



Akreditasi PB IDI-3 SKP

Liken Amiloidosis - Diagnosis dan Terapi

Angelia Carolin, Putu Dyah Ayu Saraswati
RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Liken amiloidosis adalah bentuk umum amiloidosis kulit primer yang sering didapatkan pada populasi di Amerika Tengah dan Selatan, Timur Tengah, dan Asia. Penyebabnya tidak diketahui, diperkirakan oleh garukan didukung faktor genetik dan faktor virus. Diagnosis dikonfirmasi dengan deteksi deposit amiloid di dermis papiler. Pilihan terapi adalah dengan *steroid* topikal atau intralesi, antihistamin, agen *retinoid*, dan terapi terbaru laser dermabrasi. Prognosis umumnya baik, pada beberapa kasus mengakibatkan rasa gatal kronis yang dapat mengganggu kualitas hidup.

Kata Kunci: Garukan, liken amiloidosis, protein amiloid

ABSTRACT

Lichen amyloidosis is a common form of primary cutaneous amyloidosis, occurs mainly in Central and South America, the Middle East, and Asia. The cause is unknown, it is thought to be caused by scratching supported by genetic factors and viral factors. Diagnosis is confirmed by the detection of amyloid deposits in the papillary dermis. Treatment are with topical or intralesional steroids, antihistamines, retinoid agents, and laser dermabrasion. Prognosis is generally good, but in some cases, caused chronic itching that can interfere with the patient's quality of life.

Angelia Carolin, Putu Dyah Ayu Saraswati. Lichen Amyloidosis - Diagnosis and Management

Keywords: Scratching, lichen amyloidosis, amyloid protein



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Amiloidosis merupakan kelainan yang langka dan heterogen, ditandai dengan pengendapan protein amiloid yang menumpuk secara tidak normal dalam jaringan. Deposit amiloid terbentuk dari protein larut *globular* yang mengalami penumpukan abnormal kemudian mengalami agregasi menjadi *fibril* hidrofobik, tidak larut, non-fungsional, dan tahan terhadap degradasi, sehingga menyebabkan kerusakan organ secara progresif.¹ Penumpukan dapat terjadi di beberapa lokasi tubuh, termasuk di kulit.²

Virchow memperkenalkan istilah "amiloid" (seperti pati) untuk menunjuk pada bahan amorf mirip pati atau selulosa.² Amiloid merupakan bahan protein ekstraseluler yang dapat menumpuk di kulit dan organ lain. *Primary localized cutaneous amyloidosis* (PLCA)

adalah penyakit kulit langka yang ditandai dengan deposisi amiloid di dermis tanpa keterlibatan sistemik. Amiloid pada PLCA terbentuk dari peptida keratin yang berasal dari keratinosit nekrotik.³

Primary cutaneous amyloidosis (PCA) adalah kondisi yang umum terjadi pada populasi Asia dan Amerika Selatan, ditandai dengan penumpukan ekstraseluler fibril amiloid di kulit tanpa keterlibatan organ internal. Penyakit ini berkaitan erat dengan rasa gatal dan gangguan rasa nyaman, sehingga dapat menyebabkan gangguan psikologis.⁴ PCA terdiri dari beberapa varian klinis, termasuk amiloidosis makula (MA), liken amiloidosis (LA), amiloidosis nodular (NA), amiloidosis bifasik (BA, kombinasi MA dan LA), amiloidosis kutis *dyschromica* (*amyloidosis cutis dyschromica/ACD*), dan amiloidosis anosakral (AA).²

LA merupakan bentuk amiloidosis kulit terlokalisasi primer yang paling sering dijumpai. LA muncul secara klinis sebagai papula multipel, sangat gatal, hiperpigmentasi, hiperkeratosis pada kaki bagian anterior, paha, dan lengan bawah yang kemudian menyatu menjadi plak.⁵ LA awalnya berupa papula hiperkeratosis persisten, yang dapat bergabung membentuk plak abu-abu-coklat, di tulang kering atau permukaan ekstremitas ekstensor lain, dan terasa gatal.⁶

EPIDEMIOLOGI

LA biasanya muncul pada usia dekade ke-5 atau ke-6, lebih sering dijumpai pada pria dengan fototipe kulit lebih gelap, serta dapat dikaitkan dengan keganasan endokrin multipel.⁷ LA jarang terjadi di Eropa dan Amerika Utara, tetapi sering dijumpai di Amerika Tengah dan Selatan, Timur Tengah, dan Asia.⁸ Penelitian LA

Alamat Korespondensi email: angelia.caroline17@gmail.com



Gambar 1. (A) Papula halus, *pinpoint*, kecoklatan yang menyatu menjadi *ripple pattern* pada permukaan anterior tulang kering bawah. (B) Tampilan papula dari dekat, didiagnosis liken amiloidosis.⁷

oleh Krishna A, dkk. dari tahun 2002 hingga 2003 di India mendapatkan 62 pasien, dengan 38 terkonfirmasi secara histologis.⁸ Penelitian serupa di Jakarta, Indonesia (1983-1987), mendapatkan 78 kasus.⁹

PATOFISIOLOGI

Patogenesis LA tidak sepenuhnya dipahami, diduga ada keterlibatan virus dan genetik. Gatal merupakan gejala yang sering dijumpai pada LA. Garukan dalam waktu lama dapat mengakibatkan deposisi amiloid dermal dengan menginduksi degradasi keratinosit dan pembentukan amiloid oleh makrofag, dermal, dan fibroblas.^{2,5} Kandhari, dkk., menunjukkan bahwa sitokin inflamasi IL31 memiliki peran dalam rasa gatal intens yang terkait dengan amiloidosis kulit lokal primer.⁵

Patofisiologi LA tidak berkaitan dengan amiloidosis sistemik.¹³ Sebagian besar kasus LA bersifat sporadis, tetapi pada kasus *familial* LA (FLA) ditemukan pewarisan autosomal dominan.¹ Telah dilaporkan mutasi patogen pada OSMR dan IL31RA sebagai penyebab utama FLA. Kedua gen ini merupakan bagian dari reseptor sitokin interleukin (IL)-6.¹¹ OSMR mengkodekan *oncostatin M receptor-beta* (OSMR β), sebuah komponen dari kedua reseptor OSM tipe II dan reseptor interleukin (IL)-31, sedangkan IL31RA mengkodekan IL-31 reseptor *alpha*, yang bergabung dengan OSMR β untuk membentuk IL-31 reseptor. Sampai saat ini, 10 mutasi *missense* heterozigot di OSMR dan 1 mutasi *missense* heterozigot di IL31RA telah dilaporkan di FLA.¹¹ Studi Wali, dkk., telah menunjukkan bahwa mutasi *missense* patogen pada OSMR menghasilkan pensinyalan IL-31 yang menyimpang dan menimbulkan gejala klinis berupa gatal.¹⁴

Amiloid pada LA dianggap berasal dari keratinosit melalui degenerasi filamen dan oleh karena itu, disebut amiloid K.^{3,6} Penderita LA mengalami toleransi imunologis spesifik dengan adanya massa filamen sel epidermis yang mengalami degenerasi, sehingga amiloid dapat melekat di sekitarnya melalui fibroblas.⁶ Pembentukan amiloid *in vivo* terjadi dengan protein *wild-type* normal dan dengan protein varian genetik. Fibril mungkin mengandung protein amiloidogenik utuh atau fragmen pembelahan proteolitik. Diperlukan waktu bertahun-tahun, antara kemunculan pertama protein yang berpotensi amiloidogenik dan pengendapan amiloid yang signifikan secara klinis.¹¹

MANIFESTASI KLINIS

Amiloidosis kulit lokal primer didefinisikan sebagai amiloidosis kulit lokal tanpa keterlibatan sistemik.² Amiloidosis kulit terbagi atas tiga jenis klinis: LA, amiloidosis makula, dan amiloidosis nodular atau *tumefactive*.⁶ Bentuk makula dan papula dapat muncul bersamaan, dikenal sebagai amiloidosis bifasik.⁹ Amiloidosis nodular jarang terjadi. Deposit amiloid kulit sekunder dapat terlihat pada keratosis seboroik dan aktinik, penyakit Bowen, prokeratosis, dan radiasi UVA.^{12,13}

LA biasanya muncul sebagai papula multipel yang terasa gatal, keras, hiperpigmentasi, hiperkeratosis pada tulang kering yang kemudian menyatu untuk memberikan tampilan pola bergelombang.^{3,9} Seiring waktu, papula dapat membentuk plak menebal yang resisten terhadap pengobatan.⁷ Pada sebagian besar kasus, LA digambarkan dengan lesi putih pada bagian pusatnya terlihat seperti bekas luka dikelilingi oleh pigmentasi bervariasi,

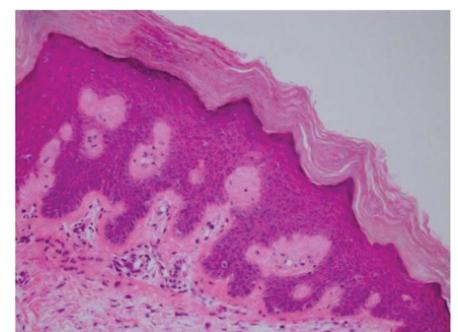
terutama dalam bentuk titik abu-abu-coklat, globul, atau seperti merica.⁴

Gatal merupakan gambaran umum amiloidosis *lichenoid* kulit,¹⁰⁻¹³ intensitasnya dapat menurunkan kualitas hidup pasien.² Diduga gatal pada *lichenoid* disebabkan oleh neuropati perifer yang menyebabkan berkurangnya ujung serabut saraf kulit di epidermis dan sambungan dermo-epidermal di daerah lesi, dan oleh karena itu, dapat meningkatkan iritabilitasnya.⁹ Aktivitas neuropati perifer berkorelasi dengan intensitas gatal.¹²

DIAGNOSIS

Diagnosis LA dapat ditegakkan secara klinis.² Biopsi kulit dapat dilakukan untuk lesi yang luas dan makin melebar.⁵ Dermoskopi dapat berguna untuk konfirmasi kecurigaan klinis PCA sebelum biopsi kulit. LA memiliki manifestasi sentral putih atau seperti bekas luka keputihan (sesuai dengan deposit amiloid atau hiperkeratosis dengan akantosis pada patologi) dikelilingi pigmentasi abu-abu-coklat, terutama dalam bentuk titik, globul, atau seperti merica (sesuai dengan inkontinensia pigmen dan hiperpigmentasi basal), yang disebut "pola dua zona".¹³

Diagnosis amiloidosis kulit dikonfirmasi dengan deteksi deposit amiloid di dermis papiler dengan studi histopatologi.⁹ Pembentukan deposit amiloid dianggap terkait dengan proses degeneratif dan apoptosis pada keratinosit basal akibat garukan kulit terus-menerus karena rasa gatal.^{10,11} Proses apoptosis mengarah pada pembentukan massa fibrilar, mengandung sitokeratin, galektin-7, dan F-aktin, akhirnya berubah menjadi amiloid.¹²



Gambar 2. Gambar histopatologi H&E. Biopsi kulit menunjukkan eosinofili homogen dalam dermis papiler dengan epidermis hiperplastik di atasnya, konsisten dengan liken amiloidosis (pembesaran 200x).⁵



Pada pemeriksaan histopatologi LA berupa gambaran deposit eosinofilik di dermis papiler dengan hiperkeratosis dan akantosis epidermis.⁵ Menurut Weyers, dkk., LA mewakili varian liken simpleks kronikus (*lichen simplex chronicus/LSC*) dan *prurigo nodularis* (PN) karena terdapat cukup bukti untuk menunjukkan bahwa LA merupakan hasil garukan, meskipun faktor tambahan yang tidak diketahui mungkin berperan, yang menjelaskan tidak adanya akumulasi amiloid di dermis papiler dalam kebanyakan kasus LSC dan PN.²

Deteksi amiloid secara histologis memerlukan pewarnaan khusus, yaitu dengan pewarna metil violet, metode PAS, pewarna merah Kongo atau merah Sirius, dan tioflavin T.^{5,7} Fibril amiloid pada LA mengikat merah Kongo (*Congophilia*) dan menunjukkan hijau *birefringence* di bawah sinar terpolarisasi.¹⁸ Pewarnaan imunohistokimia endapan amiloid dengan antibodi antikeratin (EAB-903), menunjukkan asal epidermalnya. Imunofluoresensi di LA mengungkapkan IgG, IgM, C3, dan rantai ringan, yang diyakini diserap secara pasif ke dalam agregat globular. Pada mikroskop elektron, amiloid LA terdiri dari filamen amiloid, tonofilamen normal dan terdegenerasi, serta lisosom.²

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding LA adalah LSC (plak ekskoriasi kronis dengan aksentuasi garis kulit), *lichen sclerosis et atrophicus* (plak inflamasi merah muda dengan jaringan parut atrofi putih sentral), dan *prurigo nodularis* (papula lebih besar dengan krusta hemoragik).⁷ Lesi LA muncul di tungkai, pergelangan kaki, dorsum kaki dan pinggul, sebagai papula coklat kekuningan atau coklat kemerahan yang dapat bergabung membentuk bercak hiperkeratosis, yang mungkin menyerupai liken planus, liken simpleks, atau *prurigo nodularis*.¹²

Dalam kasus lesi kulit persisten menyerupai liken simpleks kronikus, diperlukan biopsi kulit untuk menegakkan diagnosis LA.¹⁰ Dermatitis papula pruritus pretibial (PPP) memiliki gambaran klinis menyerupai LA, terdiri dari papula diskrit, bulat, dan sangat gatal, dengan permukaan halus yang disebabkan oleh gesekan halus dan persisten pada kulit pretibial, pada pemeriksaan histopatologi tidak terdapat deposisi amiloid.²

TATA LAKSANA

Pengobatan amiloidosis kulit untuk mengatasi keluhan simptomatik atau kosmetik.¹⁹ Berbagai

pilihan terapi di antaranya *steroid* topikal atau intralesi, antihistamin, terapi sinar ultraviolet, terapi laser, dermabrasi, pengkisan bedah, dan agen *retinoid*.^{7,13}

Penggunaan salep *tacrolimus* 0,1% 2 kali sehari selama 2 bulan memperbaiki kondisi lesi.¹¹ Selain itu, penggunaan kombinasi *halobetasol-tazarotene* topikal juga memberikan hasil secara signifikan setelah 2 bulan.¹⁴

Sebuah laporan kasus menunjukkan terapi *acitrein* terbukti efektif untuk LA; dimulai dari *acitrein* oral 25 mg sekali sehari dengan *halobetasol propionat* topikal 0,05% dengan *lotion salicylic acid* 3% sebelum tidur. Sebulan kemudian, ada pengurangan 90% dalam gatal dan lesi LA mulai mendatar. Setelah menyelesaikan dosis harian dua bulan, *acitrein* diturunkan menjadi 25 mg setiap hari alternatif (tidak setiap hari), kombinasi *steroid-salicylic* topikal dihentikan.¹⁵

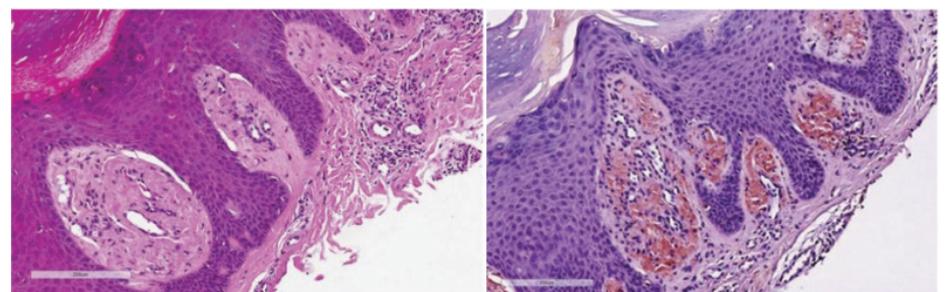
Dupilumab adalah antibodi monoklonal anti-interleukin (IL)-4 reseptor- α manusia yang memblokir pensinyalan IL4 dan IL13.¹⁹ *Dupilumab* mungkin efektif untuk rasa gatal dengan secara langsung memblokir IL4 dan IL13 pada neuron sensorik.¹⁴ Terapi mengurangi rasa gatal dapat dengan menghambat sel *T helper 2* memproduksi IL13 yang merupakan pemicu rasa gatal.¹⁴ *Dupilumab* dosis inisial 600 mg subkutan dan berlanjut 300 mg setiap 2 minggu terbukti mengurangi rasa gatal dalam 3 bulan.^{5,16} Belum ada penelitian khusus peran *dupilumab* pada terapi amiloidosis sistemik, tetapi efektif untuk terapi amiloidosis kulit seluruh tubuh.⁵

Peran *retinoid* dalam pengelolaan hiperkeratosis dan hiperproliferasi telah diketahui.^{18,19} Efek antiinflamasi *retinoid* berpotensi membantu

meningkatkan efek *corticosteroid* topikal. *Retinoid* dapat mengurangi peradangan melalui penghambatan faktor transkripsi imunoregulator, sitokin proinflamasi, dan rekrutmen leukosit. Respons anti-inflamasi yang ditingkatkan dapat mengurangi apoptosis keratinosit dan pembentukan amiloid.¹⁴

Laser ablatif fraksional juga efektif untuk LA. Laser fraksional memancarkan cahaya dalam mode *pixelated*, yang ditransmisikan ke kulit menghasilkan kolom mikroskopis kecil cedera termal pada kulit yang disebut zona mikrotermal (MTZs).¹⁵ Debris dermal-epidermal yang dihasilkan digabungkan ke dalam susunan *microscopic epidermal necrotic debris* (MENDs) dan dihilangkan dengan proses eliminasi transepidermal.^{3,14} Selanjutnya, ada stimulasi re-epitelisasi dan perbaikan yang dimediasi oleh kolom yang berdekatan dengan jaringan utuh. Keuntungan laser fraksional termasuk penyembuhan yang cepat dan *downtime* yang minimum.⁶

Laser fraksional CO₂ telah dilaporkan paling efektif.³ Laser CO₂ fraksional banyak digunakan untuk berbagai indikasi, termasuk pelapisan ulang kulit, dianggap lebih efisien dengan presisi lebih tinggi daripada laser CO₂ non-fraksional konvensional, dan perdarahan yang lebih rendah daripada laser Erbium:YAG.¹⁷ Sebuah laporan hasil pengobatan laser CO₂ yang memuaskan pada pasien yang tidak membaik dengan obat oral dan topikal; dilakukan perawatan area yang terkena dengan laser CO₂ pada pengaturan ukuran titik laser 5–8 J/cm² dan 8 mm.³ Perbaikan signifikan terlihat setelah sesi pertama; penyembuhan total dilaporkan setelah empat sesi.¹⁸ Selain laser fraksional CO₂, elektrokauter juga terbukti efektif. Adopsi teknik ekstrusi amiloid dengan



Gambar 3. Deposit eosinofilik globular (=amiloid) di ujung papila dermal di LA. noda H&E. x400 (atas). Pewarnaan merah Kongo menyoroti deposit globular oranye-merah (= amiloid) di ujung papila dermal di LA. x400 (bawah).⁵

elektrokauter dapat menginduksi *de-bulking* dan resolusi amiloidoma yang signifikan.¹

PROGNOSIS

Liken amiloidosis merupakan kondisi kronis tanpa potensi transformasi ganas atau menjadi kanker kulit dan tidak melibatkan organ dalam.¹³ Pengobatan simptomatik dan/

atau kosmetik. Prognosis umumnya baik; pada beberapa kasus mengakibatkan rasa gatal terus-menerus yang dapat mengganggu kualitas hidup.^{7,12}

DAFTAR PUSTAKA

- Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322–34.
- Kandhari R, Ramesh V, Singh A. A generalized, non-pruritic variant of lichen amyloidosis: A case report and a brief review. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):328.
- Guillet C, Steinmann S, Maul JT, Kolm I. Primary localized cutaneous amyloidosis: A retrospective study of an uncommon skin disease in the largest tertiary care center in Switzerland. *Dermatology.* 2022;238(3):579–86.
- Żychowska M, Pięta K, Rudy I, Skubisz A, Reich A. Dermoscopic features of lichen amyloidosis in caucasians—A case series and literature review. *Med.* 2021;57(10):1027.
- Humeda Y, Beasley J, Calder K. Clinical resolution of generalized lichen amyloidosis with dupilumab: A new alternative therapy. *Dermatol Online J.* 2020;26(12):4–7.
- Anitha B, Mysore V. Lichen amyloidosis: Novel treatment with fractional ablative 2,940 nm erbium: YAG laser treatment. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5(2):141.
- Ladizinski B, Lee KC. Lichen amyloidosis. *C Can Med Assoc J.* 2014;186(7):532.
- Krishna A, Nath B, Dhir GG, Kumari R, Budhiraja V, Singh K. Study on epidemiology of cutaneous amyloidosis in northern India and effectiveness of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(3):182.
- Djuanda A, Wiryadi BE, Sularsito S, Hidayat D. The epidemiology of cutaneous amyloidosis in Jakarta (Indonesia). G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Ann Acad Med.* 1988;17(4):536–40.
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1924.
- Lachmann HJ, Hawkins PN. Chapter 133. Amyloidosis of the skin. In: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8e. 8th ed. McGraw Hill Medical; 2012.
- Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Znamenskaya LF, Kondrashova VV, Nefedova MA. Cutaneous lichen amyloidosis within scratched areas. *Russ Open Med J.* 2018;7(2):2–5.
- Li X, Huang X, Du J, Zhou C. Lichen amyloidosis on the scalp: A case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:721–3.
- Shoen E, Hou A, Zahn J, Friedman A. Successful treatment of lichen amyloidosis using a fixed combination of halobetasol-propionate and tazarotene lotion. *J Drugs Dermatology.* 2021;20(3):336–7.
- Vasani RJ. Response to oral acitretin in lichen amyloidosis. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(Suppl 2):92.
- Ko MJ, Peng Y, Sen, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1151–9.e1.
- Chu H, Shin JU, Lee J, Park CO, Lee KH. Successful treatment of lichen amyloidosis accompanied by atopic dermatitis by fractional CO₂ laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(6):345–6.
- Korbi M, Akkari H, Soua Y, Mohamed M, Youssef M, Belhajdali H, et al. Lichen amyloidosis successfully treated with fractional ablative laser CO₂: A new alternative therapeutic. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;21(1):1–3.
- Anubha B. The coral crunch: Amyloidoma. *Ann Dermatol Res.* 2021;5(1):001–5.