

EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS: SUATU KASUS JARANG

Beatrix Novandri Uly,^{1*} Novian Febiyanto,¹ Jeffrey Giantoro,¹ Jesslyn Amelia,¹
Agnes Sri Siswati,¹ Niken Trisnowati¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK-KMK Universitas Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRAK

Epidermodysplasia verruciformis (EV) merupakan genodermatosis langka ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi β -human papilloma virus (HPV) terutama HPV 5 dan 8 dan transformasi keganasan. Kondisi ini dapat diwariskan secara autosomal resesif, maupun suatu kondisi dapatan. Lesi kulit dapat muncul sejak bayi maupun pada masa kanak-kanak, menyerupai veruka plana, keratosis seboroik, maupun pitiriasis versikolor. Temuan histopatologi dapat berupa hiperkeratosis, akantosis dan atipia selular koloisitik.

Laporan kasus ini membahas seorang laki-laki berusia 58 tahun dengan keluhan kutil sejak masa kanak-kanak. Riwayat konsanguinitas pada orang tua dan imunosupresi tidak ditemukan. Lesi kulit peristen dan progresif berupa plak menyerupai keratosis seboroik, sebagian plak hipopigmentasi dengan permukaan verukosa multipel. Temuan histopatologi menunjukkan hiperkeratosis dan koilosit. Terapi berupa asam retinoat topikal dan edukasi penghindaran sinar matahari.

Penegakkan diagnosis EV dapat dibuat dengan mudah berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan biopsi kulit. Pemeriksaan serotipe HPV dapat membantu menentukan tipe EV-HPV terkait, Beberapa modalitas terapi telah dicoba meliputi retinoid sistemik dan topikal, interferon, imunoterapi, elektrodesikasi, krioterapi maupun pembedahan. Namun, terapi definitif belum tersedia.

Diagnosis dini, edukasi pasien, proteksi terhadap sinar matahari dan pemantauan berkala untuk transformasi keganasan, penting dilakukan untuk memperbaiki kualitas hidup.

Kata kunci: epidermodysplasia verruciformis, human papillomavirus

EPIDERMODYSPLASIA VERRUCIFORMIS: REPORT OF A RARE CASE

ABSTRACT

Epidermodysplasia verruciformis (EV) is a rare genodermatosis characterized by increased susceptibility to β -human papilloma virus (HPV) infection, especially HPV type -5 and -8 and risk of malignant transformation. This condition can be inherited in an autosomal recessive manner, as well as an acquired condition. Skin lesions develop early in childhood, presenting as flat warts, seborrheic keratosis-like, or pityriasis versicolor-like.

This report described a 58 year-old man with history of warts since childhood. There was no history of parental consanguinity and immunosuppression. Skin lesions are persistent and progressive, manifests as multiple hyperpigmented plaques resembling seborrheic keratosis, some of them has verrucous surfaces and hypopigmented. Histopathology examination showed hyperkeratosis and koilocyte. Treatment consists of topical retinoic acid and sun avoidance.

Diagnosis of EV can be made easily based on the history, physical examination and skin biopsy. HPV serotype testing can help determine the associated EV-HPV type. Several therapeutic modalities have been tried including topical and systemic retinoids, interferon, immunotherapy, electrodesication, cryotherapy and surgery. However, definitive therapy is not yet available.

Early diagnosis, patient education, protection against sunlight and regular monitoring for malignant transformation are important to improve patient's quality of life.

Keywords: epidermodysplasia verruciformis, human papillomavirus

Korespondensi:

Gedung Radiopoetro lantai 3.
Jl. Farmako, Senolowo, Sekip
Utara, Yogyakarta.
Telp: 0274-560700,
08112641591,
Email: beatrix.novandri@gmail.com

PENDAHULUAN

Epidermodysplasia verruciformis (EV) merupakan genodermatosis langka yang ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi *β-human papilloma virus* (HPV), terutama HPV 5 dan 8. Kondisi ini pertama kali dideskripsikan pada tahun 1992 oleh Lutz dan Lewandowski. Secara klasik, EV dilaporkan memiliki pola pewarisan autosomal resesif. Namun, EV dapat pula hadir sebagai kondisi yang didapat (akuisita) akibat gangguan imunitas selular.¹

*Epidermodysplasia verruciformis-associated HPV*s (EV-HPV) terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok dengan potensi onkogenik tinggi (HPV tipe 5, 8, 10, dan 47) dan kelompok dengan potensi onkogenik yang rendah (HPV tipe 14, 20, 21, dan 25). *Epidermodysplasia verruciformis* tidak memiliki predisposisi ras maupun jenis kelamin. Penyakit tersebut bermanifestasi dalam berbagai bentuk, yaitu kongenital saat *infancy* (7.5%), masa kanak-kanak (61.5% pada anak berusia 5-11 tahun), atau saat pubertas (22.5%).¹ Kejadian EV dilaporkan sebesar 195 kasus dan sebagian besar berasal dari Eropa Timur, Polandia dan Amerika Latin. Pada tahun 2017, sebuah tinjauan literatur dilakukan oleh Imahorn, dkk., dan didapatkan sejumlah 500 pasien EV dilaporkan di seluruh dunia.³

Lesi kulit EV dapat menyerupai veruka plana, keratosis seboroik, maupun lesi hipopigmentasi yang menyerupai pitiriasis versikolor. Lesi kulit HPV dapat berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa pada 30-70% kasus dan biasanya terjadi pada dekade keempat dan kelima kehidupan.⁴ Diagnosis klinis dapat ditegakan dengan mudah namun biopsi kulit dan HPV *Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) typing* dapat membantu konfirmasi diagnosis. *Epidermodysplasia verruciformis* memiliki perjalanan penyakit yang persisten dan progresif. Hingga saat ini belum ditemukan terapi definitif untuk EV.^{3,4}

Mengingat kejadian EV yang jarang, laporan kasus ini dibuat untuk memberikan gambaran klinis, diagnosis, dan tata laksana yang sesuai. Evaluasi berkala penting dilakukan karena penyakit tersebut memiliki perkembangan menjadi keganasan yang cukup tinggi.

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 58 tahun, bekerja sebagai buruh lepas dan berasal dari Wonosobo, memeriksakan diri

ke Poli Kulit dan Kelamin RSUP dr. Sardjito dengan keluhan utama kutil pada hampir seluruh tubuh. Kutil muncul sejak penderita berusia 7 tahun, berawal dari area kaki, berukuran sekitar 2 cm, terasa gatal namun tidak nyeri, dan tidak mudah berdarah. Seiring berjalannya waktu, ukuran dan jumlah kutil bertambah. Saat berusia 13 tahun, penderita memeriksakan diri ke dokter spesialis kulit dan kelamin dan didiagnosa dengan kutil. Penderita diberikan 4 jenis obat minum yang dikonsumsi selama 1 minggu tetapi tidak dirasakan perubahan, sehingga penderita tidak kontrol kembali.

Beberapa bulan terakhir, jumlah dan ukuran kutil berkembang dengan cepat dan menjadi lebih mudah berdarah. Penderita juga merasakan nyeri saat berjalan. Penderita merupakan anak ketiga dari 5 bersaudara. Riwayat konsanguinitas orang tua tidak didapatkan. Riwayat gangguan tumbuh kembang tidak ada. Riwayat infeksi berulang ataupun penyakit berat yang terjadi pada saat kanak-kanak juga disangkal. Keluhan serupa tidak didapatkan pada keluarga.

Keadaan umum penderita baik dengan tanda vital dalam batas normal. Pembesaran kelenjar getah bening tidak ditemukan. Pemeriksaan dermatovenereologi menunjukkan pada hampir seluruh tubuh terutama pada wajah, leher dan ekstremitas tampak plak hiperpigmentasi multipel dengan permukaan hiperkeratotik dan verukosa, berukuran 2 hingga 5 cm. Beberapa lesi berkelompok dan sebagian tersebar seperti yang terlihat pada gambar 1 dan 2. Pada leher sisi posterior dan bahu kanan dijumpai plak hipopigmentasi multipel dengan permukaan verukosa menyerupai kembang kol. Lesi pada mukosa oral tidak dijumpai. Diagnosis kerja pada pasien adalah *epidermodysplasia verruciformis*. Diagnosis banding yang diajukan meliputi keratosis aktinik dan *Leser-Trélat sign* (erupsi keratosis seboroik).

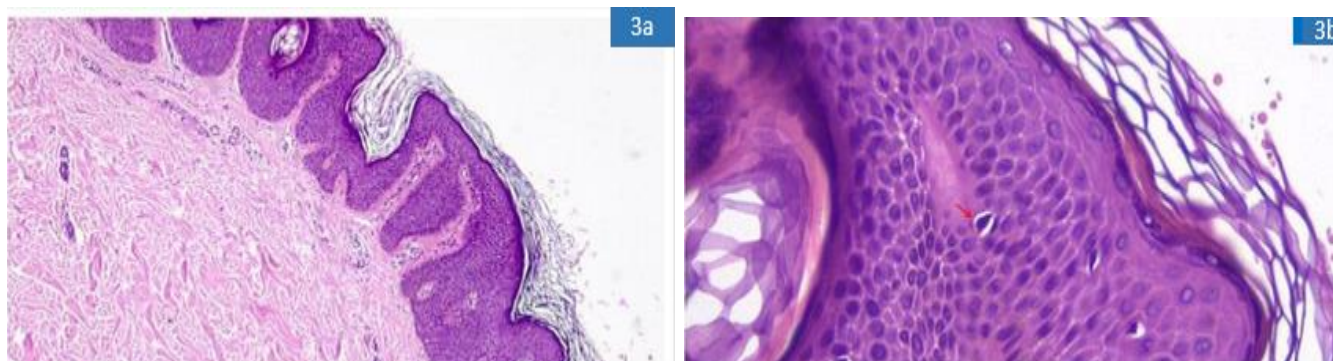
Pemeriksaan penunjang berupa biopsi kulit menunjukkan ortokeratosis tipe *basketweave*, akantosis, papilomatosis, hipergranulosis dengan koilosit, nekrosis keratinosit, dan sel displastik pada epidermis. Pada dermis didapatkan infiltrasi limfosit dan beberapa eosinofil terlihat di perivaskular dan periadneksa. Tanda-tanda keganasan tidak dijumpai. Gambaran histopatologis mendukung EV. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang, diagnosis akhir penderita adalah *epidermodysplasia verruciformis*. Terapi berupa asam retinoat 0.5% topikal. Penderita juga diberikan edukasi untuk menghindari pajanan sinar matahari dan kontrol dua minggu kemudian, namun hingga makalah ini dibuat penderita belum kontrol kembali.



Gambar 1. Mayoritas lesi pada area terpapar sinar matahari.



Gambar 2. Karakteristik lesi maligna EV berupa plak hiperpigmentasi, permukaan hiperkeratotik berlapis, menyerupai keratosis seboroik maupun veruka.



Gambar 3. 3a. Akantosis ringan hingga sedang dengan orthokeratosis tipe *basket-weave*, tampak papilomatosis. **3b.** sel displastik dan koilosit (anak panah merah).

DISKUSI

Epidermodysplasia verruciformis biasanya dimulai saat bayi atau masa kanak-kanak awal. Lesi awalnya menyerupai kutil dan terlokalisir pada tangan. Pada perkembangannya, beberapa lesi dapat menghilang,

sementara itu lesi baru muncul pada area tubuh lainnya dengan laju bervariasi. Kondisi ini dapat diklasifikasikan sebagai benigna maupun maligna berdasarkan tipe HPV yang terlibat dan gambaran klinis. Bentuk benigna terkait dengan HPV-3 dan HPV-10 non onkogenik dan ditandai dengan papul datar yang menyerupai kutil, bercak

hipopigmentasi atau hiperpigmentasi menyerupai pitiriasis versikolor, sedangkan bentuk maligna memiliki kecenderungan mengalami transformasi maligna dan terkait dengan HPV 5,8, dan 14. Gambaran klinis menyerupai keratosis seboroik atau veruka, terutama pada area terpapar sinar matahari. Lesi tidak ditemukan pada mukosa oral.^{4,5} Pada kasus, gambaran lesi yang dijumpai adalah plak hiperpigmentasi multipel dengan permukaan hiperkeratotik dan verukosa, sebagian plak hipo-pigmentasi multipel dengan permukaan verukosa menyerupai kembang kol. Lesi pada mukosa oral tidak dijumpai. Gambaran ini lebih sesuai untuk bentuk maligna.

Patogenesis EV belum sepenuhnya dipahami, kemungkinan melibatkan kombinasi predisposisi genetik, infeksi HPV, dan paparan sinar matahari. Pola pewarisan autosomal resesif diduga berperan dalam terjadinya EV dikarenakan 10% penderita EV memiliki riwayat konsanguinitas pada orang tua. Pola pewarisan *X-linked* jarang dilaporkan. Kondisi autosomal resesif disebabkan mutasi pada *Transmembrane Channel-like Protein (TMC) 6/Epidermodysplasia verruciformis EVER1*) atau *TMC8/EVER2* yang berperan dalam membatasi replikasi virus dan ekspresi gen β -HPV dalam keratinosit. Beberapa varian EV lainnya telah dilaporkan dan sebagian besar berkaitan dengan immunosupresi seperti infeksi HIV, transplantasi organ atau limfopenia idiopatik. Transformasi maligna seringkali terkait jenis HPV5, HPV8, HPV17, HPV20, dan HPV47.^{6,7}

Temuan histopatologi EV menunjukkan sejumlah karakteristik serupa dengan lesi veruka. Hiperkeratosis dan parakeratosis, akantosis dengan atipia selular kolositik dan sitoplasma eosinofilik pucat merupakan karakteristik EV.^{4,6} Beberapa gambaran seperti hiperkeratosis dan kolosit juga ditemukan pada histopatologi kasus.

Berdasarkan tidak adanya riwayat konsanguinitas, kami berasumsi bahwa kasus ini kemungkinan sporadis. Kondisi immunosupresi pasien pada kasus tidak diketahui dikarenakan pasien tidak kontrol kembali untuk evaluasi lebih lanjut. Meskipun pada temuan klinis lesi lebih sesuai untuk bentuk maligna, transformasi keganasan pada kasus belum terjadi berdasarkan tidak adanya tanda-tanda keganasan pada hasil histopatologi. Pemeriksaan serotipe HPV dapat membantu menentukan tipe EV-HPV, namun pada kasus tidak dilakukan karena tidak tersedianya *HPV DNA typing* untuk EV-HPV.

Diagnosis banding dari kasus berupa keratosis aktinik dan *Leser-Trélat sign*. Keratosis aktinik merupakan lesi kulit yang sering terjadi berkaitan dengan paparan radiasi ultraviolet (UV) kronik. Gambaran lesi berupa papul atau plak eritem berskuama.⁸ Temuan ini tidak sesuai dengan kasus sehingga diagnosis banding ini dapat disingkirkan. Diagnosis banding *Leser-Trélat sign* dapat disingkirkan dikarenakan awitan yang tidak sesuai, yaitu muncul tiba-tiba dan pada usia di atas 61 tahun, serta adanya keterkaitan

dengan keganasan internal yang tidak sesuai dengan temuan pada kasus.⁹

Terapi definitif untuk EV belum ditemukan, tetapi diagnosis dini, proteksi terhadap sinar matahari, pemantauan berkala untuk transformasi keganasan, dan eksisi lesi kanker sangat penting untuk memperbaiki kualitas hidup. Retinoid sistemik dan topikal, interferon, imunoterapi, elektrodiesikasi, dan krioterapi merupakan beberapa modalitas yang telah dicoba untuk EV. Eksisi luas dan rekonstruksi dengan *split-thickness skin graft* atau *full-thickness skin graft* atau flap lokal merupakan pendekatan pembedahan yang dipilih.¹⁰

Kasus ini diterapi dengan menggunakan asam retinoat topikal. Retinoid memiliki efek antiproliferatif dengan mengontrol diferensiasi sel epitel, sehingga dapat mengendalikan hiperplasia epitel karena infeksi HPV.¹⁰ Penderita diberikan edukasi untuk menghindari paparan sinar matahari, menggunakan pelindung, dan kontrol rutin untuk pemantauan perkembangan lesi. Efek pemberian asam retinoat, progresivitas lesi maupun ada tidaknya transformasi maligna pada pasien belum dapat dinilai dikarenakan pasien belum kontrol kembali.

KESIMPULAN

Epidermodysplasia verruciformis merupakan genodermatosis langka ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi HPV, terutama HPV 5 dan 8. Diagnosis EV dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan histopatologi. Terapi berupa asam retinoat topikal dan edukasi penghindaran paparan sinar matahari. Evaluasi berkala untuk menilai ada tidaknya transformasi keganasan sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Swati S, Sowjanya K, Lakuma R, Sunaina S, Srividya G, Rohitha V. Epidermodysplasia Verruciformis-A Genetic Disorder. *Sys Rev Pharm*. 2017;8:71-75
2. Imahorn E, Yüksel Z, Spoerri I, Gürel G, Imhof C, Saraçoğlu ZN, dkk. Novel TMC8 splice site mutation in epidermodysplasia verruciformis and review of HPV infections in patients with the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1722-1726.
3. Otofano Wei E, Akinkugbe A, Ayanlowo O. Management challenges of epidermodysplasia verruciformis in a resource-limited setting: A retrospective review. *J Clin Sci*. 2017;14:162-6.
4. Shruti S, Siraj F, Singh A, Ramesh V. Epidermodysplasia verruciformis: three case reports and a brief review. *Acta Dermatovenereol*. 2017;26:59-61.
5. Huang S, Wu J, Lewis D, Rady PL, Tying SK. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. *Int J Dermatol*. 2018;57: 1344-50.
6. Nuovo G, Nicol A, de Andrade C, Magro C. New biomarkers of human papillomavirus infection in epidermodysplasia verruciformis. *Ann Diagn Pathol*. 2019;40:81-7.

7. Przybyszewska J, Zlotogorski Aa, Ramot Y. Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: reconciling more than 90 years of debate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1161-75.
8. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9: 29–35.
9. André R, Laffitte E, Abosaleh M, Cortès B, Toutous-Trellu L, Kaya G. Sign of Leser-Trélat and cutaneous T-cell lymphoma: a rare association. *Dermatopathology (Basel).* 2018;5:69-73.
10. Bhat Y, Ashraf S, Hassan I. Epidermodysplasia verruciformis in two siblings responding to retinoids. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2016;17:322-324.