Tinjauan Literatur

PERAN ASPEK KLINIKOPATOLOGI, IMUNOFENOTIP, DAN ANALISIS KLONALITAS UNTUK MENEGAKKAN DIAGNOSIS MYCOSIS FUNGOIDES

Diah Prabawati Retnani*✉

Abstrak

Mycosis fungoides (MF) adalah prototipe dari *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) yang bersifat indolen, dengan evolusi klinis yang lambat berupa bercak, plak dan tumor. Diagnosis MF pada stadium dini merupakan tantangan yang cukup berat bagi ahli patologi karena spesimen kulit yang diperiksa sering tidak adekuat, tidak khas dan dapat menyerupai dermatitis kronis yang resisten terhadap terapi. Diagnosis MF yang akurat memerlukan korelasi klinikopatologi yang seksama karena setiap stadium MF memiliki diagnosis banding yang berbeda baik secara klinis maupun histopatologi. Pengambilan spesimen jaringan pada lesi awal melalui biopsi terbuka (biopsi plang maupun insisional) harus mempertimbangkan waktu dan lokasi yang tepat. Aspek karakteristik klinikopatologi, imunofenotip dan pemeriksaan analisis klonalitas diharapkan dapat membantu diagnosis dengan mengurangi kemungkinan terjadinya *overdiagnosis* maupun *underdiagnosis*.

Kata kunci : dermatitis kronis, mycosis fungoides stadium dini.

THE ROLE OF CLINICOPATHOLOGICAL, IMMUNOPHENOTYPING, AND CLONALITY ANALYSIS TO ESTABLISHING THE DIAGNOSIS OF MYCOSIS FUNGOIDES

Abstract

Mycosis fungoides (MF) is a prototype of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with indolent behavior and slowly clinical evolution such patch, plaque, and tumor. Diagnosis of MF in early stage is an extremely difficult challenge for pathological experts because skin specimen from a punch or incisional biopsy is almost always inadequate to diagnose and has nonspecific features like therapy-resistant chronic dermatitis. An accurate MF diagnosis needs careful clinicopathological correlation because every stage has a clinical and histopathological differential diagnosis. Taking a tissue sampling in early MF from open biopsy (punch or incisional biopsy) should consider the best site and timing. Clinicopathological characteristics, immunophenotyping and clonality analysis examination can help to make an accurate diagnosis and eliminate the possibility of overdiagnosis or underdiagnosis.

Keywords: chronic dermatitis, early stage mycosis fungoides.

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉ E-mail: prabawatijatmiko@yahoo.com

Pendahuluan

Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) adalah limfoma sel T yang terjadi pada kulit dan dapat bersifat indolen maupun agresif.¹⁻³ Mycosis fungoides (MF) adalah prototipe dari CTCL yang bersifat indolen, dengan evolusi klinis yang lambat berupa berupa bercak, plak, dan tumor.³ Stadium dini MF dapat berjalan bertahun-tahun, dengan gambaran klasik berupa bercak kemerahan dan plak tipis, dapat menyerupai dermatosis kronik akibat radang, psoriasis maupun infeksi jamur. Mycosis fungoides secara histopatologi memiliki kemiripan dengan sejumlah lesi *likenoid* maupun limfoproliferatif yang lain. Pada stadium lanjut, terjadi perubahan gambaran klinis berupa plak yang tebal dan tumor, serta dapat berdiseminasi ke dalam kelenjar getah bening maupun organ internal. Sekitar 15-20% dari kasus MF yang berjalan indolen akan berkembang menjadi stadium yang lanjut.⁴

Diagnosis MF yang akurat memerlukan korelasi klinikopatologi yang seksama karena setiap stadium MF memiliki diagnosis banding yang berbeda baik secara klinis maupun histopatologi. Pengambilan sampel jaringan pada lesi awal melalui biopsi plong atau insisional dengan mempertimbangkan waktu dan lokasi yang tepat *Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) hanya dapat dilakukan pada lesi yang berupa massa seperti MF pada stadium tumor. Selain memiliki teknik yang mudah, cepat dengan komplikasi yang minimal, FNAB memiliki akurasi cukup tinggi untuk beberapa jenis tumor seperti pada tumor muskuloskeletal dan juga pada tumor kulit.^{5,6} Pemeriksaan imunofenotip dan biologi molekuler yang memperlihatkan klonalitas limfosit T dibutuhkan ketika gambaran klinis sesuai dengan MF, namun fitur histopatologi klasik dari MF tidak ditemukan.⁴

Studi epidemiologik yang diambil dari data *Surveillance, Epidemiology and End*

Result (SEER) menyatakan bahwa kasus CTCL di sejumlah negara di dunia termasuk Amerika mengalami peningkatan.^{4,7} Hal ini menunjukkan bahwa deteksi dan diagnosis MF stadium dini kian akurat. Insiden CTCL 10 tahun terakhir adalah 10 kasus per seribu individu setiap tahunnya. Data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2014-2018 menunjukkan jumlah kasus keganasan hematolimfoid pada kulit sekitar 10 kasus, tiga di antaranya adalah kasus MF. Meskipun angka kejadian MF masih tergolong rendah dibandingkan dengan keganasan epitelial kulit, namun penegakan diagnosisnya cukup rumit karena membutuhkan kajian yang seksama dari berbagai aspek pemeriksaan. Diagnosis yang akurat berpengaruh pada terapi dan prognosis dari penderita.

Artikel ini disusun dengan tujuan untuk mengetahui kriteria diagnosis MF berdasarkan karakteristik klinikopatologi, imunofenotip dan pemeriksaan analisis klonalitas, sehingga dapat mengurangi kemungkinan terjadinya *overdiagnosis* maupun *underdiagnosis*.

Definisi

Mycosis fungoides (MF) adalah limfoma primer dari sel T pada kulit (CTCL) dengan gambaran epidermotropisme yang memiliki karakteristik infiltrat limfosit T berukuran kecil hingga sedang berinti cerebriform. Terminologi MF hanya digunakan pada CTCL klasik dengan evolusi klinis berupa bercak, plak dan tumor serta beberapa varian yang menunjukkan evolusi klinis tersebut.^{3,7} Mycosis fungoides merupakan kelainan klonal limfosit T-*helper* memori dimana terjadi defisiensi imun dari tubuh inang. *Mycosis fungoides* dapat bertahan pada kulit selama bertahun-tahun tanpa penyebaran meskipun kurang dari 20% kasus dapat berkembang menjadi lebih progresif.^{2,4}

Epidemiologi

Angka kejadian MF sekitar 5-6 kasus/1000 penduduk/tahun dengan sebaran wilayah geografis di dunia yang bervariasi, terutama pada ras kulit hitam.³ Predileksi MF terbanyak di area kulit yang terlindung sinar matahari.^{2,8} Jumlah kasus MF pada laki-laki 2x lebih tinggi daripada wanita dengan rerata usia 55 tahun.² Di Amerika, jumlah kasus yang terdiagnosis MF tercatat sekitar 0,36-0,46 kasus/10⁵ populasi tiap tahunnya, seribu di antaranya adalah kasus baru.⁹ Progresifitas MF tergolong rendah, berevolusi dari stadium bercak, menjadi plak dan tumor.⁷ Eritroderma dapat terjadi meskipun jarang. Angka harapan hidup MF dalam 5 tahun (5 yrs) sekitar 90%.^{7,10,11}

Etiopatogenesis

Sejumlah studi menyatakan bahwa etiologi klonalitas limfosit T berasal dari berbagai agen penyebab, di antaranya antigen virus (HTLV-1), bakteri, superantigen, autoantigen, sel efektor CLA+, kemokin, profil sitokin Th1 (IL-7, IL17, IL-18, IL-21, dan IL-22) dan Th2 (IL-4 dan IL-5).¹⁰ Salah satu teori menyatakan bahwa klonalitas limfosit T pada MF berasal dari limfosit T memori CD4+ CD45RO+ yang berpotensi migrasi ke kulit dan berhubungan dengan infeksi *human T lymphocyte virus-1* (HTLV1).^{7,12} Virus HTLV-1 memiliki gen tax -yang memproduksi protein Tax- sehingga dapat mempengaruhi transformasi genom limfosit T normal. Protein Tax juga menyebabkan replikasi virus RNA melalui stimulasi transkripsi virus RNA, peningkatan survival dan pertumbuhan limfosit T yang telah terinfeksi, meningkatkan *genomic instability* melalui gangguan terhadap fungsi perbaikan DNA serta menghambat *checkpoint* pada siklus sel akibat kerusakan DNA.¹³ Meskipun demikian, limfosit T yang telah mengalami transformasi

neoplastik tersebut tidak memiliki kapasitas proliferasi secara otonom sehingga progresifitasnya tergolong rendah. Proliferasi klonal limfosit T dapat pula dipacu oleh hilangnya ketahanan imun, perubahan lingkungan mikro serta hadirnya limfosit T CD8+ sitotoksik poliklonal dan sel-sel dendritik.

Teori lain menyatakan bahwa sebelum dan pada awal stadium bercak, dermis berisi limfosit T normal dan epidermis mengandung sel-sel langerhan, pembuluh darah mengandung IgE, monosit dan sel dendritik. Pada keadaan inflamasi kronis dengan berbagai sebab, lingkungan mikro yang mendukung akan menyebabkan migrasi limfosit T neoplastik ke dalam dermis yang diatur oleh CLA, kemokin beserta reseptornya (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) serta berbagai sitokin (IL-15, IL16, IL17, IL-21, IL-22). Limfosit T efektor pada kutan dapat mengekspresikan CLA untuk berinteraksi dengan reseptor E-selektin pada venul post kapilar dermis. CCL17 dan CCL22 akan terekspresi kuat pada lesi MF. Pada stadium bercak dan plak, CXCR3 dan CLA akan terekspresi kuat pada limfosit T CD4+ neoplastik, sehingga menyebabkan limfosit T CD4+ neoplastik tersebut mudah masuk ke dalam epidermis (*epidermotropism*). Pada stadium tumor keberadaan CXCR3 dan CLA akan menurun sehingga gambaran epidermotropisme maupun *Pautriers microabcess* tidak dapat ditemukan lagi pada pemeriksaan histopatologi.¹⁰

Lingkungan mikro yang mendukung terjadi MF tercermin pada faktor risiko yang dialami pasien dengan *body mass index* (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, perokok sigaret lebih dari 40 tahun, keadaan eksim yang terus menerus, riwayat keluarga dengan *multiple myeloma*, serta beberapa profesi seperti petani, tukang kayu, tukang cat.¹⁰

Pengambilan Spesimen Biopsi

Biopsi plong maupun insisi tidak menjamin diagnosis MF dapat ditegakkan secara mutlak, baik dengan serangkaian pemeriksaan imunofenotip maupun analisis klonalitas menggunakan TCR-*gene rearrangement*. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan histopatologi, di antaranya pengambilan spesimen biopsi pada lesi dengan bentuk yang tidak khas meskipun secara teknis mudah dilakukan. Terapi topikal yang beragam dan berganti-ganti, radiasi sinar UV jangka panjang, pengambilan spesimen pada area yang sering digaruk maupun area yang terekspos sinar matahari juga mempengaruhi hasil pemeriksaan histopatologi. Penghentian terapi selama 2-3 minggu sebelum dilakukan biopsi ulang dapat memperjelas gambaran histopatologi.¹⁴

Gambaran Klasik Gejala Klinis dan Histopatologik Mycosis Fungoides

Mycosis fungoides memiliki onset yang lambat dan menahun sehingga sulit dibedakan dengan lesi kulit nonneoplastik pada stadium dini. Durasi rata-rata dari penampakan awal gejala kulit sampai tegak diagnosis MF sekitar 6 tahun. Stadium klinis pada MF terdiri dari stadium bercak, plak, dan tumor.⁷ Mycosis fungoides memiliki varian klinis yang lebih jarang berupa eritrodermi, bula, hipopigmentasi, verukosa, pustular, palmoplantar dan *acanthosis nigricans-like* namun tetap memiliki perjalanan penyakit seperti MF klasik.⁹

A. Mycosis Fungoides Stadium Bercak

Gejala Klinis Mycosis Fungoides Stadium Bercak

Pada awal onset terjadi bentuk bercak (lesi datar bersisik), irreguler, asimetris, berwarna *pink*, ungu tua hingga kemerahan,

dengan batas jelas, ukuran bervariasi, tunggal maupun multipel bersisik dengan ukuran dan jumlah bervariasi dari 2 sampai 15 cm, bentuk oval kadang *digitate/ finger shape* (menjari) (Gambar 1A). Lesi ini terjadi umumnya pada daerah yang tertutup sinar matahari, area intertriginosa dengan gambaran '*bathing trunk*' seperti gluteus, abdomen, lipat paha serta di bawah lipatan payudara pada wanita.^{7, 9, 15}

Pruritus merupakan gejala yang umum dan seringkali parah. Pada stadium ini diagnosis akan sulit ditegakkan. Keadaan semacam ini hilang timbul, dapat berlangsung hingga 10-20 tahun dan sering dianggap sebagai dermatitis kronis -seperti dermatitis kontak, atopia, psoriasis maupun eksim- namun resisten terhadap terapi.^{11, 15}

Sebagian dari pasien dapat menceritakan pola dan perjalanan lesi sebelumnya, namun sebagian lainnya hanya merasakan kulitnya berubah menjadi tipis dan keriput, ditandai dengan hipo dan hiperpigmentasi. Keadaan ini dikenal sebagai *poikiloderma atrophicans vasculare*.^{7, 9}

Gambaran Histopatologik Mycosis Fungoides Stadium Bercak

Istilah stadium dini MF dikenal pula dengan istilah *clonal dermatitis*, *parapsoriasis*, *generalized idiopathic follicular mucinosis*, *T cell dyscrasia*.¹⁴ Stadium bercak memiliki gambaran histopatologi yang bervariasi dari epidermis yang terlihat normal hingga fitur yang patognomonis untuk MF. Cerroni dkk (2005) melakukan penelitian tentang gambaran histopatologi dari 745 spesimen biopsi yang diperoleh dari 427 pasien dengan MF stadium dini di Austria. Gambaran histopatologi yang dapat ditemukan pada MF stadium dini dapat dilihat pada Tabel 1.

Mycosis fungoides stadium dini memiliki gambaran terbanyak berupa fibrosis papilla dermis (97%) diikuti adanya infiltrat limfosit fokal pada dermis (66%).

Gambar 1. Mycosis fungoides stadium bercak.

Keterangan: A. Lesi berupa bercak kemerahan, batas jelas, ukuran bervariasi pada punggung. B. Jajaran limfosit pada stratum basalis menyerupai *string of pearls (tagging)* (panah biru) (Pewarnaan HE, 100x).¹⁴

Tabel 1. Gambaran histopatologi mycosis fungoides stadium bercak.¹⁴

Gambaran Histopatologi	Persentase Kejadian (%)
Epidermis normal	48
Hiperplasia psoriasiform	35
Hiperplasia ireguler	4
Epidermis flat dan atrofi	13
Spongiosis yang nyata	4
Keratinosit nekrosis	23
Perubahan pada dermoepidermal junction (interface dermatitis)	61
Epidermotropisme	40
Tidak ditemukan epidermotropisme	4
Limfosit atipik	9
Infiltrat limfosit pada dermis (patchy lichenoid)	66
Perubahan pada dermis (fibrosis/edema pada papilla dermis)	97
Purpura	8
Melanofag	4

Reaksi *likenoid* berupa infiltrat limfosit padat di perbatasan dermis-epidermis (*interface dermatitis*), terjadi pada 61% kasus. Gambaran epidermotropisme yaitu infiltrasi limfosit atipik dengan inti bulat ireguler, dikelilingi halo pada epidermis tanpa disertai spongiosis di sekitarnya juga sering ditemukan.^{1,7 14,16}

Diagnosis MF stadium dini memerlukan korelasi biopsi multipel dari beberapa lokasi dan pengulangan pengambilan biopsi di lain waktu. Mycosis fungoides stadium dini sering disertai sel eosinofil pada dermis dan

epidermis dalam jumlah lebih banyak dibandingkan dermatitis kontak alergi atau atopi.⁷

Keberadaan sel limfosit T sering tersusun linier (pola lentiginosa) pada zona membran basal yang dikenal sebagai *tagging* atau *string of pearls* (Gambar 1B).^{2,9} Epidermotropisme biasanya tidak disertai spongiosis pada epidermis/folikel rambut, namun sekitar 30% kasus MF menunjukkan spongiosis fokal yang berada cukup jauh dari infiltrat sel limfosit T neoplastik.

Tabel 2. Diagnosis banding histopatologi *Mycosis fungoides* stadium bercak.^{1,7,11,17}

Pola Reaksi Histopatologi	Penyakit yang Memberikan Gambaran Pola Histopatologi Serupa dengan Mycosis Fungoides
Pola Psoriasiform dan Likenoid	Sifilis sekunder Purpura likenoid Liken striatus Liken sklerosus et atropikus Morfea Pitiriasis likenoides Reaksi obat
Pola Spongiotik, Psoriasiform dan Likenoid	Bulous pemfigoid fase urtikaria Reaksi obat Dermatitis kontak alergik/ Dermatitis kontak likenoid Dermatitis kronik fotoalergik
Pola Atropik Likenoid	Mycosis fungoides stadium bercak atropik Liken planus atropik Purpura likenoid Melanoma regresi, penyakit Bowen, superficial basal cell carcinoma Lesi poikilodermatous dari dermatomiositis

Beberapa kasus menunjukkan gambaran epidermal atropi maupun hiperplasia psoriasiform dengan parakeratosis fokal dan hiperkeratosis.⁹ Papila dermis dapat mengalami fibrotik berat dengan atelektasis dan sebaran melanofag. Berkas kolagen pada papila dermis tersusun vertikal dan tidak teratur, biasanya terjadi akibat garukan.⁹ Pada Tabel 2 ditampilkan gambaran histopatologik yang dapat dijumpai pada lesi awal MF, sehingga mengaburkan fitur yang patognomonis jika tidak diamati dengan seksama.

B. Mycosis Fungoides Stadium Plak

Gejala Klinis Mycosis Fungoides Stadium Plak

Bercak dan plak dapat terlihat sebagai kondisi kulit dengan telangiektasis, atropi, hipopigmentasi dan/atau hiperpigmentasi yang disebut poikiloderma. Progresifitas dari bercak menjadi plak hingga tumor adalah variasi yang sulit diprediksi. Lesi plak berbatas jelas dan bersisik dengan indurasi yang bervariasi, berwarna merah kehitaman hingga keunguan gelap dan dapat mengalami remisi spontan atau bergabung membentuk konfigurasi tertentu (*annular, semiannular, serpigi-*

nosa). Lesi dapat menyerupai dermatofitosis karena bagian sentral lesi dapat menyembuh dengan tepi yang aktif.

Mycosis fungoides yang meliputi 80% area permukaan tubuh dengan batas tidak jelas dan terdapat riwayat hilang timbulnya stadium bercak dan plak dikategorikan sebagai MF eritrodermi. Lesi plak maupun eritrodermi dapat berasal dari lesi bercak maupun *de novo*⁽¹⁵⁾ Kulit pada MF eritrodermi terlihat lebih merah, terang dan difus, bersisik membentuk pulau-pulau terutama di daerah lipatan abdomen, antecubiti dan aksila (*folded luggage sign*).

Mycosis fungoides eritrodermi sering disertai gejala sistemik berupa demam, penurunan berat badan, malaise, insomia karena pruritus hebat hingga kehilangan keseimbangan suhu tubuh. Gejala yang lebih jarang berupa fisura, nyeri, sisik pada telapak tangan dan kaki, alopesia, distrofi kuku, edema pergelangan kaki dan kulit menjadi mengkilat. Diagnosis banding MF stadium eritrodermi secara klinis adalah *Sezary syndrome, psoriasis vulgaris* fase eritrodermi dan *chronic spongiotic dermatitis*. Pasien dengan MF eritrodermi dapat berkembang menjadi stadium tumor.¹⁵

Gambar 2. Mycosis fungoides stadium plak.

Keterangan: A. Lesi berupa plak di punggung dengan variasi ukuran, berskuama tipis, menyatu dan membentuk kepulauan. B. Epidermotropisme limfosit T atipik (panah kuning) dan *Pautrier's microabscess* (panah biru) (Pewarnaan HE, 100x).¹⁴

Gambaran Histopatologik Mycosis Fungoides Stadium Plak

Lesi MF stadium plak dan eritrodermi dapat memiliki kesamaan gambaran histopatologik yaitu infiltrat limfosit T padat, berbentuk *band-like* pada dermis superfisial. Pada stadium plak lebih terlihat epidermotropisme yang nyata pada epidermis. Bentuk limfosit T neoplastik berinti bulat, serebriform dan hiperkonvolusi kadang berkelompok membentuk formasi *intra-epidermal Pautrier's microabscess* tanpa pelebaran jarak antar keratinosit atau spongiosis.^{9,15} *Pautrier's microabscess* yang terdapat pada MF berbentuk bulat, berbeda dengan *Langerhans cells pustule* pada *chronic spongiotic dermatitis* yang berbentuk vas dengan bagian atas terbuka pada lapisan spinosum. *Langerhans cells pustule* berisi komponen yang heterogen, yang terdapat sel Langerhans berinti pucat, vesikuler, *reniform* dan mengekspresikan CD1a atau Langerin.⁷ Mycosis fungoides maupun *psoriasis vulgaris* menunjukkan pola hiperplasia *psoriasiform*, namun fitur histopatologi dari *psoriasis vulgaris* tidak mengandung eosinofil seperti pada MF.

Menurut sistem klasifikasi *World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer* (WHO/EORTC), *Sezary syndrome* (SS) merupakan entitas tersendiri yang dapat bersifat agresif dengan prognosis yang buruk. Triad dari SS

adalah eritrodermi, limfadenopati masif dan peningkatan kadar sel Sezary pada darah lebih dari 1000 sel/ μ L.² Diagnosis banding MF stadium plak adalah *lymphomatoid papulosis* (LyP) tipe B dan D, serta *primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T cell lymphoma* disebabkan gambaran epidermotropisme yang dominan.³

C. Mycosis Fungoides Stadium Tumor

Gejala Klinis Mycosis Fungoides Stadium Tumor

Tumor merupakan stadium yang muncul pada sekitar 10% kasus MF, berupa indurasi kemerahan, permukaan halus namun sering ulseratif disertai infeksi sekunder dan dapat menjadi penyebab morbiditas. Pada stadium ini, MF perlu dibedakan dengan diagnosis bandingnya yaitu pseudolinfoma dan limfoma jenis lain.^{1,7,11}

Gambaran Histopatologik Mycosis Fungoides Stadium Tumor

Keadaan epidermotropisme pada stadium tumor biasanya telah menghilang. Hal ini diduga akibat hilangnya ekspresi beberapa integrin, khususnya α E β 7. Pada dermis terlihat pertumbuhan vertikal populasi sel dengan bentuk inti serebriformis, campuran dari imunoblas, limfoblas, dan sel pleiomorfik ukuran kecil hingga besar dengan inti hiperkromatik.

Sekitar 25% kasus MF stadium tumor dapat bertransformasi menjadi sel besar (*large cell transformation*).^{2,7} Mycosis fungoides dengan transformasi sel besar memiliki jumlah sel besar sebanyak >25% dari seluruh populasi sel neoplastik yang mirip dengan sel limfoblas, dengan anak inti prominen dan banyak mitosis atipik.² Transformasi sel besar pada MF memiliki gambaran histopatologi yang mirip dengan *lymphomatoid papulosis* (LyP) tipe A dan E, *anaplastic large cell lymphoma* (ALCL), *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma* (ATLL).³

Varian Klinikopatologi Mycosis Fungoides

Mycosis fungoides terdiri dari berbagai varian klinis dan histopatologi. Varian MF yang menurut WHO 2018 dan EORTC dianggap memiliki gambaran klinikopatologi dan prognosis berbeda diklasifikasikan dalam entitas varian MF, yaitu *folliculotropic mycosis fungoides* (FMF), *pagetoid reticulosis* (Woringer-Kolopp disease) (PR) dan *granulomatous slack skin* (GSS).^{3,9}

1. Folliculotropic Mycosis Fungoides (FMF)

Folliculotropic mycosis fungoides (FMF) adalah varian dari MF dengan morfologi berupa infiltrat limfosit di sekitar folikel rambut (follikulotropik), pada epidermis di daerah kepala leher dengan patogenesis yang serupa dengan MF tipe klasik dan cenderung membentuk *Pautrier's microabcess*. Varian FMF memiliki prognosis yang lebih buruk dibanding MF klasik.

Gejala Klinis FMF

Folliculotropik mycosis fungoides lebih sering terjadi pada laki-laki dewasa dengan gejala klinis berupa kelompok papul folikuler, lesi akneiformis, plak indurasi dan tumor. Lesi berada di sekitar folikel rambut dengan tanda khas berupa plak pada alis yang bersamaan

dengan alopesia. Lesi ini memberikan gejala pruritus yang sangat hebat, kadang dengan sekret musin dan sering didapatkan infeksi bakteri sekunder akibat garukan.

Gambaran Histopatologi FMF

Folikel rambut pada FMF terlihat intak dengan infiltrat limfosit perifolikuler dan intrafolikuler dengan atau tanpa musinosis folikuler. Pada beberapa potongan spesimen, dapat terlihat sekumpulan dari limfosit atipikal intrafolikular yang juga dikenal sebagai *Pautrier's microabcsess*. Diagnosis banding varian FMF adalah folikulitis karena seringkali tidak terlihat epidermotropisme yang prominen pada epidermis.² Penanda FMF berupa debris keratin pada folikel rambut disertai sebum eosinofil dan sel plasma yang cukup banyak.

2. Pagetoid Reticulosis (PR)

Pagetoid reticulosis (PR) dulu dianggap sebagai entitas yang berbeda namun kemudian di reklasifikasikan kembali sebagai varian MF karena kriteria fenotip yang sesuai dengan MF.

Gejala klinis PR

Pagetoid reticulosis dapat dijumpai dalam bentuk lesi akral soliter dengan predileksi pada ekstremitas bawah, terutama pada laki-laki. Lesi berupa *bercak/plak* berskuama atau verukosa, eritematosa, ukuran besar, soliter, mirip neoplasma sel epitel skuamosa dengan pertumbuhan yang lambat.

Gambaran Histopatologi PR

Secara histopatologi, PR terdiri dari proliferasi limfosit T neoplastik berukuran sedang-besar bersitoplasma luas dan pucat, disertai penebalan stratum spinosum (akantosis) dan penebalan stratum korneum (hiperkeratosis) pada epidermis. Pola pertumbuhan pagetoid dari sel T neoplastik dapat dikaitkan dengan ekspresi kuat molekul adhesi, *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA) dan $\alpha E\beta 7$, yang memfasilitasi interaksi dengan sel endotel dan keratinosit.

Limfosit T neoplastik dengan epidermotropisme yang prominen membuat PR dapat menyerupai *superficial spreading melanoma*, karsinoma *in situ* maupun penyakit Paget. Prognosis PR lebih baik dibandingkan dengan tipe MF lainnya.

3. Granulomatous Slack Skin (GSS)

Gejala klinis GSS

Pada fase awal, GSS mirip dengan gambaran klinis MF klasik yang berjalan menjadi lipatan kulit yang tebal dan menggantung diliputi kulit yang kemerahan atau atropi.³

Gambaran Histopatologi GSS

Granulomatous slack skin memiliki persamaan gambaran histopatologi dengan granulomatous MF, namun gambaran klinis keduanya sangat berbeda. *Granulomatous mycosis fungoides (GMF)* dan GSS memiliki gambaran umum berupa radang granulomatosa *interstisial, tuberculoid, sarkoidal*, atau *palisading*. Radang granulomatosa tersebut dapat mengaburkan gambaran khas MF dan lebih menyerupai penyakit lain seperti *granuloma annulare* dan atau *nekrobiosis lipoidica*. Sel raksasa benda asing maupun jenis *Touton* dengan atau tanpa elastofagositosis fokal juga dapat ditemukan *granulomatous slack skin* menunjukkan elastolisis/elastofagositosis yang ekstensif dengan keterlibatan subkutan.^{2,3}

Gambaran klinis varian MF klasik yang lebih jarang berupa *bulous MF*, *dyshidrotic MF*, *edematous MF*, *erythema multiforme-like MF*, *syringotropic MF*, *palmoplantar MF*, *hypo/hyperpigmentation MF*, *vesicobulous MF*, dan *unifocal MF*. Untuk diagnosis MF dengan varian klinis sangat diperlukan korelasi pemeriksaan histopatologi, imunofenotip dan analisis klonalitas limfosit T.^{2,9,12,14}

Imunofenotip Mycosis Fungoides

Pemeriksaan proliferasi limfosit T dengan teknik IHK saat ini mulai beralih pada sub tipe limfosit T-regulator (T-regs) dan limfosit T-follicular helper (T-FH).¹⁶ T-regs pada MF mengekspresikan CD4, CD25 dan FoxP3.¹⁶ Patogenesis MF dipengaruhi oleh lingkungan mikro serta keadaan imun yang dipengaruhi oleh sel dendritik dan limfosit T sitotoksik, sedangkan progresifitasnya dipengaruhi oleh kemampuan limfosit T neoplastik untuk berkembang pada kulit (*skin homing ability*), yang merupakan hasil dari reaksi kemokin, sitokin, molekul adesi serta apoptosis.^{2,16} Proliferasi limfosit T distimulasi oleh CD28, sedangkan pertumbuhan sel neoplastik, relaps dan remisinya dipengaruhi oleh keberadaan CD30 dengan ligan CD30L. Transformasi sel besar dengan CD30 yang negatif pada MF memiliki prognosis yang lebih baik untuk reduksi lesi.^{2,9,10}

Mycosis fungoides konvensional dapat mengekspresikan CD3, CD4, CD45RO dan β F1, namun kehilangan ekspresi marker limfosit pada umumnya seperti CD2, CD5 dan CD7.^{7,20} Limfosit T neoplastik dapat mengekspresikan CD4/CD8 dengan rasio lebih dari 10:1 (Gambar 3).

Varian imunofenotip Mycosis Fungoides

Mycosis fungoides memiliki varian imunofenotip yang tidak khas seperti CD4-/CD8- (*dual negative*), CD4-/CD8+ dan CD56+.^{1,19,20} Pada literatur lain disebutkan pula imunofenotip CD4+/CD8+ (*dual positive*).²¹ Varian MF dengan imunofenotip CD8+ dapat terjadi pada anak-anak dengan hipopigmentasi karena CD8+ sitotoksik akan mempengaruhi pigmentasi kulit.² Gambaran histopatologi varian CD8+ MF berupa degenerasi vakuolar yang menonjol, melanin inkontinen dan dapat mengalami *underdiagnosis* sebagai vitiligo.

Gambar 3. Imunofenotip MF klasik.

Keterangan : A. Ekspresi CD3 (warna coklat) pada sitoplasma sel T neoplastik di stratum basalis dan dermis superficial memperjelas gambaran *string of pearls* dan epidermotropisme (panah hitam); B. Ekspresi CD4 (warna coklat) pada sel T neoplastik di dermis (panah hitam) (100x).⁹

Virmani dkk. (2016) menyebutkan bahwa sejumlah varian lain dari MF yaitu CD30+ terutama pada 40% MF dengan transformasi sel besar, CD20+ MF, T-follicular helper cell predominant (T-fh) MF, CD8+ MF, CD4/CD8 double negative MF, TCR gamma+ MF, TIA-1+ MF, CD56+ MF dan CD45RA+ MF.²²

Reaksi granulomatosa pada GMF terjadi akibat dari sekresi faktor kemotaktik oleh sel neoplastik maupun polarisasi untuk memproduksi sitokin Th1, seperti *interleukin-2* (IL-2), *interferon-gamma* (IFN- γ) dan *tumor necrotizing factor* (TNF- α). Granuloma dapat memacu proliferasi limfosit melalui makrofag yang memproduksi IL-6.⁸

Analisis Klonalitas Mycosis Fungoides

Neoplasma merupakan populasi yang berasal dari suatu sel prekursor yang dominan (klonal). Berbagai teknik terbaru untuk mendeteksi klonalitas sel neoplasma beberapa tahun terakhir cukup pesat. Pemeriksaan keganasan sel limfoid terdiri dari identifikasi (klonal) *rearrangement* imunoglobulin (IG) dan/atau gen dari *T-cell receptor* (TCR) serta aberasi sejumlah kromosom sebagai marker untuk memeriksa klonalitas.²³

Pemeriksaan klonalitas dilakukan bila pemeriksaan klinis, histopatologi dan imunofenotip belum cukup kuat untuk

menegakkan diagnosis MF. Pengambilan spesimen pada pemeriksaan klonalitas dilakukan pada area yang dicurigai mengandung populasi sel yang monomorfik.²³ Pencarian *rearrangement* reseptor antigen untuk analisis klonalitas dan monitoring keberhasilan terapi dapat dilakukan pada semua pasien.

Saat ini telah dikenal teknik biologi molekuler yang dapat mengidentifikasi translokasi kromosom dan *rearrangement* gen reseptor antigen pada lesi limfoproliferasi, yaitu *Southern blotting analysis*, *polymerase reaction chain* (PCR) dan *next generation sequencing* (NGS). *Gold standard* untuk pemeriksaan klonalitas adalah *Southern blotting analysis*.

Analisis klonalitas yang menggunakan teknik *Southern blotting* spesimen harus berupa jaringan segar. Teknik ini berguna untuk mendeteksi *rearrangement* gen berdasarkan perubahan jarak lokasi enzim yang mengalami restriksi pada DNA genomik. Biasanya *Southern blotting* menggunakan anti-IGH, IGK dan rantai TCR B (TRB) *gene rearrangement* seperti pada aberasi kromosom lainnya.

Teknik PCR secara bertahap menggantikan prosedur *Southern blotting* karena lebih cepat dan akurat. PCR dapat mendeteksi fragmen DNA dalam jumlah yang lebih sedikit dan dari sediaan blok parafin.

Tabel 3. Kriteria diagnosis MF stadium bercak dan plak.¹⁵

Kriteria	Scoring
Gejala Klinis	
Dasar:	Skor 2:
Bercak dan plak yang persisten dan progresif	jika terdapat 1 kriteria dasar + 2 / lebih tambahan
Tambahan:	Skor 1:
1. Distribusi pada area kulit yang terlindung sinar matahari	jika terdapat kriteria dasar + 1 tambahan
2. Bentuk dan ukuran lesi yang bervariasi	
3. Poikiloderma	
Histopatologi	
Dasar :	Skor 2:
Infiltrat sel limfoid T pada dermis superfisial	jika terdapat 1 kriteria dasar + 2 tambahan
Tambahan :	Skor 1:
1. Epidermotropisme tanpa spongiosis	jika terdapat 1 kriteria dasar + 1 tambahan
2. Sel limfoid berinti atipik	
Imunofenotip	
1. Positif CD2, CD3 dan/atau CD5 pada <50% sel T	Skor 1:
2. Positif CD7 pada <10% sel T	jika terdapat 1 atau lebih kriteria imunofenotip
3. Kehilangan ekspresi marker sel T pada epidermis	Skor 1 jika terdapat monoklonal
Analisis klonalitas	
Keterangan : Diagnosis MF dapat ditegakkan dengan skor minimal 4	

Deteksi perbedaan monoklonalitas dan poliklonalitas PCR didasarkan pada amplifikasi selektif dari IG dan TCR pada regio perbatasan yang tergantung pada ukuran dan komposisi dari ampikon.

Kesulitan evaluasi analisis klonalitas dapat disebabkan: (1). Sensitivitas yang berlebih akibat latar belakang yang poliklonal; (2). Negatif palsu akibat hipermutasi somatik; (3). Positif palsu karena material genetik yang terlalu sedikit; (4). *Oligoclonality*; (5). *Pseudoclonality* akibat spesimen terlalu sedikit.²²

Sekitar 10-15% dari kasus yang diperiksa analisis klonalitas tersebut tetap meragukan. Dalam hal ini korelasi klinikopatologi sangat penting.²⁰ Beberapa dermatosis seperti liken planus, pitiriasis likenoides, liken sklerosis dan purpura pigmentasi maupun infeksi virus tertentu dapat menunjukkan gambaran monoklonal pada pemeriksaan klonalitas.^{2,9,23}

Data klinis, histopatologi dan imunofenotip diperlukan untuk menjaga objektivitas pemeriksaan analisis klonalitas. Di bawah ini terdapat tabel *scoring* untuk

memudahkan diagnosis MF terutama pada fase dini (Tabel 3).¹⁵

Kesimpulan

Dari berbagai literatur tersebut, dapat disimpulkan bahwa aspek klinikopatologi dan imunofenotip merupakan pertimbangan terbaik untuk menegakkan diagnosis MF fase dini.²²

Daftar Pustaka

1. Kelati A, Gallouj S, Tahiri L, Harmouche T, Mernissi FZ. Defining the Mimics and Clinico-Histological Diagnosis Criteria for Mycosis Fungoides to Minimize Misdiagnosis. *Int J W Dermatol*. 2017; 3(2):100-106.
2. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis Fungoides, Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139(4):466-90.

3. Cerroni L, Sander CA, Smoller BL, Willemze R, Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R (Editors). *Mycosis fungoides*. In : *WHO Classification of Skin Tumours*. Volume 4. Lyon: IARC Press. 2018. P. 226-33.
4. Litvinov IV, Netchiporouk E, Cordeiro B, Mark-Dore A, Moreau L, Pehr K, et al. The Use of Transcriptional Profiling to Improve Personalized Diagnosis and Management of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL). *Clin Cancer Res*. 2015; 21(12) : 2820-9.
5. Norahmawati E. Fine Needle Aspiration Biopsy has Important Role and High Accuracy as Preoperative Diagnostic Method for Bone Tumors. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2009; 25(2):77-82.
6. Orell SR, Domansky H. Orell SR, Sterrett GF eds. *Skin and Subcutis*. In : *Fine needle aspiration cytology*. 5th edition. Elsevier Churchill Livingstone. 2012. P. 370-1.
7. LeBoit PE, Pincus LB, Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Martinez-Quintanilla L (Editors). *Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome*. In : *Hematopathology*. Elsevier Philadelphia. 2017. P. 713-29.
8. Bagherani N, Smoller BR. An Overview of Cutaneous T Cell Lymphomas. *F1000 Research*. 2016. DOI:10. 12688/f1000research. 8829.1.
9. Calonje E, Goodlad J. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH (Editors). *Cutaneous Lymphoproliferative Diseases and Related Disorders*. In : *McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 5th edition. China: Elsevier Saunders. 2020. P. 1405-30.
10. Wojdylo-MS, Hrab KO, Dziurdzinska KR. Primary Cutaneous Lymphomas: Diagnosis and Treatment. *Postep Derm Alergol*. 2015; XXXII(5):368-83.
11. Arps DP, Chen S, Fullen DR, Hristov AC. Selected Inflammatory Imitators of Mycosis Fungoides Histologic Features and Utility of Ancillary Studies. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:1319-27.
12. Wilcox RA. Cutaneous T-cell Lymphoma: 2017 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *Am J Hematol*. 2017; 92:1085-102.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC (Editors). Neoplasia. In : *Robbins and Cotran : Pathologic Basis of Disease*. 9th edition. Elsevier Saunders. 2015. P. 325-30.
14. Kazakov DV¹, Burg G, Kempf W. Clinicopathological Spectrum of Mycosis Fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(4):397-415.
15. Bagot M, Stadler R, Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Eng AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (Editors). *Cutaneous Lymphoma*. In : *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th edition. New York: McGraw-Hill education. 2019; 2072-100.
16. Cerroni L. Past, Present and Future of Cutaneous Lymphomas. *Sem D Pathol*. 2017; 34:3-14.
17. Wobser M, Geissinger E, Rosenwald A, Goebeler M. Mycosis Fungoides: a Mimicker of Benign Dermatoses. *World J Dermatol*. 2015; 4(4):135-44.
18. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary Cutaneous T-cell Lymphoma (Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome): Part 1. Diagnosis: Clinical and Histopathologic Features and New Molecular and Biologic Markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(2):205.e1-16.
19. Ogunrinade O, Ahn CS, Gergis U, Yassin AH, Magro C. Cutaneous Lymphocyte Antigen Expression Loss and PD1 Positivity in Early Cutaneous Lesions of Rapidly Progressive Mycosis Fungoides. *Clinical Case Reports*. 2014; 2(5):209-18.
20. Dewar R, Andea AA, Guitart J, Arber DA, Weiss LM. Best Practices in Diagnosis Immunohistochemistry, Workup of Cutaneous Lymphoid Lesions in the Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139(3): 338-50.

21. Tournier E, Laurent C, Thomas M, Meyer N, Viraben R, Brousset P, Lamant L. Double –Positive CD4/CD8 Mycosis Fungoides: a Rarely Reported Immunohistochemical Profile. *J Cutan Pathol*. 2014; 41(1):58-62.
22. Virmani P, Myskowski PL, Pulitzer M. Unusual Variants of Mycosis Fungoides. *Diagn Histopathol (Oxf)*. 2016; 22(4):142-51.
23. Gazzola A, Mannu C, Rossi M, Laginestra MA, Sapienza MR, Fuligni F, et al. The Evolution of Clonality Testing in the Diagnosis and Monitoring of Haematological Malignancies. *The Adv Hematol*. 2014; 5(2):35-47.