Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic | JDVA
http://jdva.ub.ac.id

TINJAUAN LITERATUR

GAMBARAN KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PITIRIASIS LIKENOIDES

Anandita Faradila[1], Diah Prabawati Retnani[2], Anggun Putri Yuniaswan[3]
[1&3]Departemen Dermatovenereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya
[2]Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

Abstrak

Pitiriasis likenoides (PL) adalah penyakit kulit yang muncul dalam tiga bentuk berbeda, yaitu *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA), *pityriasis lichenoides chronica* (PLC) dan *febrile ulceronecrotic Mucha–Habermann disease* (FUMHD). Penyakit PL jarang terdengar karena prevalensinya rendah dan sulit didiagnosis. Pitiriasis likenoides ditandai dengan erupsi kulit berupa papul-papul kecil kemerahan yang berkembang menjadi lesi polimorfik dalam berbagai bentuk remisi dan periode dan kemungkinan berlanjut menjadi skar hiper/hipopigmentasi dan *varicella-like scars*. Diagnosa pada kondisi ini terutama berdasarkan pemeriksaan klinis, namun beberapa menunjukan penampakan klinis yang berbeda sehingga sulit untuk penegakkan diagnosis dan seringkali memerlukan analisis secara histologi. PL memiliki gambaran histopatologi yang bervariasi. Pada semua kasus PL didapatkan *interface dermatitis* dengan infiltrat yang lebih padat dan rapat pada lesi akut. Infiltrat terutama terdiri dari limfosit dengan campuran neutrofil dan histiosit. Gambaran histopatologi ini menyerupai beberapa penyakit kulit lain. Dalam tinjauan literatur ini akan dibahas beberapa penyakit lain yang memiliki gambaran klinis maupun histopatologi yang menyerupai PL agar dapat menghindari kesalahan diagnosis.

Kata Kunci: FUMHD, *Interface dermatitis*, Pitiriasis likenoides, PLEVA, PLC.

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES PITYRIASIS LICHENOIDES

Abstract

Pityriasis lichenoides (PL) is a skin disease that appears in three different forms such as pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), pityriasis lichenoides chronica (PLC) and febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD). PL is rarely heard because its prevalence is low and difficult to diagnose. Pityriasis lichenoides is characterized by skin eruption of small reddish papules that develop into polymorphic lesions in various forms of remission and periods and may continue to be hyper/ hypopigmented and varicella-like scars. The diagnosis of this condition is mainly based on clinical examination, but some show different clinical appearance making it difficult to establish the diagnosis and often require histological analysis. PL has varied histopathological features. PL shows dermatitis interface with denser infiltrate in acute lesions. The infiltrates consist mainly of lymphocytes with neutrophils and histiocytes. This histopathological of PL resembles several other skin diseases. In this literature review, several other diseases which have clinical and histopathological features that resemble PL will be reviewed in order to avoid misdiagnosis

Pendahuluan

Pitiriasis likenoides (PL) adalah suatu penyakit langka dengan penyebab pasti yang tidak diketahui dan sering muncul pada masa kanak-kanak. Meskipun penyakit ini memiliki berbagai macam gambaran klinis maupun histopatologis, namun banyak yang menganggap kondisi ini mengarah pada suatu spektrum penyakit. *Pityriasis* berarti ruam bersisik, sedangkan *Lichenoides* berarti gambaran seperti kerak kulit pohon. Pitiriasis likenoides memiliki dua varian. Varian akut disebut *Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta* (PLEVA), sedangkan varian kronis disebut *Pityriasis Lichenoides Chronica* (PLC). *Febrile Ulceronecrotic Mucha–Habermann Disease* (FUMHD) merupakan bentuk dari PLEVA yang berpotensi mengancam nyawa dan ditandai dengan onset yang akut serta perkembangan yang cepat dari lesi kulit berupa ulseronekrotik disertai dengan demam dan keluhan sistemik lainnya.[1,2]

Pitiriasis likenoides ditandai oleh munculnya erupsi kulit polimorfik bersifat akut-subakut berupa makula eritema yang dapat berkembang menjadi papula non hemoragik atau papula hemoragik berulang yang dapat bertahan selama berbulan-bulan bahkan hingga bertahun-tahun, dan akhirnya mengalami resolusi spontan pada sebagian besar pasien. Sebagian lesi yang tidak mengalami resolusi spontan akan bekembang menjadi lesi nekrosis dan hemoragik.[3] Penyebab PL sendiri masih belum jelas. Namun secara garis besar beberapa literatur mengelompokkannya menjadi 3 hipotesis utama, yaitu respon inflamasi yang diinduksi sistem imun sel T, respon inflamasi yang disebabkan oleh reaksi obat dan mikroorganisme, dan vaskulitis yang dimediasi sistem imun hipersensitivitas. Gambaran histopatologi PL baik varian akut dan kronik tergolong pada kelompok lesi kulit dengan reaksi *likenoid-pattern* dimana pada semua varian didapatkan gambaran *interface dermatitis*.[3,4]

Gambaran klinis maupun histopatologi yang menyerupai Pitiriasis likenoides baik itu PLC ataupun PLEVA terdapat pada beberapa penyakit lain. Manifestasi yang tumpang tindih ini rentan mengakibatkan kesalahan diagnosis. Berdasarkan pertimbangan di atas, maka karya ilmiah ini dibuat agar dapat menegakkan diagnosis PL berdasarkan pemeriksaan klinis dan histopatologis.

Epidemiologi

Pitiriasis likenoides dapat muncul di masa kanak-kanak dan orang dewasa dimana 20% kasus terjadi pada populasi pediatri. Varian kronik 3-6 kali lebih sering ditemukan dibandingkan varian akut dan pada pria lebih sering dijumpai dengan ratio sekitar 1,5-3 kali dibandingkan pada wanita tanpa adanya kecenderungan terhadap suatu ras tertentu.[1–3]

Prevalensi keseluruhan dari penyakit ini tidak jelas mengingat banyak kasus yang tidak dilaporkan. PL biasanya muncul pada anak-anak dengan rentang umur antara 2 dan 13 tahun dan paling banyak pada kelompok balita dan usia sekolah. Tinjauan terbaru dari sebuah literatur menemukan onset rata-rata usia 6,5 tahun. Meskipun begitu, ada laporan mengenai PLEVA pada wanita hamil.[1]

Etiopatogenesis

Etiologi Pitiriasis likenoides masih belum diketahui secara pasti. Sedikitnya satu kasus berhubungan dengan terapi hormonal (estrogen-progesteron) berulang dan kemoterapi kanker. Beberapa kasus berhubungan dengan infeksi *Toxoplasma gondii*, *Epstein Barr virus* (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Parvovirus* B19, dan *Human Immunodeciency Virus* (HIV). Masih belum dapat dipastikan apakah faktor-faktor ini berhubungan dengan PL, namun pada kasus dengan infeksi *Toxoplasma,* jika infeksinya diobati, lesi kulit juga ikut menghilang. Ada tiga teori penyebab PL, namun belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Teori pertama yaitu reaksi inflamasi yang dipicu oleh mikroorganisme seperti *Toxoplasma*, HIV, CMV, EBV, *Parvovirus*, *S. aureus*, dan *Group A-hemolytic streptococcus.* Teori selanjutnya yaitu PL merupakan suatu bentuk reaksi hipersensitivitas berupa vaskulitis yang dimediasi oleh kompleks imun, dan teori ketiga yaitu PL adalah suatu gangguan jinak dari sel T Limfoproliferatif. Beberapa peneliti menyatakan bahwa PL dihubungkan dengan berbagai kelainan sel T limfoproliferatif berdasarkan

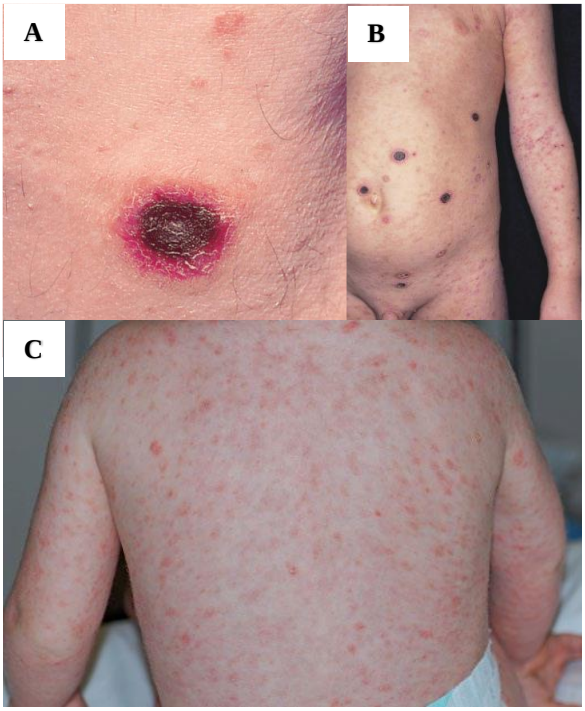
temuan infiltrat serupa serta adanya kaitan PL dengan gangguan kulit limfoproliferatif lain seperti *lymphomatoid papulosis* and *cutaneous T-cell lymphoma (*CTCL). Timbulnya PL juga disebutkan muncul pasca pajanan suatu terapi seperti asetaminofen, pemberian IVIG subkutan, obat-obatan antibiotik, radiokontras dan tegafur.

Berdasarkan studi imunohistologis, didapatkan reduksi atau penurunan CD1a+ *antigen-presenting dendritic* (sel Langerhans) yang berada di tengah lapisan epidermis pada lesi *Pityriasis Lichenoides*. Di keratinosit dan sel endotelial terdapat HLA-DR+ yang diaktivasi oleh sitokin sel T. Sel T CD8+ mendominasi pada PLEVA, sedangkan pada PLC dapat didominasi oleh CD8+ atau CD4+. Banyak sel T mengekspresikan protein memori (CD45RO) dan protein sitolitik (TIA-1 dan *Granzyme* B). Terdapat deposit Ig (*Immunoglobulin*) M, C3, dan fibrin; baik di pembuluh darah, di sekitar pembuluh darah, maupun di sepanjang *dermoepidermal junction*, menandakan keterlibatan proses imun.[1]

Manifestasi Klinis

Lesi kulit pada PL dapat bersifat asimptomatis meskipun bisa juga disertai rasa gatal dan/atau rasa panas. Gambaran lesi kulit PLEVA berupa papula eritema yang berkembang menjadi vesikula, *pustulae*, serta dapat terjadi erosi spontan atau membaik dalam waktu berminggu-minggu. PLC memiliki gambaran klinis berupa beberapa papul eritematosa dengan skuama yang dapat mengalami regresi spontan dalam waktu minggu hingga berbulan-bulan. Ada varian dengan papulonodul, purpura, disertai ulkus pada bagian tengahnya, yang dikenal dengan nama PLUH (*Pityriasis Lichenoides with Ulceronecrosis and Hyperthermia*) atau FUMHD (Gambar 1).[1,4]

Lesi kulit PL cenderung terkonsentrasi di daerah badan dan ekstremitas bagian proksimal, meskipun demikian seluruh tubuh juga bisa terkena termasuk mukosa. Lesi yang telah sembuh akan meninggalkan hipopigmentasi atau hiperpigmentasi pasca-inflamasi. Jika lesi berlanjut menjadi kronik dapat meninggalkan jaringan parut berbentuk *smallpox-like* atau varioliform. Lesi pada PL dapat timbul bersamaan. Dalam satu waktu dapat ditemukan beberapa tipe lesi kulit sehingga dapat dikatakan bahwa efloresensi penyakit ini bersifat polimorfik.[1]



Gambar 1. Gambaran Klinis. A. *Pityriasis Lichenoides with Ulceronecrosis and Hyperthermia* (PLUH); Perubahan lesi berukuran besar berupa lesi nekrosis kehitaman dengan halo eritema pada pasien yang sebelumnya didiagnosis dengan PLEVA. **B.** PLEVA; lesi berupa papul eritematosa tertutup krusta hemoragik dan sebagian mengalami nekrosis.**C.***Pityriasis Lichenoides Chronica* (PLC); makula dan papula multipel berwarna merah muda, bentuk bulat, tertutup skuama yang melekat pada badan dan ekstremitas pasien balita.[2]

Penegakan Diagnosis

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada PL biasanya menunjukkan hasil yang normal, meskipun nilai sedimen eritrosit dan *C-reactive protein* bisa saja meningkat pada episode akut.[2] Pemeriksaan tes darah pada PL seringkali tidak spesifik namun bisa saja terjadi leukositosis dan penurunan rasio CD4/CD8.[4]

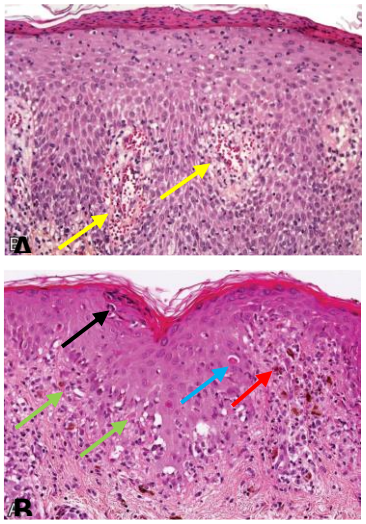
Pemeriksaan Histopatologi

Sebagaimana gambaran morfologi lesi secara klinis, PL juga memiliki gambaran histopatologi yang bervariasi baik pada varian lesi akut, kronik dan intermediat. Pada semua kasus PL terdapat *interface dermatitis* dengan infiltrat yang lebih padat dan rapat pada varian lesi akut. Infiltrat terutama terdiri dari limfosit diikuti neutrofil dan histiosit. Terdapat parakeratosis, eksositosis dan ekstravasasi eritrosit. Pada kerusakan epidermal dapat terjadi edema interselular dan ekstraseluler pada kasus ringan hingga terjadinya keratinosit yang mati (nekrosis) luas, kemudian terbentuk vesikel, pustula, dan nodula. Varian akut dapat menunjukkan vaskulitis limfosit dengan degenerasi dinding pembuluh darah (Gambar 2 dan 3).[2]

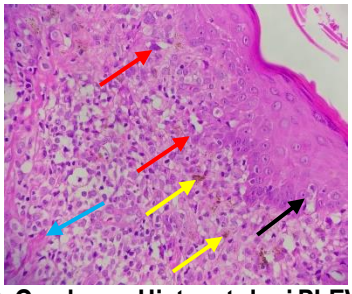
Diagnosis Banding Pitiriasis Likenoides berdasarkan Histopatologi

Eritema Multiforme

Eritema multiforme (EM) adalah sindrom mukokutaneus akut yang digambarkan dengan pola gejala klinis yang khas dan histopatologi yang secara konsisten menggambarkan penyakit ini. Gambaran histopatologi pada lesi awal EM menunjukkan gambaran menyerupai PL seperti akumulasi limfosit pada tautan dermal-epidermal dengan eksositosis ke dalam epidermis, nekrosis sel satelit, sedikit spongiosis, degenerasi vakuolar dari lapisan sel basal, dan pembentukan celah subepidermal dan *focal junctional*, namun akantolisis bukan salah satu gambaran dari penyakit EM. Pada papila dermis bisa saja mengalami edema, tetapi lebih dominan adanya sel infiltrat mononuclear terutama pada lesi yang lebih lama. Terdapat dilatasi pembuluh darah dengan pembengkakan sel-sel endotel serta dapat terjadi ektravasasi eritrosit dan eosinofil. Pada lesi yang lebih lanjut, dapat terjadi pembentukan bula subepidermal, namun nekrosis yang melibatkan seluruh epidermis jarang terjadi.[5]



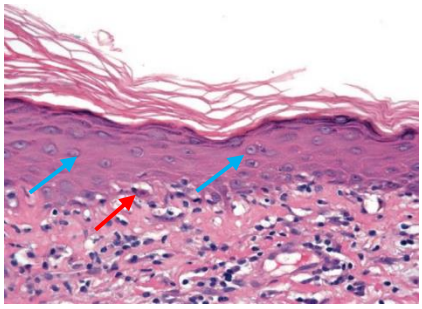
Gambar 2. Gambaran Histopatologi Pitiriasis Likenoides: Perubahan lapisan superfisial. A. *Interface dermatitis* (→)*;* sel-sel keratinosit nekrosis yang tersebar di epidermis (*Civatte bodies*) (→), eksositosis limfosit, perubahan vakuola pada lapisan basal epidermis (→), inkontinensia pigmentosa (→), dan infiltrat limfosit perivaskular di dalam dermis. **B.** parakeratosis, eksositosis limfosit, *slight spongiosis*, *Interface dermatitis*; perubahan vakuola pada lapisan basal epidermis, tampak adanya ekstravasasi eritrosit (→), tampak infiltrat limfosit perivaskular pada dermis pars papilare. Pewarnaan Hematoxylin–eosin (HE) x100.[6]



Gambar 3. Gambaran Histopatologi PLEVA. Tampak potongan biopsi kulit dengan infiltrat perivaskular superfisial di dermis (*interface dermat*itis) (←). Tampak pada epidermis degenerasi vakuolar (→) dan diskeratosis dengan kerusakan sel basal. Tampak keratinosit membentuk *civatte bodies* (→), dan *pigmen incontinence* (→), (pewarnaan HE, pembesaran x400). (Gambar diperoleh dari Departemen Patologi Anatomi FKUB-RSSA)**.**

Cutaneous Lupus Erythematosus

Kelainan kulit yang memperlihatkan gambaran lupus yang spesifik dikenal dengan *cutaneous lupus erythematosus* (CLE). CLE dibagi menjadi *acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE), *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE), dan *chronic cutaneous lupus erythematosus* (CCLE). Pola CLE dicirikan sebagai pauci-inflamasi, vakuolar, *lymphocytic interface dermatitis*. Keratinosit apoptosis (*civatte bodies*) terkadang cukup menonjol pada SCLE yang dapat ditemukan di berbagai lapisan epidermis menyerupai EM ataupun PL. Selain itu, infiltrasi biasanya lebih terbatas pada dermis bagian atas daripada lupus diskoid/CCLE. Dengan pewarnaan tertentu dapat ditemukan musin, yang dapat membantu membedakan ACLE dengan PL.[4,7]

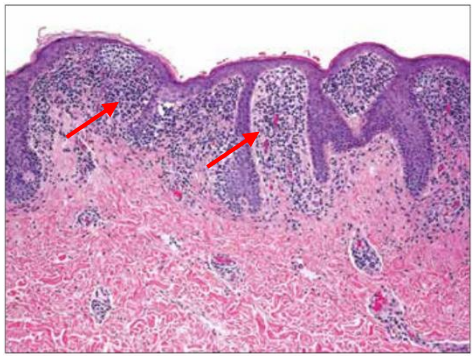


Gambar 4. Gambaran Histopatologi SCLE. Lupus eritematosus subakut. Tampak perubahan vakuolar basal yang tidak merata (→) dan *civatte bodies* (→) (pewarnaan HE, pembesaran 400x).[4]

Mikosis Fungoides

Mikosis fungoides (MF) merupakan subtipe *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) yang ditandai adanya infiltrasi epidermis oleh proliferasi sel-T berukuran kecil sampai sedang. Mikosis fungoides adalah bentuk CTCL yang cukup sering terjadi yaitu sebanyak 50% dari keseluruhan kasus CTCL.[8]

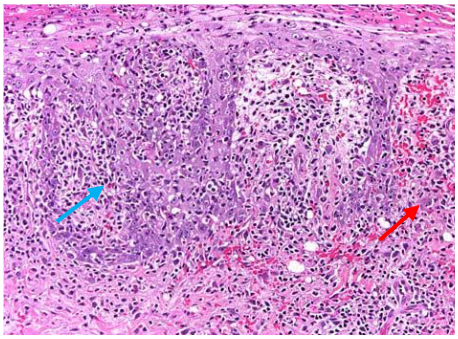
Pemeriksaan histopatologi pada MF memiliki karakteristik tersendiri. Pada gambaran lesi patch, plak, dan juga pada stadium eritroderma, terdapat infiltrat dengan gambaran *band-like* di bagian atas dermis yang terdiri dari sel T reaktif dan limfosit T neoplastik, yang ditandai dengan *hyperconvoluted-cerebriform-nuclei*. Sel T neoplastik menunjukkan epidermotropisme dengan pembentukan mikroabses *pautrier* di intraepidermal. Pada tahap tumor, infiltrat nodular ditemukan di dermis sedangkan komponen epidermis jauh lebih sedikit.[9,10]



Gambar 5. Gambaran Histopatologi *Mycosis Fungoides* stadium *patch* (MF). *Band-like infiltrate* dengan limfosit intraepitelial dalam jumlah banyak. Tampak *Pautrier's microabscesses* (→).[10]

Lymphomatoid papulosis

Lymphomatoid papulosis (LyP) adalah penyakit yang paling sering disebut-sebut memiliki kemiripan dengan pitiriasis likenoides (PL) diantara dermatosis yang lain. Hubungan antara PL dan *LyP* telah lama diperdebatkan. Selain memiliki gambaran klinis polimorfik seperti halnya PL, gambaran histopatologi keduanya memiliki beberapa persamaan. Keduanya memiliki infiltrate limfositik, nekrotik keratinosit, dan degenarasi vakuolar dalam jumlah yang berbeda-beda tergantung tipe dari masing-masing penyakit. Namun pada PL tidak didapatkan sel-sel atipikal. Pada Lyp, dapat ditemukan sel nonlimfoid atipikal dengan *bizarre-shaped nuclei* serta *multinucleated cells* yang menyerupai *Reed-Sternberg cells*.[11,12]



Gambar 5. Histopatologi *Lymphomatoid Papulosis*. Histologi *LyP* menggambarkan epitel hiperplasia dengan neutrofil pada lapisan korneum serta infiltrat limfoid dengan *wedge-shaped* (→). Tampak eksositosis limfosit, keratinosit yang nekrotik (*civattes bodies* (→)), dan hemoragik superfisial.[11,12]

Kesimpulan

Diagnosis pitiriasis likenoides memerlukan serangkaian kriteria diagnostik yang mudah diterapkan dalam setting klinis karena variannya yang bervariasi serta serupa dengan eritema multiforme, *cutaneous lupus erythematosus*, mikosis fungoides, dan *lymphomatoid papulosis*. Penting untuk memahami karakteristik penyakit terutama pemeriksaan penunjang seperti histopatologis sehingga diagnosis pitiriasis likenoides dan variannya bisa ditegakkan dengan lebih mudah dan klinisi dapat menghindari kesalahan diagnosis.

Daftar Pustaka

1. Bonifazi E. Pityriasis Lichenoides. *Harper's Textb Pediatr Dermatology Third Ed*. 2019;1:1-3. doi:10.1002/9781444345384.ch100
2. Eko V. Membandingkan PLEVA/ Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta dengan Varicella. *Cdk*. 2016;43(3):221-223. http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/36
3. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(11):2039-2049. doi:10.1111/jdv.15813
4. Patterson JW (James W, Hosler GA, Prenshaw KL. Weedon's skin pathology. :1272.
5. Parapsoriasis and Pityriasis Lichenoides | Fitzpatrick's Dermatology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. Accessed November 29, 2022. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2570&sectionid=210418066
6. Menzinger S, Frassati-Biaggi A, Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Molina TJ, Fraitag S. Pityriasis Lichenoides: A Large Histopathological Case Series with a Focus on Adnexotropism. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(1):1-10. doi:10.1097/DAD.0000000000001448
7. Warastridewi AP, Kusmardi K, Arisanty R, et al. Aspek Imunopatologi, Klinis dan Gambaran Histopatologi Cutaneous Lupus Erythematosus. *Pratista Patol*. 2019;6(1):45-57.
8. Sutedja EK, Febrina D, Rohana E, et al. *Laporan Kasus MIKOSIS FUNGOIDES FOLIKULOTROPIK DISERTAI KO-EKSPRESI PAN B-CELL MARKERS DENGAN MANIFESTASI KLINIS BERUPA FACIES LEONINA*.
9. Sewan K, Masayuki A, Bruckner AL. Fitzpatcrik's Dermatology 9th Edition. *McGraw-Hill Educ*. 2019;4(3):57-71. Accessed September 12, 2021. Fitzpatrick
10. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):2-10. doi:10.12788/j.sder.2018.002
11. Borra T, Custrin A, Saggini A, et al. *Pityriasis Lichenoides, Atypical Pityriasis Lichenoides, and Related Conditions A Study of 66 Cases*.; 2018. www.ajsp.com
12. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):557-572. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.058