

## Akantosis Nigrikans pada Anak

### *(Acanthosis Nigricans in Children)*

**Kartika Kemala, Retno Danarti**

*Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/ Kelompok Staf Medis (KSM) Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta*

#### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Akantosis nigrikans (AN) merupakan kelainan kulit yang ditandai dengan *patch* atau plak hiperpigmentasi dengan permukaan kasar dan struktur seperti beludru yang biasanya terdistribusi simetris pada daerah lipatan. Selain merupakan tanda klinis yang kuat adanya resistensi insulin dan sindrom metabolik, AN berhubungan pula dengan keganasan, penggunaan obat-obatan, serta dapat menjadi salah satu manifestasi yang menyertai sindrom. **Tujuan:** Menjelaskan patofisiologi, manifestasi klinis, diagnosis, serta klasifikasi AN. **Telaah Kepustakaan:** Klasifikasi AN yang ada seringkali tidak konsisten, tumpang tindih dan membingungkan. Hal terpenting dari diagnosis AN adalah membedakan apakah lesi yang ada termasuk ke dalam lesi jinak atau ganas, yang akan memengaruhi pemberian terapi dan prognosis penyakit. Terapi AN tergantung dari penyebab yang mendasari dan ditujukan untuk memperbaiki penampilan dari segi kosmetik. **Simpulan:** Kewaspadaan klinisi harus ditingkatkan pada kasus AN untuk memberikan penatalaksanaan yang tepat sejak dini.

**Kata kunci:** Akantosis nigrikans, resistensi insulin, sindrom metabolik.

#### **ABSTRACT**

**Background:** Acanthosis nigricans (AN) is a cutaneous disorder that is characterized by coarse hyperpigmented patch or plaque with a velvety structure, being symmetrically distributed on intertriginous area. Aside as a strong clinical sign of the presence of insulin resistance and metabolic syndrome, AN has been associated with malignancies, drugs and syndromes. **Purpose:** To explain the pathophysiology, diagnosis and clinical manifestation of AN, as well as its classification. **Review:** Existing classification of AN often inconsistent, overlapping and confusing. The most important notion about AN is to distinguish whether existing AN lesions belong to benign or malignant lesions, which have implications for treatment and prognosis. The aims of AN treatment are to treat the underlying disease and to improve cosmetic appearance. **Conclusion:** In finding cases with AN manifestation, clinicians shall be aware of the metabolic syndrome related and take necessary management at the earliest.

**Key words:** Acanthosis nigricans, insulin resistance, metabolic syndrome.

Alamat korespondensi: Retno Danarti, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran, Fakultas Kesehatan Masyarakat dan Fakultas Keperawatan Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Provinsi Dr. Sardjito, Gedung Radiopoetro Lt3, Jl. Farmako Sekip Yogyakarta 55281, Indonesia. Telepon/Fax: +62 274 560700, e-mail: danarti@ugm.ac.id

#### **PENDAHULUAN**

Akantosis nigrikans (AN) merupakan kelainan kulit yang secara klinis ditandai oleh adanya *patch* atau plak berwarna coklat, abu-abu sampai hitam, disertai dengan struktur seperti beludru. Lesi kulit terdistribusi simetris pada daerah lipatan.<sup>1</sup> Terminologi AN pertama kali diusulkan oleh Unna dan kasus pertama dipublikasikan oleh Pollitzer dan Janovsky pada tahun 1891.<sup>2,3</sup>

Akantosis nigrikans dapat menjadi indikator adanya resistensi insulin dan kelainan metabolik,<sup>4</sup>

selain itu AN berhubungan pula dengan keganasan, penggunaan obat-obatan, serta dapat juga menjadi salah satu manifestasi yang menyertai sindrom.<sup>2</sup> Klasifikasi AN yang ada seringkali tidak konsisten, tumpang tindih dan membingungkan. Hal terpenting dari diagnosis AN adalah membedakan apakah lesi AN tersebut termasuk ke dalam AN jinak atau ganas, yang memiliki implikasi terapi dan prognosis.<sup>1</sup>

Tinjauan pustaka ini akan membahas patofisiologi, diagnosis, manifestasi klinis serta klasifikasi AN terutama pada anak. Klinisi diharapkan

dapat mendeteksi AN dan memberikan penatalaksanaan yang tepat sejak dini pada anak.

## TELAAH KEPUSTAKAAN

Insidensi AN sampai saat ini belum diketahui secara pasti.<sup>1</sup> Prevalensi AN dilaporkan meningkat secara paralel dengan peningkatan obesitas, berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes melitus.<sup>5,6</sup> Studi internasional yang melibatkan anak-anak dan remaja obesitas, memperkirakan prevalensi AN berkisar antara 49,2%-58,2%, sedangkan prevalensi AN yang berhubungan dengan keganasan dan sindrom sangat jarang dijumpai dan tidak ada data pasti.<sup>1</sup> Insidensi AN meningkat seiring usia dan tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan.<sup>2,3</sup>

Akantosis nigrikans disebabkan karena peningkatan faktor-faktor yang dapat menstimulasi keratinosit dan fibroblas. Akantosis nigrikans yang berhubungan dengan keganasan disebabkan kemampuan sel tumor untuk mengekspresikan peptida yang dapat meningkatkan proliferasi sel. Peptida yang disekresikan antara lain *growth factor*, *insulin like activity* dan *transforming growth factor- $\alpha$*  yang akan menstimulus pertumbuhan keratinosit.<sup>1,7,8</sup>

Insulin memiliki peranan yang signifikan dalam patogenesis AN yang tidak berhubungan dengan keganasan yaitu melalui proses resistensi insulin. Secara biologis insulin akan berikatan dengan reseptornya dan dapat pula berikatan dengan *insulin-like receptors*. Pada kadar yang tinggi insulin dapat mengaktifkan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1R), yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan memediasi proliferasi keratinosit dan fibroblas. Selain memiliki efek secara langsung pada reseptor IGF-1R insulin juga mampu meningkatkan kadar *free* IGF-1 pada sirkulasi, yang juga akan meningkatkan diferensiasi sel.<sup>7</sup>

Diagnosis AN ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis yang ditandai dengan adanya *patch* atau plak hiperpigmentasi dengan tekstur seperti beludru (Gambar 1). Lesi awal berupa *patch* warna coklat, hitam atau abu-abu yang terasa kasar dan kering, disertai dengan lesi papilomatosa yang teraba seperti beludru. Semakin lama, lesi akan semakin menebal, disertai dengan aksentuasi garis kulit dan semakin menonjol serta verukosa.<sup>7</sup> Akantosis nigrikans bersifat asimtomatik, dapat disertai keluhan gatal.<sup>6</sup> Lesi AN terdistribusi simetris dengan predisposisi pada daerah lipatan seperti leher, aksila, inguinal dan anogenital. Lesi dapat meluas ke area tubuh lain seperti wajah, kelopak mata, siku dan lutut bagian ekstensor, bibir dan konjungtiva.<sup>3,7</sup> Lesi awal pada anak berupa *patch* atau plak hiperpigmentasi pada area leher dan aksila yang sering salah diartikan sebagai kotoran.<sup>3</sup>

Biopsi jarang dilakukan pada kasus AN kecuali pada kasus-kasus yang meragukan. Pemeriksaan histopatologi pada epidermis didapatkan akantosis, hiperkeratosis, dan papilomatosis. Pigmentasi yang terjadi disebabkan oleh hiperkeratosis epidermis, walaupun kadang dapat dijumpai peningkatan melanin pada stratum korneum. Sel inflamasi jarang dijumpai pada lapisan dermis.<sup>3,7</sup>

Sejumlah sistem klasifikasi AN telah dijabarkan namun seringkali tidak konsisten, tumpang tindih, dan membingungkan.<sup>2,7</sup> Curth membagi AN menjadi 4 tipe yaitu jinak, ganas, sindromik, dan AN yang diinduksi oleh obesitas.<sup>9</sup> Hernandez-Perez mengajukan klasifikasi yang lebih sederhana yaitu AN sederhana (*simple* AN) yang tidak berhubungan dengan keganasan dan AN paraneoplastik.<sup>10</sup> Sinha dan Schwartz membagi AN menjadi 8 bentuk yaitu: jinak, berkaitan dengan obesitas, berhubungan dengan sindrom, ganas, unilateral, akral, diinduksi oleh obat, dan tipe campuran. Berdasarkan klasifikasi yang ada, penting untuk membedakan suatu lesi AN termasuk ke dalam tipe jinak atau ganas. Hal tersebut akan memengaruhi diagnosis dan prognosis.<sup>11</sup>

Akantosis nigrikans yang berhubungan dengan keganasan biasa dijumpai pada pasien yang berusia lebih dari 40 tahun atau pada anak biasanya dijumpai pada usia setelah pubertas. Beberapa petunjuk yang dapat meningkatkan kecurigaan dokter ke arah tipe ganas yaitu apabila disertai rasa gatal, penyebaran yang cepat dan melibatkan area yang luas. Lesi seringkali berada pada area yang atipikal, bahkan dapat dijumpai pada membran mukosa, periokular dan perioral.<sup>12</sup> Akantosis nigrikans mayoritas ditemukan pada keganasan gastrointestinal tipe adonekarsinoma. Beberapa laporan kasus, melaporkan AN tipe ganas pada anak yang berhubungan dengan adenokarsinoma gaster, tumor Wilm's dan sarkoma osteogenik.<sup>1,7,8</sup>

Akantosis nigrikans tipe familial sangat jarang dijumpai, lesi dapat timbul pada saat lahir atau selama masa anak, terutama saat pubertas.<sup>13-16</sup> Lesi awal sering dijumpai unilateral pada palmar maupun plantar, kemudian menyebar, tetapi jarang generalisata.<sup>15</sup>

Akantosis nigrikans yang berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas adalah jenis AN yang paling banyak dijumpai, baik pada anak maupun dewasa.<sup>5,17-18</sup> Anak dengan AN memiliki insulin puasa dan kadar *homeostasis model assesement for insulin-resistance* (HOMA-IR) yang lebih tinggi dibandingkan anak obesitas tanpa AN.<sup>5,19</sup> Pada anak yang obesitas, AN merupakan penanda dan alat diagnosis klinis yang penting dan dapat diandalkan untuk menilai terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia.<sup>5,17</sup> *American Diabetes Association* telah memasukan AN sebagai indikator terdapatnya risiko diabetes melitus pada

remaja dengan obesitas.<sup>6</sup> Derajat keparahan AN berkorelasi positif dengan peningkatan resistensi insulin.<sup>3,5</sup>

Akantosis nigrikans dapat pula menjadi prediktor kuat terjadinya sindrom metabolik.<sup>2,4,20</sup> Anak dengan AN menunjukkan tekanan darah sistolik dan diastolik, trigliserida, insulin, dan HOMA-IR yang lebih tinggi, dan kadar HDL yang lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan anak tanpa AN.<sup>5</sup> Anak *overweight* dan obesitas yang disertai AN, selain memiliki risiko tinggi terjadinya resistensi insulin, juga berisiko untuk terjadi komorbiditas kardiometabolik.<sup>6</sup>

Berbagai macam sindrom disertai dengan manifestasi AN, beberapa diantaranya telah diketahui karena adanya defek pada insulin. Sindrom yang paling sering berhubungan dan banyak dibicarakan adalah sindrom resistensi insulin tipe A dan tipe B.<sup>7</sup> Sindrom resistensi insulin tipe A atau yang dikenal dengan sindrom *hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans* (HAIR-AN) merupakan salah satu sub tipe dari sindrom ovarium polikistik.<sup>21</sup> Sindrom ini menunjukkan adanya mutasi pada reseptor insulin. Sindrom HAIR-AN ditemukan pada hampir 5% wanita dengan hiperandrogenisme, sering didapatkan pada perempuan kulit hitam, dengan lesi AN yang dapat timbul pada awal masa anak dan berkembang cepat saat pubertas.<sup>21</sup> Sindrom resistensi insulin tipe B merupakan kelainan autoimun yang

jarang didapatkan. Sindrom ini terjadi karena adanya autoantibodi terhadap reseptor insulin, sehingga terjadi resistensi insulin dan hiperglikemia. Sindrom ini jarang dijumpai pada anak, biasa dijumpai pada pasien usia di atas 40 tahun dengan ras Afrika-Amerika. Tanda klinis dari sindrom resistensi tipe B adalah akantosis nigrikans, terutama pada daerah perioral dan periorbital, penurunan berat badan, kadar testosteron dan adiponektin yang tinggi, dan kadar trigliserid yang rendah. Beberapa kasus sindrom resistensi insulin tipe B dilaporkan terjadi bersama penyakit autoimun lain seperti lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjorgen, dermatomiositis, skleroderma, dan mieloma multipel.<sup>22</sup>

Sindrom resistensi insulin lainnya adalah *leprechaunism* (sindrom Donohue) dan sindrom Rabson-Mendenhall. Pada kedua sindrom ini didapatkan adanya mutasi pada gen reseptor insulin dan diturunkan secara resesif autonoma.<sup>23,24</sup> Akantosis nigrikans juga berhubungan dengan berbagai macam sindrom kongenital lainnya, seperti sindrom Bloom, sindrom Berardinelli-Seip, sindrom Crauzon, sindrom Rud, sindrom Prader-Willi dan sindrom Cosetello.<sup>1</sup>

Akantosis nigrikans juga dapat dicetuskan oleh penggunaan obat, tetapi AN tipe ini jarang ditemukan pada anak. Beberapa obat yang dilaporkan adalah asam nikotik, insulin, dietilstilbestrol, dan kortikosteroid. Lesi akan membaik dalam waktu 4-10 minggu setelah penghentian obat.<sup>1,7</sup>



**Gambar 1.** Akantosis nigrikans: plak hiperpigmentasi dengan tekstur seperti beludru pada leher dan lipat aksila pada anak dengan obesitas. (Foto koleksi KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito)

## PEMBAHASAN

Akantosis nigrikans bukan hanya sekedar kelainan kulit, AN dapat menjadi salah satu tanda adanya penyakit lain yang mendasari. Sebagai klinisi hal terpenting jika menjumpai kasus AN adalah mengevaluasi dan mengidentifikasi penyakit yang mendasari, membedakan suatu lesi AN termasuk tipe jinak atau ganas. Terapi AN bergantung pada penyebab yang mendasari. Terapi AN ditujukan untuk memperbaiki penampilan dari segi kosmetik.<sup>3,7</sup> Tahap

pertama penatalaksanaan AN adalah untuk mengevaluasi dan mengidentifikasi penyakit yang mendasari. Akantosis nigrikans yang berhubungan dengan keganasan, memerlukan diagnosis dan terapi tumor primer.<sup>1</sup> Regresi AN akan dijumpai seiring dengan terapi keganasan yang mendasari dan lesi yang muncul kembali dapat menjadi penanda rekurensi ataupun metastasis dari keganasan. Prognosis AN pada anak dengan keganasan biasanya kurang baik, dengan angka ketahanan hidup kurang lebih dua tahun.<sup>8</sup>

Penatalaksanaan tipe AN yang berhubungan dengan obesitas ditujukan untuk mengurangi risiko komplikasi penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus yang meliputi penurunan berat badan, perubahan gaya hidup, pemeriksaan lengkap untuk mengevaluasi kemungkinan sindrom metabolik, dan edukasi. Farmakoterapi dapat diberikan sebagai terapi tambahan dengan pilihan yang terbatas.<sup>3,25</sup> Farmakoterapi yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) adalah orlistat (Xenical®) untuk anak usia 12-16 tahun. Pengobatan yang telah disetujui oleh FDA adalah metformin. Terapi ini hanya diberikan pada anak yang telah terdiagnosis diabetes melitus tipe 2.<sup>3</sup> Dosis metformin dimulai dari 500 mg/hari dan dapat ditingkatkan hingga 3 kali per hari.<sup>25</sup> Resistensi insulin dan hiperglikemia pada tipe AN yang berhubungan dengan sindrom dapat diberikan metformin, thiazolidinedion, atau insulin. Sampai saat ini prognosis pasien AN dengan sindrom kurang baik.<sup>7</sup>

Perbaikan lesi AN pada sebagian besar pasien merupakan hal yang penting. Sampai saat ini belum ada pedoman untuk terapi AN. Terapi topikal yang diberikan dapat berupa kalsipotriol, retinoid, asam trikloroasetat, podofilin, urea, asam salisilat, dan kombinasi antara tretinoin, hidrokuinon, dan fluosinolon asetonid. Terapi tersebut telah dilaporkan pada beberapa kasus dengan tingkat keberhasilan yang berbeda. Terapi lain yang telah dilaporkan adalah dermabrasi dan laser.<sup>3,7</sup> Penatalaksanaan AN yang tepat akan memengaruhi prognosis penyakit.

#### KEPUSTAKAAN

- Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tuzun Y. Acanthosis nigricans: a fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33(4):466-70.
- Karadag AS, You Y, Danarti R, Al-Khuzae S, Chen WC. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):48-53.
- Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: Prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther* 2017;8:1-10.
- Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, et al. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts* 2013;6(1):48-56.
- Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis nigricans as a clinical predictor of insulin resistance in obese children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19(4):251-8.
- Ng HY, Young JHM, Huen KF, Chan LTW. Acanthosis nigricans in obese Chinese children. *Hong Kong Med J* 2014;20(4):290-6.
- Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(3):239-49.
- Zhang N, Qian Y, Feng AP. Acanthosis nigricans, tripe palms, and sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: Case report and literature review in China. *Int J Dermatol* 2015;54(3):338-42.
- Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol* 1976;15(8):592-3.
- Hernandez-Perez E. On the classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol* 1984;23(9):605-6.
- Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(3):502-8.
- Lee HC, Ker KJ, Chong WS. Oral malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with renal urothelial carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151(12):1381-3.
- Ahmad S, Mahmoudi H, Naeem M, Betz RC. Autosomal recessive isolated familial acanthosis nigricans in a Pakistani family due to a homozygous mutation in the insulin receptor gene. *Br J Dermatol* 2013;169(2):476-8.
- Berk DR, Spector EB, Bayliss SJ. Familial acanthosis nigricans due to K650T FGFR3 mutation. *Arch Dermatol* 2007;143(9):1153-6.
- Fukuchi K, Tatsuno K, Matsushita K, Kubo A, Ito T, Tokura Y. Familial acanthosis nigricans with p.K650T FGFR3 mutation. *J Dermatol* 2018;45(2):207-10.
- Cossiez Cacard MA, Coulombe J, Bernard P, Kaci N, Bressieux JM, Souchon PF, et al. Familial hypochondroplasia and acanthosis nigricans with FGFR3 K650T mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(5):897-8.
- Bhagyanathan M, Dhayanithy D, Parambath VA, Bijayraj R. Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance - An important risk factor for diabetes mellitus type-2. *J Family Med Prim Care* 2017;6(1):43-6.
- Slyper AH, Kashmer L, Huang WM, Reem Y. Acanthosis nigricans, vitamin D, and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(11-12):1107-11.
- Verma S, Vasani R, Joshi R, Phiske M, Punjabi P, Toprani T. A descriptive study of facial acanthosis nigricans and its association with body mass index, waist circumference and insulin resistance using HOMA2 IR. *Indian Dermatol Online J* 2016;7(6):498-503.
- Panda S, Das A, Lahiri K, Chatterjee M, Padhi T, Rathi S, et al. Facial acanthosis nigricans: A

- morphological marker of metabolic syndrome. *Indian J Dermatol* 2017;62(6):591-7.
21. Dedjan AH, Chadi A, El Aziz S, Farouqi A. Hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans syndrome. *Case Rep Endocrinol* 2015;2015:193097.
  22. Zelada H, Gammara D, Arbanil H, Manrique H. Type B insulin resistance in Peru. *Am J Med Sci* 2017;353(3):258-62.
  23. Sinnarajah K, Dayasiri MBKC, Dissanayake NDW, Kudagammana ST, Jayaweera AHM. Rabson Mendenhall syndrome caused by a novel missense mutation. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:21.
  24. Nijim Y, Awni Y, Adawi A, Bowirrat A. Classic case report of Donohue syndrome (Leprechaunism; OMIM \*246200): The impact of consanguineous mating. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2710.
  25. Giri D, Alsaffar H, Ramakrishnan R. Acanthosis nigricans and its response to metformin. *Pediatr Dermatol* 2017;34(5):e281-2.