

Variasi Klinis dan Gambaran Histopatologis Penyakit Darier (*Clinical Variant and Histopathologic of Darier Disease*)

Christine Andriyani*, Monika Hadimuljono*, Iskandar Zulkarnain*,
Eka Koesoemawardhani**

* Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

** Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi

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

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit Darier (PD) merupakan kelainan kulit yang diturunkan secara genetik (genodermatoses) yang jarang dan dapat memberikan gambaran variasi klinis mirip dengan kelainan kulit lainnya. Gambaran histopatologi PD juga sering tumpang tindih dengan kelainan kulit akantolisis lainnya. Selain itu karena penampilannya dan timbulnya bau yang tidak enak pada lesi memberikan dampak psikososial tersendiri pada penderitanya. **Tujuan:** Memberikan pengetahuan tentang gambaran klinis dan histopatologis PD, sehingga dapat melakukan penegakan diagnosis secara tepat. **Telaah kepustakaan:** PD merupakan genodermatoses yang diturunkan secara autosomal dominan dengan manifestasi klasik pada kulit berupa papul hiperkeratotik yang berminyak, terutama pada area seboroik disertai dengan adanya kelainan pada kuku dan mukosa. PD dikaitkan dengan mutasi gen ATP2A2 yang terletak pada kromosom 12q23–24.1. Lesi biasanya disertai rasa gatal dan hal ini terjadi pada 80% penderita. Dua gambaran utama pada pemeriksaan histopatologi PD adalah akantolisis suprabasal dan diskeratosis. Penatalaksanaan PD ditujukan untuk mengurangi kondisi hiperkeratosis dan meminimalkan dampak psikososial bagi penderita. Terapi topikal yang dapat diberikan antara lain pelembab yang mengandung urea, steroid topikal dan tretinoin topikal. Untuk penyakit yang lebih parah dapat diberikan retinoid sistemik. **Kesimpulan:** PD merupakan kelainan kulit genetik dengan variasi klinis dan gambaran histopatologis yang dapat mirip dengan kelainan akantosis lainnya sehingga memerlukan perhatian khusus dalam penegakan diagnosisnya mengingat penyakit ini juga dapat memberikan konsekuensi psikososial tersendiri pada penderitanya.

Kata kunci: Penyakit Darier, ATP2A2

ABSTRACT

Background: Darier disease (DD) is a rare genetically inherited skin disorder (genodermatoses) that may vary in clinical manifestation resembling other skin diseases. The histopathologic features may also overlap with other acantholytic disorders. Furthermore, clinical appearance and malodorous of the lesions constitute the psychosocial consequences for the patients. **Purpose:** To provide information about clinical and histopathologic features of DD for establishing the diagnosis of DD precisely. **Review:** DD is an autosomal dominantly inherited genodermatoses with classic manifestation of greasy hyperkeratotic papules particularly on seborrheic areas accompanied with lesions on nail and mucous membrane. DD is associated with mutation in the gene ATP2A2 located on 12q23–24.1. The lesions is typically pruritic in approximately 80% of patients. The two main features of histopathologic examination of DD are suprabasal acantholysis and dyskeratosis. The goal of the management of DD are to diminish hyperkeratosis and minimize psychosocial consequences for the patients. Topical therapy that can be applied such as emollients containing urea, topical steroid and tretinoin. For those with more severe disease, oral retinoids can be administered. **Conclusion:** DD is a genodermatoses that may vary in clinical manifestation and have overlapping histopathologic features with other acantholytic disorders so that it may need special attention in establishing the diagnosis with regard to psychosocial consequences for the patients.

Key words: Darier disease, ATP2A2

Alamat korespondensi: Christine Andriyani, e-mail: christine_9681@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Penyakit Darier (PD) merupakan kelainan kulit yang diturunkan secara genetik dengan pola pewarisan bersifat autosomal dominan ditandai adanya

papul hiperkeratotik dengan permukaan berminyak terutama pada area seboroik disertai kelainan pada kuku dan mukosa.^{1,2}

Perjalanan penyakit PD biasanya menetap seumur hidup dengan masa eksaserbasi di antaranya.

Pengarang Utama 2 SKP. Pengarang Pembantu 1 SKP
(SK PB IDI No. 318/PB/A.7/06/1990)

Konsekuensi psikososial karena penampilannya dan timbulnya bau yang tidak enak pada lesi memberikan kontribusi morbiditas yang utama dari kondisi ini. Komplikasi yang serius yang berkaitan dengan PD adalah meningkatnya kerentanan terhadap infeksi bakteri pyogenik dan infeksi virus, khususnya virus herpes simpleks.^{1,2}

Diagnosis PD tidak sulit ditegakkan jika ditemukan gambaran klinis yang klasik ditunjang dengan pemeriksaan histopatologis, namun karena terdapat banyaknya bentuk variasi klinis yang menyerupai dengan banyak kelainan kulit lainnya, terkadang penegakan diagnosis menjadi tantangan tersendiri.^{1,2} Selain itu gambaran histopatologisnya sering tumpang tindih dengan kelainan kulit akantolisis lainnya.^{1,3}

Tujuan pembuatan makalah adalah memberikan informasi mengenai gambaran klinis dan khususnya mengenai gambaran histopatologis yang akan digunakan untuk penegakan diagnosis yang akurat. Dengan demikian maka dapat dijadikan dasar dalam penatalaksanaan dan penentuan prognosis serta edukasi yang benar mengingat perjalanan penyakit ini yang kronis seumur hidup serta memberikan dampak psikososial tersendiri.

TELAAH KEPUSTAKAAN

Penyakit Darier (PD) yang juga dikenal sebagai *Darier – White disease* atau keratosis folikularis merupakan kelainan kulit genetik yang diturunkan secara autosomal dominan dengan manifestasi pada kulit berupa papul hiperkeratotik yang berminyak terutama pada area seboroik disertai dengan adanya kelainan pada kuku dan mukosa.^{1,2} Penyakit ini ditandai dengan adanya proses keratinisasi yang abnormal dan *premature* serta hilangnya daya kohesi interseluler pada epidermis.^{4,5}

PD dapat ditemukan di seluruh dunia yang dapat menyerang laki-laki maupun perempuan pada semua kelompok etnis.^{1,3,6} Prevalensinya diperkirakan 1 per 55000 di Inggris, 1 per 30.0000 di Skotlandia, sedangkan di Denmark sekitar 1 per 100.000.^{1,2,3}

PD dikaitkan dengan mutasi gen ATP2A2 yang terletak pada kromosom 12q23-24.1. *Mosaicism* pada mutasi ATP2A2 menyebabkan PD segmental.¹

ATP2A2 mengkode *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ adenosine triphosphatase (ATPase) isoform 2 (SERCA2)* yang mana merupakan pompa kalsium yang membawa Ca²⁺ dari sitosol ke lumen retikulum endoplasma (RE). Sinyal Ca²⁺ ini penting dalam

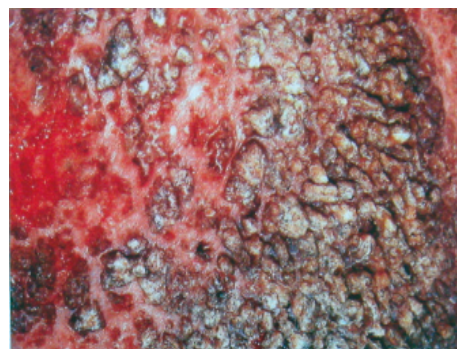
menjaga homeostasis di dalam epidermis.^{1,2,6,7} Kadar Ca²⁺ ekstraseluler yang tinggi dibutuhkan untuk adhesi interseluler, diferensiasi dan kornifikasi.^{1,8,9} Selain itu adanya pengamatan tentang paparan terhadap radiasi ultraviolet B (UV B), panas dan infeksi yang dapat menjadi pencetus manifestasi penyakit menunjukkan, bahwa terdapat peran faktor eksternal dalam mengungkap kerusakan dasar pada PD.¹

Kebanyakan penderita dengan PD memiliki riwayat anggota keluarga menderita penyakit yang sama. Onset penyakit ini biasanya sekitar usia pubertas. Mayoritas penderita mengalami lesi pertama kali timbul antarsia 10 hingga 20 tahun.^{1,2}

PD sering dihubungkan dengan rasa gatal dan terjadi pada 80% penderita.^{1,2,7} Lesi tipikal berupa papul keratotik yang berminyak, berwarna seperti kulit sekitar, kuning kecoklatan atau coklat, dapat terpisah atau membentuk plak yang besar dan berkrusta. Semakin tua umur lesi maka warnanya akan semakin gelap (Gambar 1a dan 1b).^{1,10}



(a)



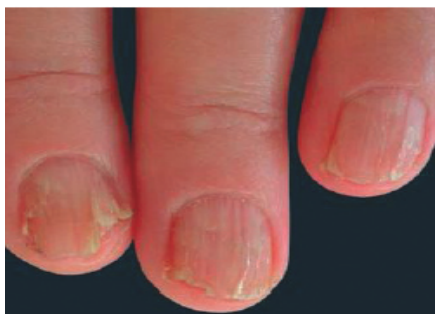
(b)

Gambar 1. (a) Lesi pada area seboroik¹ (b) Lesi PD dengan bentuk penampilan yang memalukan bagi penderita dan berbau tidak enak.³

Tempat predileksi PD adalah area seboroik pada badan dan wajah yaitu dada bagian atas, punggung, leher, dahi, telinga dan skarp.¹ Tempat yang paling sering untuk lesi awal adalah di belakang telinga. Lesi kulit dapat berupa vegetasi pada daerah lipatan dan sering terinfeksi, berbau dan memberikan rasa tidak nyaman. Lesi ini dapat dapat terbatas atau membentuk plak yang luas selama fase akut.¹

Pemeriksaan yang teliti pada telapak tangan dan telapak kaki sering ditemukan cekungan kecil atau *punctuated keratosis*.^{1,6} Tangan dan kaki juga terdapat papul datar yang tersebar dan berwarna seperti kulit sekitar pada daerah dorsal yang mirip dengan *acrokeratosis verruciformis* dari Hopf atau *verrucae planae*.^{1,6,10} Pada beberapa penderita lesi keratotik akril ini merupakan satu-satunya manifestasi klinis.¹¹

Kuku pada penderita PD menjadi rapuh dan mudah terbelah. Terdapat garis longitudinal yang berwarna merah dan putih berselang-seling, potongan berbentuk V pada tepi bebas kuku serta adanya hiperkeratosis subungual.^{1,2,11} Kuku tangan lebih



(a)



(b)

Gambar 2. (a) Kelainan kuku dengan garis longitudinal berwarna putih dan merah yang berselang-seling dan kuku menjadi mudah rapuh serta terbelah.¹ (b) Bentuk potongan berbentuk V pada tepi bebas kuku.³

sering terkena daripada kuku kaki dan biasanya lebih parah (Gambar 2a dan 2b).³

Membran mukosa juga dapat terkena sekitar 15% dari penderita Darier.² Pada palatum durum, mukosa oral, gusi, esofagus, vulva dan rektum mungkin didapatkan papul kecil berwarna keputihan, sering kali berkelompok padat membentuk leukoplakia.^{1,11} Lesi pada mata khususnya kornea dilaporkan hingga 76% penderita, namun biasanya asimtomatis. Lesi dapat berupa kekeruhan kornea bagian perifer, bentukan ireguler epitel bagian tengah atau pembentukan *pannus*.³

PD memiliki variasi bentuk klinis. Beberapa penderita mengalami bentuk yang erosif atau bentuk bula, sedangkan lainnya dapat memiliki lesi yang berupa vegetasi dan berbau pada daerah lipatan. Lesi yang gatal dan berbentuk papulovesikuler dapat dijumpai pada beberapa penderita PD yang mirip dengan lesi pada Penyakit Grover (PG). Variasi klinis yang jarang di antaranya adalah bentuk penandukan pada tungkai, lesi mirip komedo dan makula hemoragik pada telapak tangan dan telapak kaki (Gambar 2a, 3b dan 4).¹ *Dermoscope* dapat digunakan untuk pemeriksaan lesi PD bentuk *pseudocomedones*.¹²



(a)



(b)

Gambar 3. (a) Lesi vegetasi PD pada abdomen. (b) Lesi vegetasi pada jari tangan.¹³

Pada kulit yang berwarna, PD dapat berupa makula dan papul hipopigmentasi.¹ Pada penderita dengan tipe kulit yang lebih terang makula hipopigmentasi ini dapat terlewatkan karena mungkin tidak seberapa

terlihat.¹⁴ Kehilangan pigmen pada daerah ini dikaitkan dengan variasi subklinis dari PD.^{15,16}



Gambar 4. Lesi PD pada kaki dengan bentuk penandukan.¹⁷

Dua bentuk istimewa dari PD juga perlu dibedakan, yang pertama adalah *acantholytic dyskeratosis epidermal nevi* yang lesinya berupa papul keratotik terlokalisir dan unilateral mengikuti *Blaschko's lines* (Gambar 5a dan 5b). Analisis molekuler dari penderita ini menunjukkan adanya bentuk *mosaic* dari PD yang membawa mutasi ATP2A2 *postzygotik* hanya pada daerah yang terkena. Yang kedua adalah bentuk akril yang sulit dibedakan dengan *acrokeratosis verruciformis* (AKV) dari Hopf, yang mana penyakit ini dapat dipertimbangkan sebagai variasi klinis dari PD karena keduanya terjadi karena mutasi ATP2A2.^{1,8}



(a)



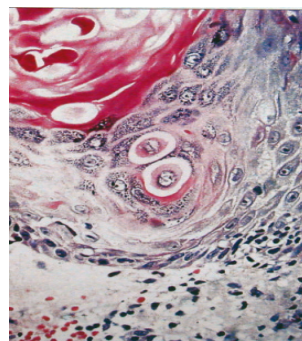
(b)

Gambar 5. Lesi linear PD mengikuti *Blaschko's lines* (a) Pada bagian kanan badan. (b) Lengan kanan.

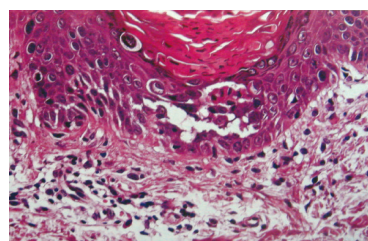
Behavior and learning difficulties telah diamati pada beberapa penderita dengan PD namun hal ini mungkin berkaitan dengan kecacatan sosial akibat penyakit ini.¹ Abnormalitas neuropsikiatri seperti kejang, retardasi mental ringan, bipolar disease, dan *schizophrenia* juga telah dilaporkan sekitar 5% penderita PD, akan tetapi tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa mutasi pada ATP2A2 berkaitan dengan kelainan ini.^{1,2,11}

Pada pemeriksaan histopatologi PD didapatkan hiperkeratosis, diskeratosis fokal yang berhubungan dengan adanya akantolisis suprabasal.¹ Akantolisis menyebabkan terbentuknya celah suprabasal (lakuna) hingga terjadinya vesikel meskipun jarang.³ Akantolisis terjadi akibat terganggunya perlekatan tonofilamen atau desmosom. Sebuah *keratin plug* yang besar yang sering menunjukkan parakeratosis fokal menutupi tiap lesi.²

Keratinisasi yang abnormal dan *premature* ditandai dengan adanya sel yang diskeratotik.^{1,10} Dua tipe sel diskeratosis adalah *corps ronds* dan *grains*. Kedua tipe sel ini dipisahkan dari sel sekitarnya akibat adanya akantolisis.¹⁰ *Corps ronds* dominan didapatkan pada stratum spinosum dan stratum granulosum. Sel ini berbentuk bulat dan ditandai dengan adanya inti yang eksentrik ireguler dan terkadang piknotik, dengan halo perinukleus yang jernih serta sitoplasma



(a)

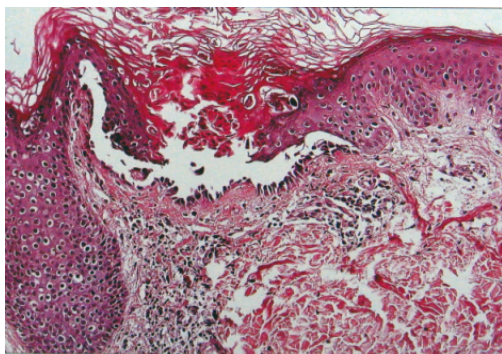


(b)

Gambar 6. (a) Lesi awal dengan dua bentuk *corps ronds*. (b) Akantolisis suprabasal dengan *corps ronds* dan *grains* tipikal pada stratum korneum yang menebal.³

eosinofilik terang.^{2,19,20} *Grains* banyak didapatkan pada stratum korneum dan merupakan sel oval dengan inti berbentuk seperti cerutu yang memanjang (*elongated cigar-shaped nuclei*) serta granula keratohialin yang berlimpah.^{1,2,3} Sel diskeratosis ini merupakan keratinosit yang mengalami apoptosis (Gambar 6a).^{1,2}

Pada lesi yang tumbuh sempurna didapatkan hiperkeratosis dan sering parakeratosis. Epidermis dapat terlihat akantotik atau atropik dan biasanya menunjukkan akantolisis dengan celah suprabasal (lakuna) di mana papila dermis di bawahnya ditutupi oleh selapis epitel yang mengarah ke celah ini dan membentuk struktur villi (Gambar 6b).^{2,3,10,19}



Gambar 7. Gambaran histopatologis pada lesi yang *well developed*.³

Gambaran histologis lesi mulut, faring, laring dan esofagus sama seperti yang didapatkan di kulit meskipun diskeratosis lebih jarang terlihat,³ sedangkan biopsi yang diambil dari lesi berupa makula hipopigmentasi dapat menunjukkan gambaran adanya fokus penurunan pigmen pada lapisan basal epidermis dengan pengecatan perak nitrat. Selain itu juga didapatkan adanya akantolisis, *corps ronds* dan *grains* (Gambar 7).¹⁵

Perubahan yang dapat dilihat pada tingkat ultrastruktural termasuk hilangnya desmosom pada fokus akantolisis dengan pembentukan mikrovili membran sel, vakuolisasi sitoplasma, kerusakan membran sel, agregasi tonofilamen yang abnormal dengan bentukan *clumps*.³ *Corps ronds* ditandai dengan massa keratohialin yang besar dan padat, granula selaput membran yang banyak dan bentukan *clumps* dari tonofilamen. *Corps ronds* terdistribusi terutama sekitar nukleus, sering di sekitar halo sitoplasmik perinukleus yang mengandung vesikel yang melebar.^{3,19} *Grains* tersusun atas sisa nukleus dengan debris diskeratosis di sekitarnya. Sintesis keratohialin yang terkait dengan tonofilamen dengan

bentukan *clumps* merupakan hal yang istimewa pada PD. Hal ini tidak terlihat pada Penyakit Hailey-Hailey (PHH).¹⁹

Dengan menggunakan teknik imunohistologis ditunjukkan bahwa pada sel akantolitik protein desmosom terdistribusi secara difus dalam sitoplasma.⁷ Tavadia dkk. (2004) membuktikan bahwa intensitas pewarnaan SERCA2a dan SERCA2b pada epidermis nonlesi dari penderita dengan PD sama dengan epidermis kontrol dari individu normal, akan tetapi terdapat penurunan intensitas penurunan SERCA2a dan SERCA2b pada epidermis lesi dibandingkan dengan epidermis nonlesi.²¹

Diagnosis dari PD ditegakkan berdasarkan anamnesis penderita dan riwayat keluarga yang menderita penyakit yang sama, gambaran klinis serta histopatologis.⁵ Bentuk klasik dari PD tidak terlalu sulit untuk dikenali. Diagnosis banding dari PD antara lain dermatitis seboroik, keratosis seboroik, infeksi kandida (Gambar 8), Penyakit Grover (PG), Penyakit Hailey-Hailey (PHH), pemfigus vulgaris, *Langerhans cell histiocytosis*, impetigo, pemfigus vegetans dan veruka plana.¹

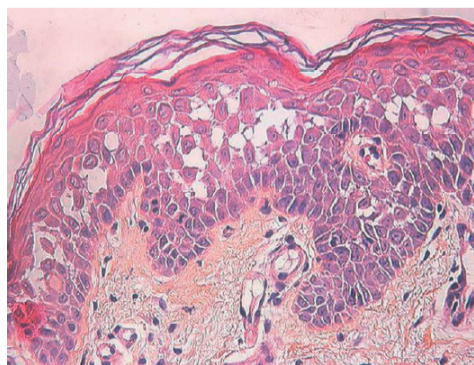


Gambar 8. Lesi PD di daerah inframammae yang mirip dengan infeksi kandida.¹

Gambaran histopatologis dan klinis PD dapat mirip dengan PHH.^{1,8} Penyakit yang disebut terakhir ini juga diturunkan secara autosomal dominan dengan lesi berbentuk erosi dan vegetasi yang menimbulkan rasa tidak nyaman pada tempat yang sering terjadi gesekan seperti di daerah lipatan. PHH biasanya muncul pada dekade ke-3 dengan erosi dan fisura yang sangat nyeri yang merupakan karakteristik dari penyakit ini. Kulit biasanya lebih rapuh serta tidak didapatkan papul hiperkeratotik seperti pada PD.⁸

Pemeriksaan histopatologis pada PHH menunjukkan akantolisis epidermis yang lebih luas dengan diskeratosis yang lebih ringan dibandingkan PD.³ PHH ditandai dengan hilangnya kohesi yang luas di antara keratinosit suprabasal (akantolisis) yang

memberi gambaran *dilapidated brick wall* (Gambar 9).¹ Biasanya lebih sering didapatkan lepuh suprabasal daripada celah suprabasal. Sel akantolitik tidak nampak pada stratum granulosum dan stratum korneum. Selain itu infiltrasi sel radang sering terlihat.²²



Gambar 9. Hilangnya kohesi interseluler dalam lapisan suprabasal dan di atasnya memberikan gambaran *dilapidated brick wall* pada PHH.¹

PG atau disebut juga *transient acantholytic dermatoses* mungkin sulit dibedakan dari PD bila hanya melihat dari hasil biopsi. Bentuk klinis berupa papulovesikuler yang disertai rasa gatal mirip dengan PG. Namun biasanya PG bersifat transien meskipun bentuk kronis juga pernah dilaporkan. Penyakit ini memiliki empat tipe histologis salah satunya adalah *Darier disease type*.^{1,22} Tetapi lesi pada PG biasanya kecil dan hanya meliputi beberapa *rete*. Pada dermis juga terdiri dari infiltrasi sel radang yang menonjol di mana sering didapatkan eosinofil.²² Adanya beberapa kombinasi spongiosis dan perubahan yang mirip dengan lebih dari satu macam dermatoses akantolisis merupakan ciri dari PG. Dalam kasus yang menunjukkan perubahan seperti PD, maka informasi klinis dapat mendukung diagnosis pasti.³

Meskipun *Warty Dyskeratoma* (WD) dipertimbangkan sebagai diagnosis banding dari PD namun membedakannya tidak sulit jika gambaran klinisnya jelas. WD merupakan lesi umbilikasi tunggal yang biasanya membentuk struktur papiler yang lebih menonjol.³ Hiperkeratosis dan parakeratosis pada WD ditemukan dalam invaginasi epidermis. Selain itu diskeratosis akantolisis terdapat pada dasar invaginasi.²³

Papul keratotik pada bagian dorsal tangan mirip dengan lesi pada AKV. Akan tetapi pada PD fokus kecil diskeratosis akantolitik suprabasal dapat terlihat jika potongan serial diperiksa.¹⁹ Selain itu pada AKV

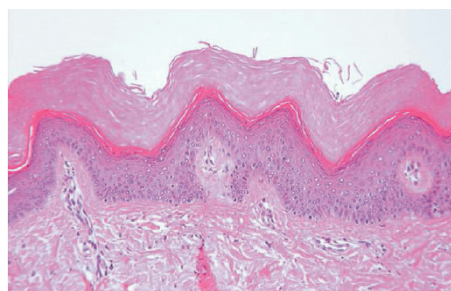
sering ditemukan peninggian lokal epidermis yang mirip bentukan gereja atau disebut *church spike* (Gambar 10).¹



(a)



(b)



(c)

Gambar 10. (a) Lesi bentuk akral pada PD; (b) Lesi pada AKV; (c) Gambaran *church spike* pada AKV dengan tidak didapatkan akantolisis dan diskeratosis¹

PD berjalan kronis kambuh-kambuhan dengan eksaserbasi sepanjang hidup dan mungkin bertambah parah dengan bertambahnya usia.^{1,2,11} Remisi yang sempurna sangat jarang terjadi, namun secara keseluruhan penderita dengan penyakit ini memiliki harapan hidup yang sama dengan populasi umum.^{2,4}

Pemakaian tabir surya, penghindaran sinar matahari dan penghindaran terhadap panas sangat bermanfaat bagi penderita dengan bentuk klinis yang ringan dan mencegah kekambuhan. Pakaian dari bahan katun yang dingin juga dianjurkan.^{2,12}

Jika lesi kulit terbatas, pelembab yang mengandung urea atau asam laktat dapat mengurangi krusta

dan keadaan hiperkeratosis.^{1,2} Pemakaian topikal tretinoin dan isotretinoin dapat memperbaiki kondisi hiperkeratosis dari lesi kulit yang terlokalisir dalam waktu 3 bulan meskipun iritasi dapat membatasi penggunaannya.^{1,7} Emolien dan steroid topikal dapat digunakan dalam kombinasi dengan retinoid topikal untuk mengurangi iritasi. Pengobatan topikal dengan 5-fluorouracil telah dilaporkan efektif pada beberapa penderita.²

Penggunaan antiseptik, antibiotik dan antijamur dapat membantu mencegah atau mengobati infeksi pyogenik dan infeksi jamur. Infeksi herpes perlu dicurigai jika lesi bersifat nyeri dan mengalami eksaserbasi. Pada kondisi seperti ini dibutuhkan pengobatan antivirus dengan asiklovir.¹

Untuk penyakit yang lebih parah, retinoid oral seperti acitretin merupakan pengobatan yang paling efektif.^{1,2,10} Retinoid oral dapat mengurangi kondisi hiperkeratosis, menghaluskan papul dan mengurangi bau yang tidak enak.^{2,7} Efektivitasnya berlangsung hanya selama obat ini dilanjutkan pemakaiannya.¹ Modalitas terapi lain yang dapat diberikan adalah dermabrasi, bedah listrik dan *Mohs micrographic surgery*, *carbon dioxide laser ablation*, laser Er:YAG, terapi fotodinamik dengan menggunakan 5-aminolevulinic acid.²

Diagnosis prenatal berbasis DNA memungkinkan penegakkan diagnosis dari sel fetus yang diperoleh melalui *chorionoc villus sampling* pada saat usia kehamilan 10 minggu atau amniocentesis saat usia kehamilan 13 minggu. Teknik fertilisasi in vitro menawarkan kemungkinan diagnosis genetik preimplantasi dari embrio saat stadium sel 4–10 sehingga dapat menghindari terminasi. Defek genetik dapat diidentifikasi dan hanya embrio yang bebas penyakit yang dipilih untuk transfer ke dalam uterus.⁷

PEMBAHASAN

Manifestasi klasik PD pada kulit berupa papul keratotik yang berminyak, berwarna seperti kulit sekitar, kuning kecoklatan atau coklat, dapat terpisah atau membentuk plak yang besar dan berkrusta dengan tempat predileksi di area seboroik. Kelainan pada kuku merupakan gambaran yang hampir selalu ada dan sangat spesifik untuk penyakit ini serta merupakan petunjuk diagnostik yang penting, sedangkan kelainan pada membran mukosa dapat terjadi pada sekitar 15% kasus.

PD dikaitkan dengan mutasi gen ATP2A2 yang terletak pada kromosom 12q23-24.1. Akan tetapi dari

berbagai laporan kasus telah ditunjukkan adanya variasi fenotip dalam interfamilial dan intrafamilial. Anggota keluarga yang terbukti mengalami mutasi ATP2A2 yang identik dapat menunjukkan perbedaan dalam hal keparahan penyakit. Hal ini mendukung bahwa faktor genetik tambahan dan faktor lingkungan memengaruhi ekspresi penyakit. Pada penderita PD yang tidak memiliki riwayat penyakit pada keluarga yang jelas maka kemungkinannya adalah terjadi *sporadic mutations* atau sebenarnya memiliki anggota keluarga lain yang menderita penyakit yang sama namun ringan sehingga tidak dikenali.

Bentuk klasik dari PD tidak terlalu sulit untuk dikenali. Namun dengan adanya variasi bentuk klinis maka menimbulkan tantangan tersendiri dalam penegakkan diagnosisnya. Penderita PD dapat mengalami bentuk erosif, bula, papulovesikuler, vegetasi hingga lesi penandukan. Selain itu masih didapatkan lesi segmental dan unilateral mengikuti *Blaschko's lines* karena adanya *mosaicism* akibat mutasi ATP2A2 *postzygotic* hanya pada daerah yang terkena.

Selain memperhatikan adanya variasi klinis, PD juga perlu dibedakan dengan beberapa kelainan kulit lainnya. Diagnosis banding dari bentuk klasik PD adalah dermatitis seboroik, keratosis seboroik, infeksi kandida. PG dapat mirip dengan bentuk papulovesikuler PD. Manifestasi PD berupa bula harus dibedakan dengan Penyakit Hailey-Hailey (PHH), pemfigus vulgaris, *Langerhans cell histiocytosis*, infeksi kandida dan impetigo. Pemfigus vegetans merupakan diagnosis banding dari PD dengan lesi vegetatif, sedangkan bentuk akral harus dapat dibedakan dengan veruka plana.

Biopsi kulit sangat membantu dalam konfirmasi diagnosis. Dua gambaran utama pada pemeriksaan histopatologis PD adalah akantolisis suprabasal akibat hilangnya adhesi epidermis dan diskeratosis karena adanya keratinisasi prematur yang abnormal. Akantolisis sering menyebabkan adanya pembentukan celah suprabasal yang khas. Papila dermis ditutupi oleh selapis epitel stratum basalis. Sebuah *keratin plug* yang besar sering menunjukkan parakeratosis fokal. Hiperkeratosis juga sering didapatkan. Dua tipe sel diskeratosis adalah *corps ronds* and *grains*. *Corps ronds* terutama terdapat pada stratum spinosum dan stratum granulosum, sedangkan *grains* terutama terdapat di stratum korneum.

Penatalaksanaan PD ditujukan untuk mengurangi kondisi hiperkeratosis dan meminimalkan dampak psikososial bagi penderita. Pemakaian tabir surya,

menghindari paparan langsung sinar matahari dan panas sangat bermanfaat bagi penderita dengan bentuk klinis yang ringan dan mencegah kekambuhan. Terapi lokal yang dapat diberikan antara lain pelembab yang mengandung urea, steroid topikal dan tretinoin topikal. Untuk penyakit yang lebih parah dapat diberikan retinoid sistemik. Penggunaan retinoid oral jangka dibatasi oleh adanya efek samping yang bermakna termasuk kekeringan mukosa, fotosensitivitas, hiperlipidemia, gangguan fungsi hepar dan hiperostosis skeletal. Retinoid oral bersifat teratogenik sehingga konseling yang benar dan kontrasepsi harus diberikan.

Oleh karena PD dapat menimbulkan kecacatan sosial maka pada beberapa penderita mungkin diperlukan dukungan psikologis khusus dari psikolog medis. Konseling genetik juga penting diberikan meskipun diagnosis prenatal harus dibatasi pada bentuk yang parah. Terdapat korelasi yang lemah antara genotip dan fenotip pada PD. Hal ini memberikan kesulitan untuk memprediksi seberapa parah seorang anak akan terkena penyakit ini bahkan jika mutasi terdeteksi. Selain itu keparahan sebuah kondisi penyakit juga tergantung pada dampaknya terhadap keadaan sosial masing-masing individu sehingga diperlukan pendekatan kasus per kasus.

KEPUSTAKAAN

- Hovnanian A. Acantholytic disorders of the skin: Darier-White disease, acrokeratosis verruciformis, Grover disease and Hailey-Hailey disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Glicherst BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 432-41.
- Kwok PD. Keratosis Follicularis. 2007. Available from URL: <http://www.emedicine.com>
- McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the Skin*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
- Berg D, Bassett AS. Darier's disease: current understanding of pathogenesis and future role of genetics studies. *Int J Dermatol* 1993; 32(6): 397-400.
- Wolf K, Johnson RA, Suurmond D. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Milstone L, Rizzo W, Richard G. Disorders of cornification. In: Spitz JL, editor. *Genodermatosis A Clinical Guide to Genetic Skin Disorders*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1-54.
- Hulatt L, Burge S. Darier's disease: hopes and challenges. *JR Soc Med* 2003; 96: 439-41.
- Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2004; 150: 821-8.
- Byrne CR. The focal nature of Darier's disease lesions: calcium pumps, stress and mutation? *J Invest Dermatol*; 126: 702-3.
- James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
- Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006.
- Vazquez-Lopez F, Lopez-Escobar M, Maldonado-Seral C, Perez-Oliva N, Marghoob AA. The handheld dermoscope improves the recognition of giant pseudocomedones in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(3): 454-5.
- Carrillo DR. Vegetating Darier's disease during pregnancy. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 259-60.
- Goh BK, Ang P, Goh CL. Darier's disease in Singapore. *Br J Dermatol* 2005; 152: 284-8.
- Gupta S, Shaw JC. Unilateral Darier's disease with unilateral guttate leukoderma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 955-7.
- Berth-Jones J, Hutchinson PE. Darier's disease with peri-follicular depigmentation. *Br J Dermatol* 1989; 120: 827-30.
- Brodell R, Brodell DW, Frisch LE. Debilitating Darier's disease. *Signa Vitae* 2007; 2: 33-4.
- Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144-1147.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2002.
- Brehmer-Andersson E. Keratosis follicularis. In: Schroder G, editor. *Dermatopathology A Resident's Guide*. Berlin: Springer; 2006. p. 185-6.
- Tavadia S, Authi KS, Hodgins MB, Munro CS. Expression of the sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase type 2 and 3 isoforms in normal skin and Darier's disease. *Br J Dermatol* 2004; 151: 440-5.
- Ackerman AB. Darier's disease. In: Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Randall MB, et al. editors. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 807-9.
- Hood AF. Intraepidermal vesicular and pustular dermatitis. In: Kels JMG, editor. *Color Atlas of Dermatopathology*. New York: Informa Healthcare USA Inc; 2007.