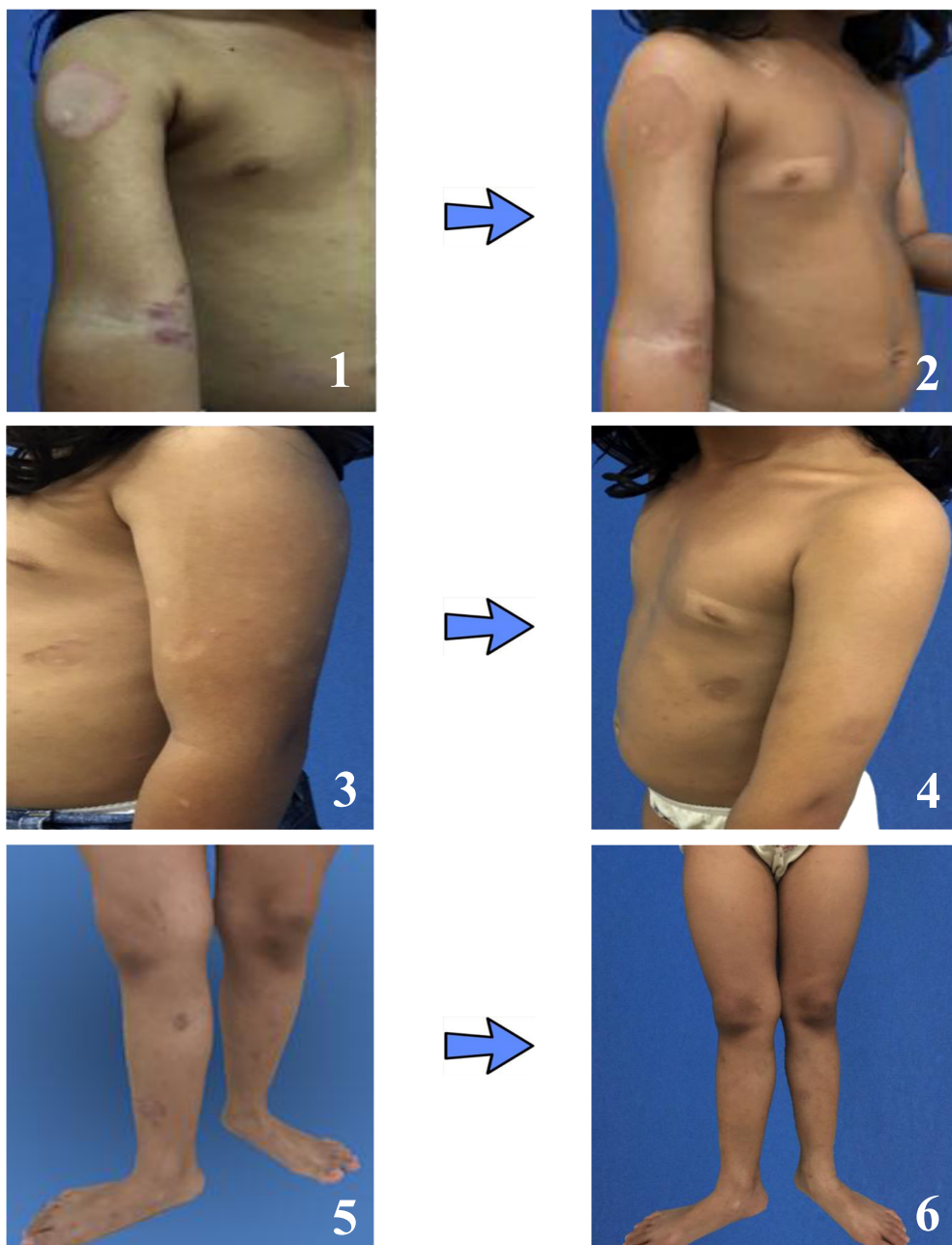
relatif lebih sedikit dibandingkan dengan PUVA.^{2,7,8} Saat ini pasien sedang menjalani terapi kombinasi kortikosteroid topikal mometason furoat 0.1% dengan fototerapi NBUVB 2 kali per minggu. Setelah 20 kali fototerapi sudah terlihat perbaikan klinis yang bermakna pada lesi kulit pasien.

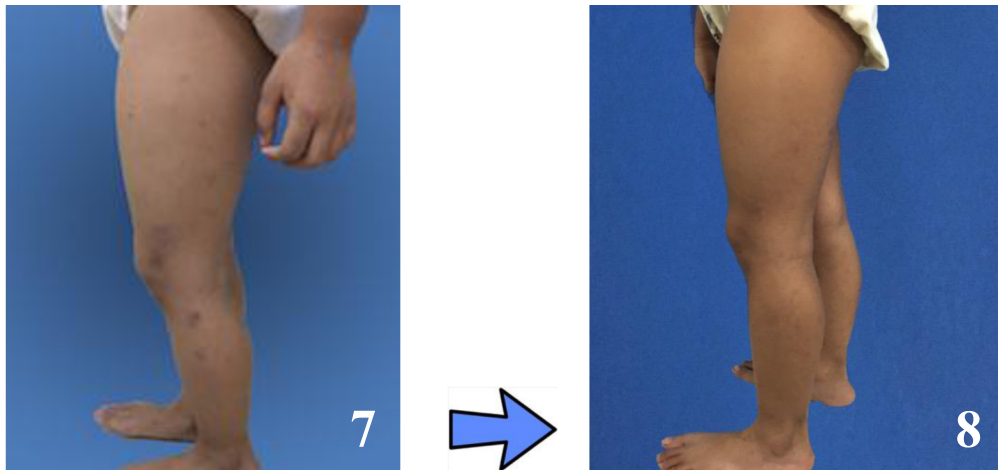
SIMPULAN

Mikosis fungoides tipe hipopigmentasi merupakan varian MF atipikal yang lebih banyak terjadi pada usia muda. MF pada anak memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan dewasa, dengan *survival rate* 95%

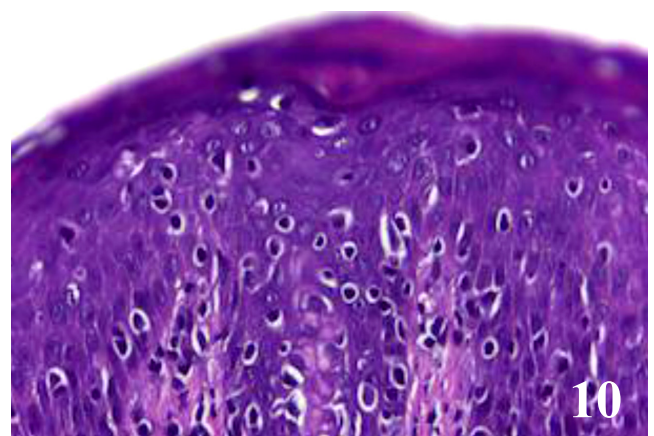
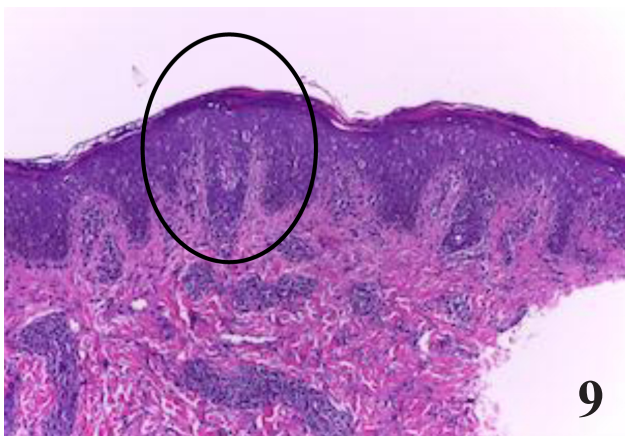
pada tahun ke-5 dan 93% pada tahun ke-10.⁶ Keterlambatan diagnosis dapat menyebabkan progresivitas ke stadium tumor, yang secara negatif akan memengaruhi prognosis. Pemastian diagnosis memerlukan pemeriksaan lanjutan hibridisasi *in-situ* EBER untuk menyingkirkan limfoma sel NK/T. Pemeriksaan EBER positif menandakan adanya keterlibatan organ dalam dan buruknya prognosis.

Oleh karenanya, pasien anak dengan lesi yang mencurigakan ke arah MF, penting dilakukan pemeriksaan histopatologi hingga imunohistokimia untuk menegak-

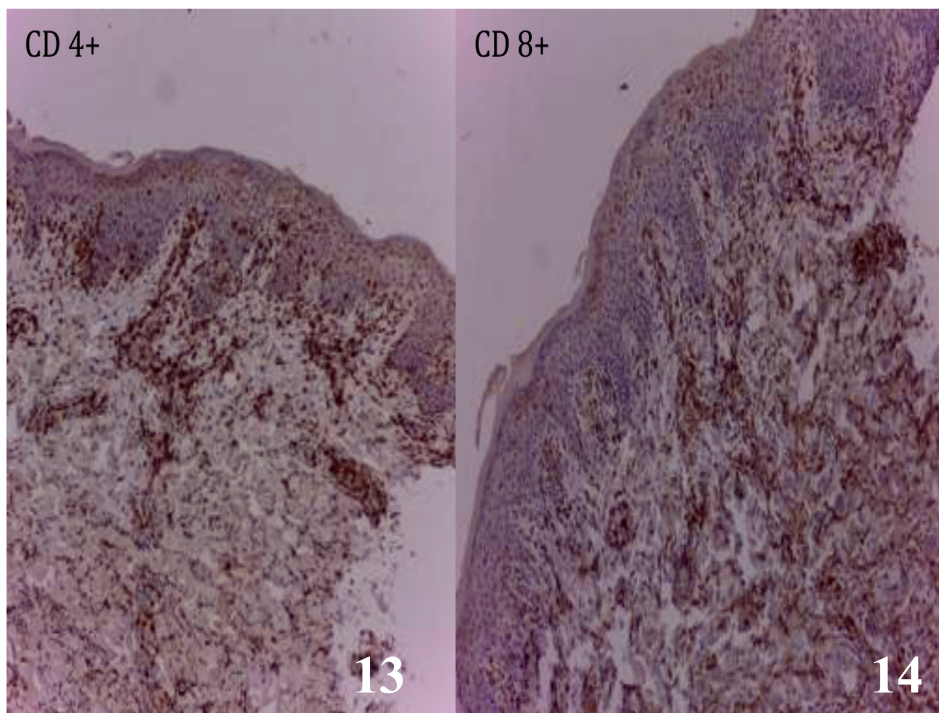
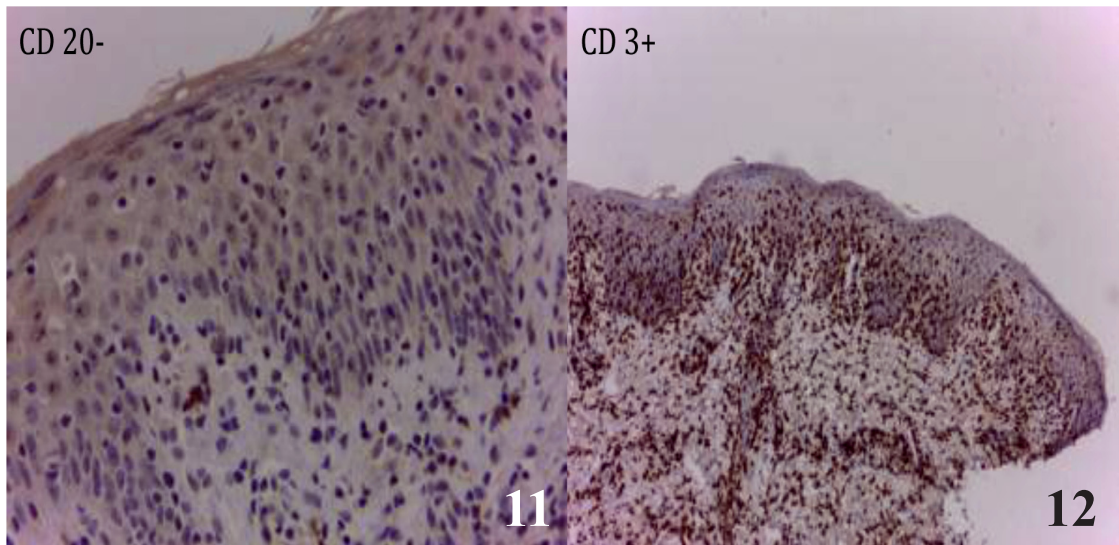


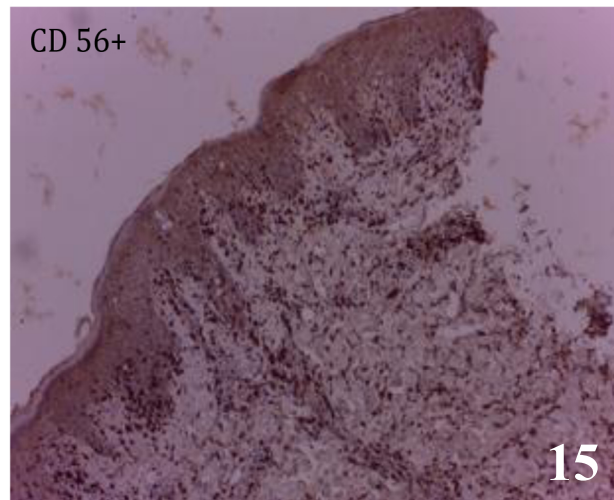


Gambar 1-8 (sisi kiri sebelum terapi, sisi kanan sesudah terapi)
Mikosis fungoides tipe hipopigmentasi. Regio generalisata makula-plak eritematosa-hipopigmentasi multipel lentikular-plakat diskret beberapa dengan skuama di atasnya. Setelah 20 kali fototerapi NB-UVB terdapat perbaikan klinis yaitu lesi plak menipis dan warna memudar.

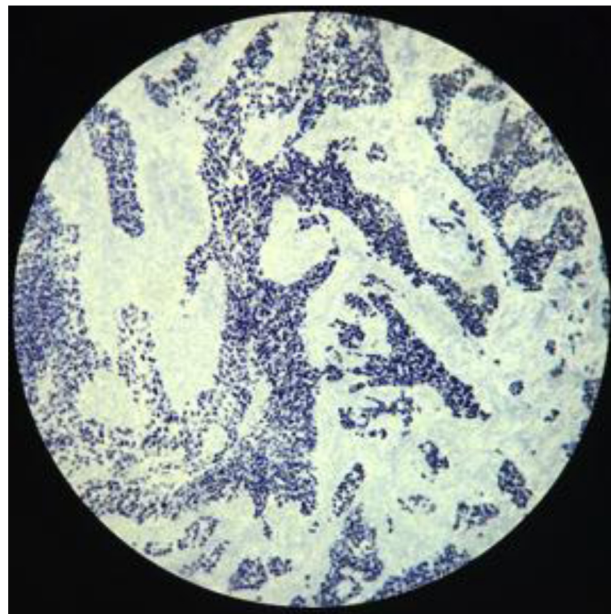


Gambar 9-10. Histopatologi mikosis fungoides. Tampak sel-sel limfosit atipik dengan epidermotrofisme. (HE, 400x)





Gambar 11-15. Imunohistokimia CD20⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, dan CD56⁺. Tampak pada gambar pewarnaan yang lebih dominan coklat di sitoplasma sel pada marker yang positif.



Gambar 16. Pemeriksaan hibridisasi in-situ EBER menunjukkan gambaran sel atipikal tidak terwarnai marker, sehingga disimpulkan hasil negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kim ST, Sim HJ, Jeon YS, Lee JW, Roh HJ. Clinicopathological features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol*. 2009;36:392-402
2. Yazganoglu KD, Topkarcı Z, Buyukbabani N, Baykal C. Childhood mycosis fungoides: A report of 20 cases from Turkey. *JEADV*. 2013;27:295-300
3. Laws PM, Shear NH, Pope E. Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):459-64.
4. Alsuwaidan SM. Childhood mycosis fungoides: New observations from the Middle East. *J Saudi Society Dermatol Surg*. 2012;16:5-8.
5. Nazareth F, Quaresma MV, Bernades F, Castro CGC, Nahn EP, Nery JA, Rochael MC, dkk. Hypopigmented mycosis fungoides in a 7-year-old boy. *J Cosm Dermatol Sci App*. 2012;2:64-7
6. Poppe H, Kerstan A, Bockers M, Goebeler M, Geissinger E, Rosenwald A, dkk. Childhood mycosis fungoides with a CD8+ CD56+ cytotoxic immunophenotype. *J Cutan Pathol*. 2015;42:258-64.
7. Gameiro A, Gouveia M, Tellechea O, Moreno A. Childhood hypopigmented mycosis fungoides: A commonly delayed diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2014:1-4.
8. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur S, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: A case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1117-26.
9. Hoppe RT, Kim YH. "Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mycosis fungoides." *UpToDate*. Wolster Kluwer, 17 Dec. 2015. Web. 15 May. 2016. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mycosis-fungoides>
10. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittake SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003;17:1277-1311.
11. Chu PG, Loera S, Huang Q, Weiss LM. Lineage determination of CD20-B-Cell neoplasms: An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*. 2006;124(4):534-44.
12. Cotta AC, Cintra ML, de Souza EM, Chagas CA, Magna LA, Fleury RN, dkk. Diagnosis of mycosis fungoides: A comparative immunohistochemical study of T-cell markers using a novel anti-CD7 antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006;14:291-5.
13. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological, and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):817-30.
14. Wu H, Telang G, Lessin S, Vonderheid EC. Mycosis fungoides with CD30-Positive cells in the epidermis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(3):212-6.
15. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in non-transformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1860-8.
16. Berti E, Recalcati S, Girgenti V, Fanoni D, Venegoni L, Vezzoli P. Cutaneous extranodal NK/T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 5 patients with array-based comparative genomic hybridization. *Blood*. 2010;116(2):165-70.