

# Pemeriksaan Imunohistokimia Ki-67 pada *Pityriasis Rubra Pilaris*

## (*Ki-67 Immunohistochemistry Examination in Pityriasis Rubra Pilaris*)

Diana Kartika Sari\*, Cita Rosita SP\*, Troef Soemarno\*\*

\*Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

\*\*Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar belakang:** *Pityriasis rubra pilaris* (PRP) merupakan kelainan papuloskuamosa yang etiologinya masih belum diketahui. PRP sering sulit dibedakan dengan psoriasis pada fase awal. **Tujuan:** Memberikan pengetahuan tentang pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 pada PRP. **Telaah kepustakaan:** Diagnosis PRP dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan histopatologi atau imunohistokimia. Terapi terbaik adalah dengan retinoid, fotokemoterapi (PUVA), dan antimetabolit (metotreksat). **Simpulan:** Pemeriksaan imunohistokimia dapat memberikan gambaran yang lebih jelas untuk membedakan antara PRP dengan psoriasis oleh karena pemeriksaan ini memiliki spesifisitas yang tinggi.

**Kata kunci:** imunohistokimia Ki-67, *pityriasis rubra pilaris*, diagnosis.

### ABSTRACT

**Background:** *Pityriasis rubra pilaris* (PRP) is a papulosquamous disorder of unknown etiology. PRP is often difficult to be distinguished with psoriasis in early phase of the disease. **Purpose:** To deliver information about Ki-67 immunohistochemistry examination in PRP. **Reviews:** The diagnosis of PRP can be established by histological examinations or even immunohistochemistry. The best treatment options are retinoids, photochemotherapy (PUVA), and antimetabolites (methotrexate). **Conclusion:** Immunohistochemistry examination can provide complete feature to distinguish between PRP and psoriasis because of its high specificity.

**Key words:** Ki-67 immunohistochemistry, *pityriasis rubra pilaris*, diagnosis.

Alamat korespondensi: Diana Kartika Sari, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60132, Telepon: +62315501605, email: dr\_diana\_ks@yahoo.com

### PENDAHULUAN

*Pityriasis rubra pilaris* (PRP) merupakan kelainan papuloskuamosa yang sampai saat ini etiologinya masih belum diketahui (idiopatik). Diagnosis PRP dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan histopatologi.<sup>1</sup> Gambaran klinis dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis PRP, namun oleh karena gambaran klinisnya sangat tergantung dari perjalanan penyakit, maka seringkali PRP yang terjadi terutama pada fase awal, sulit dibedakan dengan psoriasis yang merupakan diagnosis banding utama.<sup>2</sup>

PRP termasuk penyakit kronis yang jarang dijumpai dengan perkiraan angka kejadian antara 1:5000 sampai 1:50000 pada pasien dengan penyakit kulit. Angka kejadiannya di Indonesia sendiri belum

diketahui karena tidak ada sumber yang menyatakannya. PRP dapat ditemukan pada pria maupun wanita dengan prevalensi yang sama. Penyakit ini sering kali muncul pada dekade pertama dan kelima dalam kehidupan.<sup>1</sup>

Gambaran klinis PRP berupa hiperkeratosis folikuler dan gambaran berwarna oranye kemerahan yang tampak seperti sisik sedangkan kulit yang normal tampak seperti pulau-pulau.<sup>1</sup> Gambaran ini sangat mirip dengan psoriasis yang memberikan gambaran berupa plak kemerahan dengan ukuran bervariasi yang dapat tersebar disemua bagian tubuh disertai bentuk-bentukan seperti sisik berwarna putih. Gambaran histopatologis juga memberikan gambaran yang mirip antara PRP dan psoriasis, sehingga seringkali sulit dibedakan.<sup>1,2</sup> Saat ini sudah dikembangkan pemeriksaan

imunohistokimia untuk membantu menegakkan diagnosis PRP khususnya pada fase awal terjadinya penyakit tersebut. Imunohistokimia adalah suatu metode untuk mengidentifikasi komponen jaringan yang memiliki ciri tertentu, seperti dapat membedakan antigen-antigen tertentu pada jaringan atau sel berdasarkan pengenalan antigen-antibodi. Ada banyak protein yang berperan sebagai antibodi untuk mewarnai jaringan atau sel yang diinginkan. Salah satu protein yang berperan pada PRP adalah Ki-67. Ki-67 merupakan protein yang dihasilkan oleh sel yang sedang berproliferasi pada semua fase, kecuali saat fase istirahat (G0).<sup>3</sup> Pada kulit normal manusia, ekspresi Ki-67 paling banyak pada lapisan basal, yang mempunyai aktifitas proliferasi yang tinggi.<sup>3</sup> Pada kulit normal hanya sedikit sel keratinosit yang terwarnai pada lapisan suprabasal, sedangkan pada psoriasis banyak sel keratinosit pada lapisan suprabasal yang terwarnai.<sup>5</sup> Terdapat upregulasi dari ekspresi Ki-67 pada lesi epidermis penderita PRP dibandingkan dengan kulit normal yang berdekatan. Pada pewarnaan Ki-67 ditemukan reaksi imunologis yang positif pada sel basal dan suprabasal.<sup>3</sup> Ki-67 mewarnai nukleus, maka akan tampak pola dari *checker board* sesuai dengan gambaran histologisnya.<sup>4</sup>

Tujuan makalah ini adalah untuk memberikan informasi bahwa diagnosis antara PRP dengan psoriasis seringkali sulit dibedakan pada fase awal karena gambaran klinis dan histopatologis yang mirip, namun dengan pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu menegakkan diagnosis, sehingga dapat mencegah terjadinya eritoderma. Pada fase lanjut PRP tidak diperlukan pemeriksaan imunohistokimia oleh karena pada fase tersebut sudah menunjukkan gejala klinis yang khas.

#### TELAAH KEPUSTAKAAN

Meskipun disfungsi metabolisme vitamin A sudah dipercaya sebagai penyebab, namun etiologi dan patogenesis dari PRP masih belum dapat dimengerti. Peran defisiensi vitamin A masih belum tepat karena lesi keratotik tidak muncul pada seseorang yang kekurangan vitamin A dalam jumlah besar.<sup>1</sup>

PRP secara luas dipercayai terdiri lebih dari satu bentuk dan skema klasifikasi, berdasarkan karakteristik klinis serta arahnya telah disusun oleh Griffiths, yaitu tipe I-VI.<sup>6</sup> Pembagiannya sebagai berikut: 1) Tipe I: merupakan tipe yang paling sering terjadi. Karakteristik adalah munculnya papula folikuler hiperkeratotik yang

menyebar dengan arah *cephalocaudal*.<sup>1</sup> Lesi folikuler hiperkeratotik ini memberikan sensasi seperti 'parutan buah pala' (*nutmeg grater*) pada perabaan. Tanda khas untuk diagnosis PRP adalah pulau-pulau berbatas tegas dari kulit sehat (*nappes claires*) yang tersebar secara acak dimana saja, dan muncul dermatitis bersisik berwarna oranye kemerahan;<sup>7</sup> 2) Tipe II: dapat berkembang dalam waktu sepuluh tahun atau lebih.<sup>8</sup> Hiperkeratosis folikuler dan iktiosis yang berbentuk seperti sisik dapat muncul pada area sama, terutama pada tungkai;<sup>1</sup> 3) Tipe III: muncul pada anak usia 0-2 tahun, distribusi lesi dapat dilihat pada (Tabel 1); 4) Tipe IV: Muncul beberapa tahun setelah kelahiran, biasanya sekitar usia puber, dan ditandai dengan plak hiperkeratotik kemerahan yang terbatas pada daerah tertentu pada siku dan lutut, menyerupai psoriasis lokal;<sup>1</sup> 5) Tipe V: Biasanya muncul pada tahun-tahun awal kehidupan dan lebih kronis. Tipe ini dibedakan oleh gambaran hiperkeratosis folikuler dengan hanya eritema yang minimal dan penampakan seperti skleroderma pada tangan dan kaki;<sup>1</sup> 6) Tipe VI : HIV *associated*, diyakini bahwa pada individu-individu yang memiliki faktor predisposisi secara genetik, infeksi HIV dapat menginduksi PRP dan memodifikasi penampakan dari penyakit tersebut. Misery dan kawan-kawan, selangkah lebih depan menyarankan agar tes serologi harus dimasukkan dalam pemeriksaan rutin pada pasien PRP, seiring dengan dilaporkannya penyakit ini sebagai tanda awal dari infeksi HIV.<sup>9</sup>



**Gambar 1.** Papul Folikuler Akuminata pada *Pityriasis Rubra Pilaris* (PRP). Gambar yang *discrete* (A) dan *confluent* (B).<sup>1</sup>

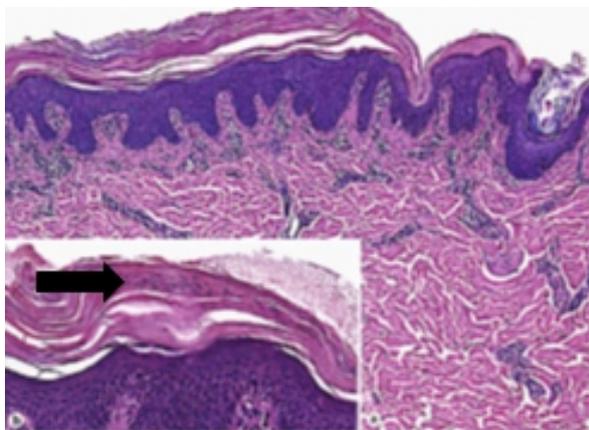
Pasien dengan PRP seringkali tidak merespons terapi ganda baik topikal maupun sistemik.<sup>7</sup> Gerharz dan Ruzika dalam tulisannya menyebutkan terapi PRP yang dipakai saat ini pada Tabel 1.

Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik akan didapatkan keluhan dan manifestasi klinis PRP seperti yang telah diuraikan sebelumnya. Observasi dan biopsi akan mengkonfirmasi diagnosis.<sup>2,4,10,11</sup> Diagnosis banding pada tipe dewasa adalah psoriasis. Tidak

**Tabel 1.** Terapi *Pityriasis Rubra Pilaris*<sup>1</sup>

	Topikal	Fisioterapi	Sistemik
Lini pertama	Emolien Keratolitik Vitamin D3	Fotokemoterapi (topikal atau sistemik PUVA) Ektrakorporeal photopheresis	Retinoid (0,5 - 0,75 mg/kg) Methotrexate (10 - 25 mg/minggu) Terapi <i>Triple antiretroviral</i> (tipe VI)
Lini kedua	Glukokortikoid (potensi sedang - tinggi) Analog Vitamin A (tazarotene)	Fototerapi UVA 1 Fototerapi UVB gelombang sempit Fototerapi UVB	Azatioprine (100 - 150 mg/hari) Siklosporine A (5 mg/kg/hari) Asam Fumarat esters TNF- $\alpha$ antagonis

adanya *Auspitz sign* dan *candle grease sign* adalah sebuah petunjuk untuk diagnosis klinis, akan tetapi gejala tersebut tidak selalu tampak pada psoriasis terutama pada fase awal penyakit sehingga sulit dibedakan dengan PRP.<sup>12</sup> Tiga gambaran yang paling sering ditemui adalah ortokeratosis dan parakeratosis yang berselang-seling baik pada arah vertikal maupun horizontal (*checkerboard arrangement*), hipergranulosis fokal maupun konfluen, dan sumbatan folikuler (*follicular plugging*).<sup>4</sup> Ditemukan akantosis ireguler yang tampak dalam bentuk jembatan jaringan yang pendek dan melebar, penebalan lapisan suprapapiler dan infiltrat limfositik perivaskuler yang penyebarannya jarang sampai menengah pada dermis. Gambaran histopatologis ini membantu untuk membedakan dengan penyakit eritoderma lain.<sup>1,4</sup>

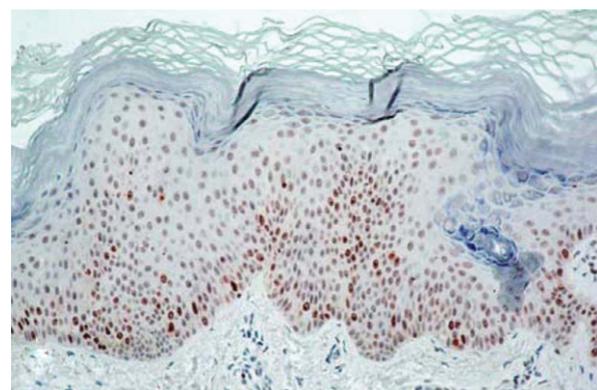


**Gambar 2.** Gambaran biopsi dari punggung penderita *Pityriasis Rubra Pilaris*.<sup>15</sup> (dengan pembesaran 100X, anak panah menunjukkan gambaran *checkerboard arrangement*).

Konsep dasar imunohistokimia adalah suatu metode untuk mengidentifikasi komponen jaringan yang mempunyai ciri tertentu dengan menggunakan interaksi antara antigen target dan antibodi spesifik yang diberi label. Imunohistokimia berguna untuk mengetahui keberadaan suatu antigen serta lokasinya secara spesifik pada jaringan atau sel berdasarkan pada reaksi

pengenalan antigen-antibodi.<sup>14</sup> Antibodi yang sensitif adalah antibodi poliklonal yang terdiri atas berbagai macam antibodi, sehingga dapat mengenali banyak antigen, sedangkan antibodi spesifik adalah antibodi monoklonal yang hanya akan berikatan dengan satu antigen yang sesuai.<sup>15</sup> Namun pemeriksaan imunohistokimia sendiri masih jarang digunakan pada PRP. Tidak banyak literatur yang membahas tentang pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 pada penyakit PRP.<sup>3,15</sup>

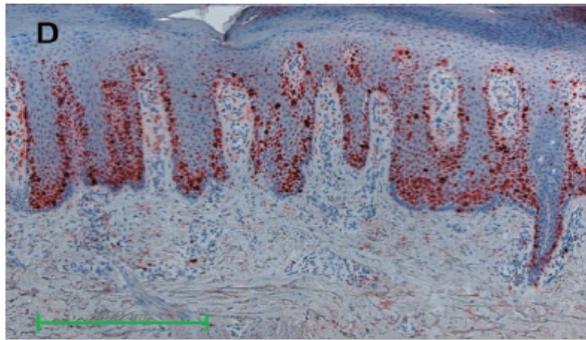
Pada kulit normal manusia, ekspresi Ki-67 paling banyak pada lapisan basal, dimana ada aktifitas proliferasi yang tinggi.<sup>4</sup> Pada PRP terjadi kelainan hiperproliferasi dari epidermal keratinosit. Sebuah laporan kasus menunjukkan adanya *upregulation* dari ekspresi Ki-67 pada lesi epidermis pasien PRP dibandingkan dengan kulit normal yang berdekatan. Pada pewarnaan Ki-67 ditemukan reaksi imunologis yang positif pada sel basal dan suprabasal.<sup>8</sup> Karena Ki-67 mewarnai nukleus, maka akan tampak pola dari *checker board appearance* sesuai dengan gambaran histologisnya.<sup>8</sup>



**Gambar 3.** Pewarnaan Ki-67 pada kulit dengan *Pityriasis Rubra Pilaris*.<sup>15</sup>

Diagnosis banding yang kerap kali membingungkan adalah psoriasis. Hiperproliferasi epidermis adalah karakteristik patologis kunci pada lesi psoriasis. Pada epidermis pasien dengan psoriasis didapatkan

peningkatan siklus sel keratinosit yang signifikan yang dapat divisualisasikan dengan pewarnaan Ki-67. Angka peningkatan dari proliferasi sel keratinosit pada pasien psoriasis diperkirakan sekitar tujuh kali lipat pada plak psoriasis bila dibandingkan dengan epidermis yang normal.<sup>15</sup> Dari banyak pewarnaan imunohistokimia, Ki-67 lebih sesuai dan lebih murah untuk mengevaluasi kulit dengan kecurigaan ke arah PRP.<sup>10</sup>



Gambar 4. Ekspresi Ki-67 pada psoriasis.<sup>15</sup>

## PEMBAHASAN

*Pityriasis rubra pilaris* (PRP) merupakan kelainan papuloskuamosa yang sampai saat ini etiologinya masih belum diketahui (idiopatik). Diagnosis PRP dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan histopatologi. Gambaran klinis dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis PRP, namun oleh karena gambaran klinisnya sangat tergantung dari perjalanan penyakit, maka seringkali PRP yang terjadi terutama pada fase awal, sulit dibedakan dengan psoriasis yang merupakan diagnosis banding utama.<sup>1,2</sup>

Saat ini sudah dikembangkan pemeriksaan imunohistokimia untuk membantu menegakkan diagnosis PRP khususnya pada fase awal terjadinya penyakit tersebut. Imunohistokimia adalah suatu metode untuk mengidentifikasi komponen jaringan yang memiliki ciri tertentu, contohnya seperti dapat membedakan antigen-antigen tertentu pada jaringan atau sel berdasarkan pengenalan antigen-antibodi. Ada banyak protein yang berperan sebagai antibodi untuk mewarnai jaringan atau sel yang diinginkan. Salah satu protein yang berperan pada PRP adalah Ki-67. Ki-67 merupakan protein yang dihasilkan oleh sel yang sedang berproliferasi pada semua fase, kecuali saat fase istirahat (G0).<sup>3</sup> Pada kulit normal manusia, ekspresi Ki-67 paling banyak pada lapisan basal, dimana ada aktifitas proliferasi yang tinggi.<sup>4</sup> Pada kulit normal hanya sedikit sel keratinosit yang terwarnai pada lapisan suprabasal, sedangkan pada psoriasis banyak sel keratinosit di lapisan suprabasal yang terwarnai.

Adanya upregulasi dari ekspresi Ki-67 pada lesi epidermis penderita PRP dibandingkan dengan kulit normal yang berdekatan. Pada pewarnaan Ki-67 ditemukan reaksi imunologis yang positif pada sel basal dan suprabasal.<sup>3</sup> Karena Ki-67 mewarnai nukleolus, maka akan tampak pola dari *checker board appearance* sesuai dengan gambaran histologisnya.<sup>3,4</sup>

Diagnosis antara PRP dengan psoriasis seringkali sulit dibedakan pada fase awal karena gambaran klinis dan histopatologis yang mirip, namun dengan pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu menegakkan diagnosis, sehingga dapat mencegah terjadinya eritroderma, sedangkan pada fase lanjut PRP tidak diperlukan pemeriksaan imunohistokimia oleh karena pada fase tersebut sudah menunjukkan gejala klinis yang khas.<sup>2</sup>

Pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 tersebut dapat membantu menegakkan diagnosis khususnya pada fase awal terjadinya penyakit, oleh karena dengan ditegakkannya diagnosis secara dini kita dapat memberikan terapi secara tepat dan dapat mencegah terjadinya penyakit khususnya PRP untuk berkembang menjadi eritroderma.<sup>3,4</sup>

## KEPUSTAKAAN

- Gerharz DB, Ruzicka T. Pityriasis rubra pilaris. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 8<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies. 2012. p. 279-84.
- Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. A comparative analysis with psoriasis. *J Cutan Pathol* 1997;24(7): 416-24.
- Taylor CR, Shan RS, Barr NJ. Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization. In: Dabbs D.J, editor. *Diagnostic immunohistochemistry*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier Inc. 2010. p.1-16.
- Pei DS, Qian GW, Tian H, Mou J, Li W, Zheng JN. Analysis of human Ki-67 gene promoter and identification of the Sp1 binding sites for Ki-67 transcription. *Tumor Biol* 2012;33: 257-66.
- Schlifter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MHC, Key GS, Flad HD, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: A very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol*

- 1993;123(3): 513-22.
6. Menni S, Brancaleone W, Grimalt R. Pityriasis rubra pilaris in a child seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 1009.
  7. Catalano PM. Pityriasis rubra pilaris. In: Dabbs D.J, editor. *Clinical Dermatology*. Philadelphia: Harper & Row Inc. 1988. p.1-9.
  8. Griffiths WAD. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5: 105-12.
  9. Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG, Fleischer AB Jr, Williford PM, Feldman SR, et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-years case series. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 959-64.
  10. Chen JF, Gao HW, Wang WM. Juvenile pityriasis rubra pilaris: a case report with immunohistochemical and electromicroscopic studies. *Dermatologica Sinica* 2010;28: 46-50.
  11. Sehgal VN, Srivastava G, Verma P. Pityriasis rubra pilaris: evolution of challenges in promising treatment options. *Skin Med* 2012;10: 18-23.
  12. Piamphongsant T, Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol* 1994;19: 134-8.
  13. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Adult onset pityriasis rubra pilaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4): 311-21.
  14. Auffret N, Quint L, Domart P, et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 260-71.
  15. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies. 2012. p.197-231.