

## Psoriasis Pustular Generalisata yang Diterapi dengan Kortikosteroid Sistemik

Grace Lauren S, Khairuddin Djawad, A.M. Adam, Dirmawati Kadir

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar  
Alamat Korespondensi: gracedd@gmail.com

### Abstrak

Psoriasis pustular generalisata atau yang sering juga disebut *Von Zumbusch* merupakan bentuk psoriasis inflamatori yang jarang terjadi dan secara klinis berkarakteristik demam yang diikuti dengan erupsi generalisata pus steril dengan diameter 2-3mm pada kulit yang eritem. Pengobatan yang umumnya digunakan adalah *etretinate*, *methotrexate* (MTX), *cyclosporine*, *infliximab*, atau kortikosteroid sistemik. Kami memaparkan seorang wanita berusia 39 tahun dengan psoriasis pustular generalisata yang diterapi dengan kortikosteroid sistemik.

**Kata kunci** : psoriasis pustular generalisata, *Von Zumbusch*, terapi, kortikosteroid sistemik

### *Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated with Systemic Corticosteroid*

#### Abstract

*Generalized pustular psoriasis or Von Zumbusch is a rare inflammatory psoriasis form. It is characterized by fever followed by general eruption of sterile pus which is 2-3mm in diameter on erythematous skin. Commonly used treatments are etretinate, methotrexate (MTX), cyclosporine, infliximab or systemic corticosteroids. We reported the case of 39-year-old woman with generalized pustular psoriasis treated with systemic corticosteroids.*

**Keywords:** *generalized pustular psoriasis, Von Zumbusch, therapy, systemic corticosteroid.*

#### Pendahuluan

Von Zumbusch pertama kali mendokumentasikan psoriasis pustular generalisata (PPG) pada tahun 1910, dan dianggap sebagai varian dari psoriasis yang jarang terjadi dengan erupsi akut, subakut, atau bahkan kronis berupa pustulosis steril di atas dasar kulit yang eritem dan mengenai hampir seluruh tubuh. Demam dan gejala sistemik lainnya umum didapatkan, dan dapat mengancam jiwa. Varian ini dapat muncul dengan atau tanpa riwayat psoriasis vulgaris (PV), dan biasanya akan muncul kembali dalam beberapa episode. Psoriasis pustular

generalisata dapat terjadi pada semua usia. menurut penelitian yang dilakukan di Jepang, prevalensi PPG adalah 0.6-0.7 kasus per satu juta orang. Data yang serupa juga didapatkan pada survey di Prancis. Rasio pria dan wanita adalah 1: 1.2, baik di Jepang maupun Prancis.<sup>1-3</sup> Faktor predisposisi termasuk infeksi, kehamilan, vaksinasi, stres fisik dan emosional, hipokalsemia terkait dengan hipotiroidisme, dan obat-obatan. Sekitar satu abad setelah deskripsi Von Zumbusch tentang kasus PPG pertama, etiopatogenesis penyakit tetap tidak diketahui secara pasti. Mutasi pada IL36RN dinamakan sebagai Defisiensi IL-36 Reseptor Antagonis (DITRA) diduga

bertanggung jawab atas banyak kasus GPP sporadik.<sup>4-7</sup>

Sampai saat ini tidak ada panduan yang jelas dalam pengobatan psoriasis pustular generalisata, dikarenakan jarang kasus yang ditemukan dan hanya beberapa laporan kasus yang telah dilaporkan.<sup>1,2</sup> Pengobatan yang umumnya digunakan adalah *etretinate*, *methotrexate* (MTKS), *cyclosporine*, *infliximab*, atau kortikosteroid sistemik. Penggunaan kortikosteroid sistemik dalam psoriasis pustular generalisata masih kontroversial dikarenakan efek *withdrawal* dari obat.<sup>2,4</sup> Dilaporkan satu kasus psoriasis pustular generalisata yang diterapi dengan kortikosteroid sistemik.

### Laporan Kasus

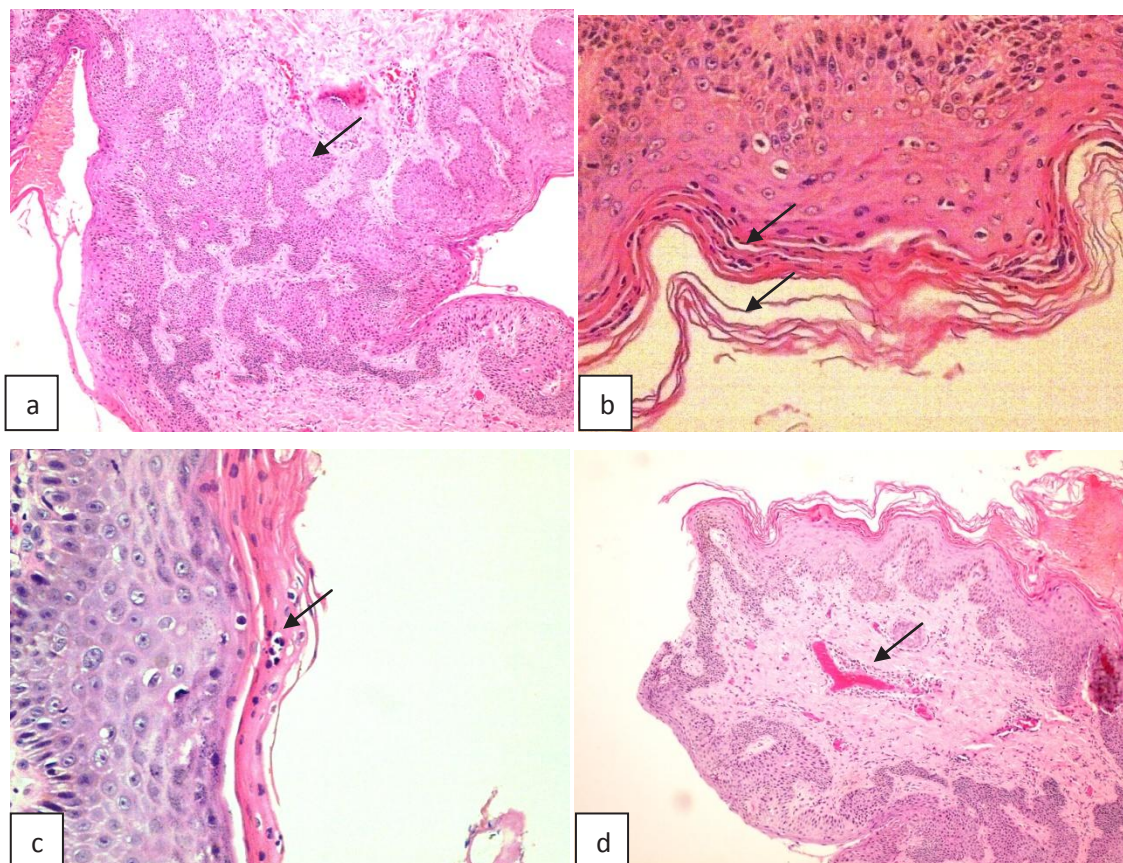
Seorang wanita berusia 39 tahun dengan riwayat empat tahun psoriasis pustulosa datang ke IGD RS Labuang Baji dengan keluhan muncul kemerahan pada tubuh yang diikuti bintil-bintil nanah yang dialami sejak lima hari yang lalu. Pasien awalnya menderita penyakit ini sejak tahun 2011 dan mengalami dua kali kekambuhan pada tahun 2013, dan kambuh kembali keempat kalinya saat ini tahun 2015. Awalnya pasien mengeluh demam dan lemas diikuti kemerahan pada kulit yang dirasa perih dan gatal, kemudian muncul bintil nanah di atas kulit kemerahan tersebut. Pertama muncul pada daerah perut kemudian menyebar ke daerah leher dan menjadi hampir seluruh badan dalam waktu lima hari. Sebelum muncul erupsi, riwayat minum obat baru disangkal, riwayat vaksinasi disangkal, riwayat gigitan serangga disangkal, tidak ada riwayat batuk pilek maupun gigi berlubang. Tidak pernah mempunyai riwayat adanya bercak kemerahan dengan sisik putih tebal. Riwayat alergi obat dan penyakit yang sama dalam keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis. Tanda vital menunjukkan tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 92 x per menit, frekuensi pernapasan 20 x per menit, dan suhu 38,8 °C. Lesi kulit didapatkan

penyebaran generalisata pustul di atas kulit eritematosa, erosi, serta skuama pada tubuh, wajah dan ekstremitas. Keterlibatan oral dan okular tidak ada. Inflamasi sendi tidak ada. Kuku dalam batas normal. Tidak ditemukan limfadenopati. Pemeriksaan laboratorium ditemukan peningkatan WBC 15.300 / mm<sup>3</sup> dengan peningkatan neutrofil 87.6% (batas normal 50% -70%), pemeriksaan darah lengkap lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT dan SGPT ditemukan dalam batas normal. Pemeriksaan albumin, elektrolit, dan kalsium darah menunjukkan tidak ada kelainan. Dilakukan pemeriksaan kultur pus memberikan hasil pus steril. Pemeriksaan VDRL dan TPHA untuk menyingkirkan diagnosis sifilis sekunder, ditemukan hasil negatif. Dilakukan *punch* biopsi dan ditemukan lapisan epidermis yang mengalami reaksi psoriasiform, di permukaan epidermis tampak parakeratosis dan hiperkeratosis yang cukup luas, dan pada stratum korneum tampak sedikit pembentukan mikroabses *Monroe*. Pada papila dermis banyak pembuluh darah serta infiltrasi sel radang limfosit, histiosit, leukosit PMN pada perivaskular. Kesimpulan histopatologi mendukung suatu diagnosa psoriasis. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan histopatologis ditegakkan diagnosis generalisata psoriasis pustular. Pasien diterapi dengan cairan intravena RL 16 tetes per menit, injeksi Deksametason 5 mg per 12 jam intravena, dan injeksi Gentamisin 80 mg per 12 jam intravena. Sebagai tambahan juga dilakukan kompres terbuka NaCl 0.9% pada lesi yang basah pagi dan sore. Sedangkan pengobatan topikal diberikan krim gentamisin pada daerah pustul yang telah pecah. Pada perawatan hari keempat kemerahan di kulit berkurang, dan pustul mulai mengering sehingga injeksi Deksametason diturunkan menjadi 2.5 mg per 12 jam intravena. Pada perawatan hari ketujuh lesi kulit mengalami resolusi dan injeksi Deksametason diganti menjadi obat minum tablet Metilprednisolon 12 mg tiga kali sehari.



**Gambar 1. Foto Klinis pada Hari Pertama Perawatan Tampak Penyebaran Luas Pustul di Atas Dasar Kulit Eritematous. (a, b) Regio facialis. (a, d) Regio trunkus anterior dan posterior. (e) Regio ekstremitas superior. (f) Regio ekstremitas inferior**



**Gambar 2. Pemeriksaan histopatologi.** (a) Lapisan epidermis yang mengalami reaksi psoriasiform. (b) Di permukaan epidermis tampak parakeratosis dan hiperkeratosis yang cukup luas. (c) Pada stratum korneum tampak sedikit pembentukan mikroabses *Monroe*. (d) Pada papila dermis banyak pembuluh darah serta infiltrasi sel radang limfosit, histiosit, dan terutama neutrofil pada perivaskular.

Satu hari setelah penurunan dosis kortikosteroid sistemik, muncul kembali kemerahan pada seluruh tubuh pasien disertai rasa gatal, kemudian timbul kembali pustul pada lengan, paha, dan badan. Dosis metilprednisolon kemudian dinaikkan menjadi 16 mg diberikan tiga kali sehari per oral selama enam hari.

Kemerahan pada kulit perlahan-lahan berkurang, pustul di dada dan perut berkurang, dan tujuh hari setelahnya terjadi resolusi lesi kulit total menyisakan makula hiperpigmentasi pada ekstremitas inferior dekstra dan sinistra. Pasien diperbolehkan rawat jalan dan dianjurkan untuk kontrol di poliklinik Kulit dan Kelamin RS Labuang Baji. Dosis metilprednisolon diturunkan 4 mg setiap dua minggu dengan melihat respons pasien (dosis metilprednisolon 4 mg per hari diberikan pagi hari selama dua minggu), kemudian obat dihentikan. Pada kontrol enam bulan

kemudian, tidak didapatkan relaps dari penyakit.

**Diskusi**

Serangan psoriasis pustular generalisata (PPG) dikarakteristikan dengan demam beberapa hari dan gejala sistemik lainnya seperti malaise, artralgia, anoreksia, dan diare yang kemudian diikuti erupsi akut pustul subkorneal steril general berdiameter 2-3 mm pada kulit eritematosa. Penting untuk diingat bahwa pustul bersifat aseptik dan didominasi oleh infiltrasi neutrofil.<sup>8,9</sup> Pustul kemudian menyebar pada tubuh dan ekstremitas, pada keadaan lebih berat akan berkonfluensi di atas dasar kulit kemerahan membentuk *lake of pus*. Biasanya PPG timbul dalam beberapa gelombang demam dan limfadenopati.<sup>10,11</sup> Pada pasien ini didapatkan gejala klinis sesuai dengan PPG, yaitu gejala prodormal demam dan lemas yang disertai erupsi generalisata

pustul steril di atas kulit kemerahan, dirasakan perih dan gatal. Pertama pada daerah perut

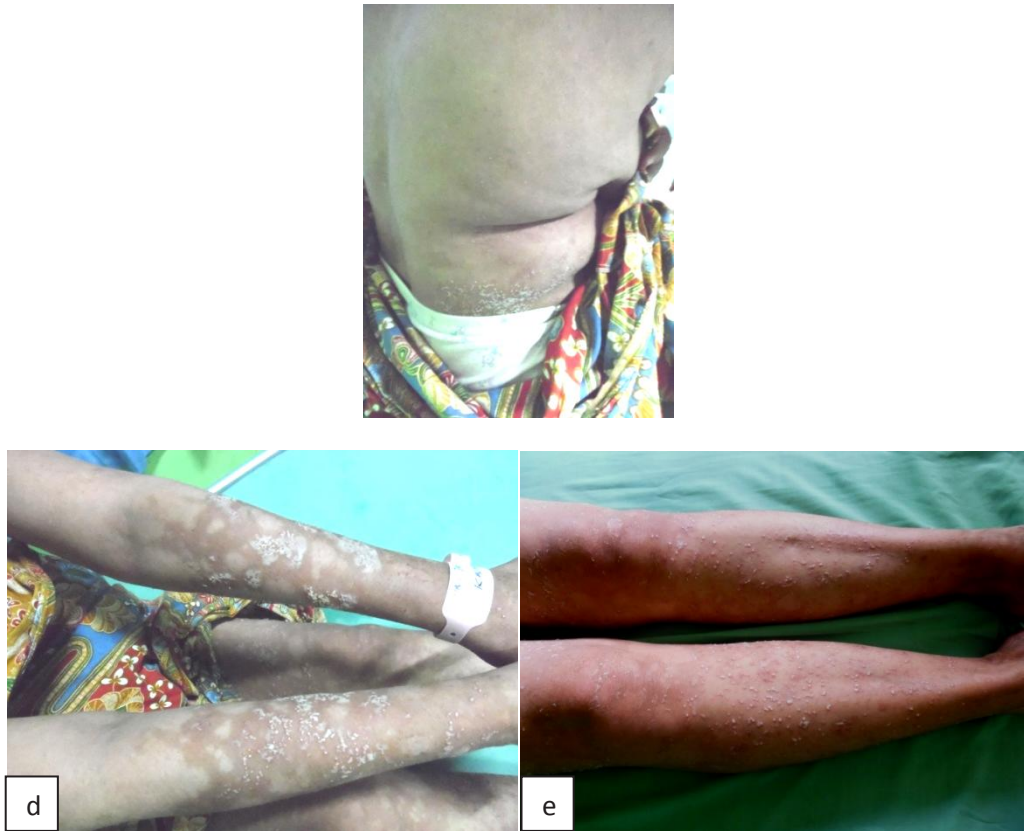
kemudian menyebar ke daerah leher dan seluruh badan.



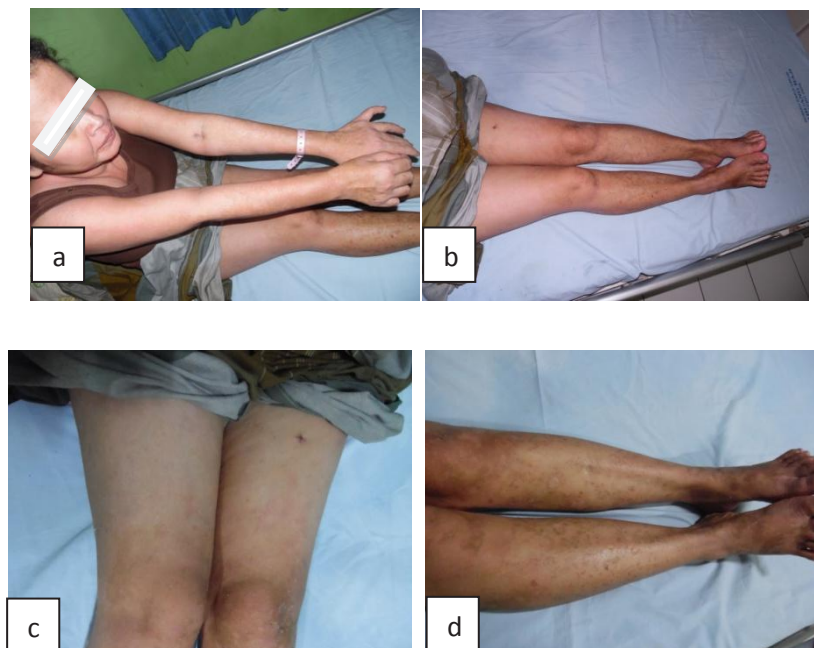
**Gambar 3.** Foto perawatan hari ketujuh terjadi perbaikan klinis lesi kulit di seluruh tubuh.

Parameter yang perlu dipantau meliputi tanda-tanda vital, elektrolit, darah lengkap, fungsi hepar, kreatinin, dan fungsi pernapasan. Kematian bisa terjadi sebagai hasil dari kelainan pada kompartemen cairan tubuh dikarenakan hipoproteinemia atau hipoalbuminemia. Komplikasi yang berpotensi fatal lainnya termasuk superinfeksi bakteri dan sepsis, gangguan hemodinamik dan elektrolit, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sekunder karena pneumonitis neutrofilik, dan gagal ginjal.<sup>10</sup> Kelainan laboratorium yang sering didapat berupa leukositosis dengan neutrofilia, peningkatan laju endap darah, hipokalsemia, peningkatan kadar transaminase, alkali fosfatase, dan bilirubin.

Temuan laboratorium lain yang dilaporkan termasuk hipoalbuminemia dan anemia.<sup>11-13</sup> Tanda-tanda vital pada pasien ini dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium pada pasien ini ditemukan peningkatan WBC 15.300 / mm<sup>3</sup> dengan peningkatan neutrofil 87.6%, pemeriksaan darah lengkap lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan gula darah sewaktu, fungsi hepar, fungsi ginjal, albumin, elektrolit, dan kalsium darah dalam batas normal. Dilakukan pemeriksaan kultur pus yang memberikan hasil lesi pus steril. Pemeriksaan VDRL dan TPHA, yang dilakukan untuk menyingkirkan diagnosa sifilis sekunder, memberikan hasil negatif.



**Gambar 4. Perawatan Hari Kedelapan Setelah Terjadi *Rebound Phenomenon*, Muncul Kembali Kemerahan pada Seluruh Tubuh Diikuti Timbulnya Pustul pada Lengan, Paha, dan Badan (a-e)**



**Gambar 5. Perawatan Hari Keempat Belas terdapat Resolusi Lesi Kulit Menyisakan Makula Hiperpigmentasi di Ekstremitas Inferior Dekstra dan Sinistra (A-D)**

Biopsi kulit pustular psoriasis biasanya menunjukkan hasil parakeratosis, mikroabses *Monroe*, pustul spongioform *Kogoj*, akantosis regular, penipisan lapisan suprapapilare, hipogranulosis, serta infiltrasi pervaskular dan interstitial superfisial.<sup>14</sup> Pada laporan kasus yang dipaparkan Wu MC *et al.*, pemeriksaan histopathologi pada lesi pustular menunjukkan hiperplasia spongiotik psoriasiform dengan pustul spongiiform dan oedem dermis papilare.<sup>15</sup> Vine K *et al.* memaparkan gambaran histologi PPG pada fase awal berupa lapisan tipis parakeratosis dengan neutrofil melapisi stratum spinosum spongiotik, hilangnya lapisan granular, infiltrasi neutrofil pada lapisan epidermal spongiotik, epidermal hiperplasia regular dengan pemanjangan *rete ridges*, penipisan lapisan suprapapilare, dan infiltrasi limfosit dan neutrofil pada dermis superfisial dan tengah.<sup>16</sup> Pada kasus ini, pemeriksaan histopatologi ditemukan lapisan epidermis mengalami reaksi psoriasiform, permukaan epidermis tampak parakeratosis dan hiperkeratosis yang cukup luas, pada stratum korneum tampak sedikit pembentukan mikroabses *Monroe*, dan pada papila dermis banyak pembuluh darah serta infiltrasi sel radang limfosit, histiosit, dan terutama neutrofil pada perivaskular. Hasil histopatologi mendukung suatu diagnosis psoriasis.

Sebagai tambahan dari terapi sistemik, terapi suportif dan kompres basah juga benefisial.<sup>10</sup> Diberikan terapi cairan RL 16 tetes per menit, dan injeksi Gentamisin 80 mg dua kali sehari intravena. Sebagai tambahan juga dilakukan kompres terbuka NaCl 0.9% pada lesi yang basah pagi dan sore, dan untuk pengobatan topikal diberikan krim gentamisin pada daerah pustul yang telah pecah untuk mencegah kolonisasi bakteri sekunder.

Penyakit PPG dapat sulit untuk dikontrol dan membutuhkan terapi poten dengan onset cepat untuk menghindari komplikasi yang mengancam nyawa. Obat yang umumnya digunakan adalah *etretinate*, *methotrexate*, *cyclosporine*, agen biologik *infliximab*, dan kortikosteroid sistemik. Manajemen pengobatan PPG yang sukses sulit untuk didapatkan, karena walaupun terapi dengan regimen obat multipel, tingkat kejadian rekuren erupsi pustular tetap tinggi.<sup>12,14</sup> Glukokortikosteroid digunakan sebagai pilihan terakhir untuk kondisi akut atau yang mengancam jiwa pada derajat yang berat.

Secara tradisional, sistemik retinoid seperti *acitretin* atau *etretinate* digunakan sebagai pilihan terapi pertama untuk erupsi PPG, tetapi obat ini mempunyai kelemahan berupa onset kerja yang lama (sekitar 7-10 hari).<sup>13</sup> Penggunaan jangka panjang *etretinate* dan *acitretin* mempunyai efek teratogenik sehingga tidak dapat digunakan pada wanita usia masa produktif, dan juga pengobatan jangka panjang dapat menyebabkan perubahan tulang yang ireversibel. Pada kasus yang resisten terhadap pengobatan, etanercept (0.4 mg/kg dua kali seminggu) dianggap sebagai terapi *first-line*, dan *adalimumab* juga *infliximab* merupakan pilihan imunobiologikal lain.<sup>1</sup> Kortikosteroid sistemik umumnya tidak dianjurkan pada kasus PPG dikarenakan risiko terjadinya erupsi *rebound phenomenon* setelah penurunan dosis atau penghentian obat. Tetapi literatur terakhir menyatakan kurangnya penelitian yang memastikan risiko ini.<sup>16</sup> Beberapa ahli menganjurkan kortikosteroid sistemik digunakan pada PPG. Prednison 30-60 mg/hari dapat diberikan untuk pasien dewasa dengan PPG berat disertai gejala sistemik, dan biasanya diberikan pada fase akut bersama retinoid, *cyclosporine*, atau *methotrexate*. Setelah remisi, dosis sebaiknya diturunkan bertahap untuk mencegah eksaserbasi.<sup>17</sup> Berdasarkan pengalaman klinis, risiko efek *withdrawal* dapat menurun bila kortikosteroid dikombinasikan dengan agen sistemik lain yang akan dilanjutkan setelah penghentian kortikosteroid. Beberapa peneliti membenarkan penggunaan kortikosteroid sistemik dalam kasus berat PPG yang melibatkan pneumonitis dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).<sup>18</sup> Di sisi lain, kortikosteroid sistemik bersama *cyclosporine* masih merupakan pilihan pertama pada impetigo herpetiformis, bentuk PPG pada kehamilan.<sup>19</sup> Pada kasus ini diberikan injeksi Deksametason 5 mg dua kali sehari intravena. Pada perawatan hari keempat lesi kulit menunjukkan perbaikan dan pengobatan kortikosteroid sistemik diturunkan menjadi 2.5 mg, diberikan dua kali sehari. Pada perawatan hari ketujuh, lesi kulit semakin membaik dan injeksi Deksametason intravena diganti menjadi obat minum tablet Metilprednisolon 12 mg yang diberikan tiga kali sehari. Satu hari setelah penurunan dosis kortikosteroid sistemik, muncul kembali kemerahan pada seluruh tubuh pasien disertai rasa gatal yang kemudian diikuti oleh timbulnya kembali

pustul pada lengan, paha, dan badan. Dosis kemudian dinaikkan menjadi Metilprednisolon 16 mg diberikan tiga kali sehari yang diikuti dengan resolusi lesi kulit total tujuh hari setelahnya, menyisakan makula hiperpigmentasi pada ekstremitas inferior dekstra dan sinistra.

Pemberian kortikosteroid sistemik dapat menjadi salah satu pilihan terapi yang digunakan pada kasus psoriasis pustulosa generalisata pada fase akut dan derajat berat, tetapi penggunaannya perlu melalui beberapa pertimbangan dan pengawasan ketat, dikarenakan efek *withdrawal* yang ditakutkan dapat terjadi.

#### Daftar Pustaka

- Sharma YK, Wadhokar M, Deo K, Gupta S, Tyagi N. Juvenile generalized pustular psoriasis in a 10-year-old girl. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2015;16:252-4.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:279-88.
- Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014; (74);187-92.
- Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2514-21.
- Li KS, Chen M, Fu KS, Zhang Q, Wang Z, Yu G, et al. Mutation analysis of the IL36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis with/without psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2014; (76); 132-8.
- Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of Old Age-Onset Generalized Pustular Psoriasis with a Deficiency of IL-36RN (DITRA) Treated by Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol*. 2015;7:29-35.
- Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, Akiyama M. A novel IL36RN  $\Delta$ L1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10KS, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012; Vol. 167 Issue 3, p699-701.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: A.Goldsmith L, I.Katz S, Gilchrist BA, S.Paller A, J.Leffel D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick Dermatology In General Medicine*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 309-438.
- Renert-Yuval Y, Horev L, Babay S, Tams S, Ramot Y, Zlotogorski A, et al. IL36RN mutation causing generalized pustular psoriasis in a Palestinian patient. *Int J Dermatol*. 2014 Jul; 53(7): 866-8.
- Varman K.M, Namias N, Schulman C.I, Pizano L.R. Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. *Burns*. 2014; Vol. 40 Issue 4, pe35-e39.
- Borges-Costa J, Silva R, Gonçalves L, Filipe P, Soares de Almeida L, Marques Gomes M. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Aug 1;12(4):271-6.
- Yuri Nogueira Chaves Y.N, Dulceane N.C, Priscila F, Follador I, Oliveira M. Childhood Pustular Psoriasis – A Case Report. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):899-902
- Smith N, Harms KL, Hines AC, Harms PW, Gudjonsson JE, Hristov AC, Wang F. Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose *infliximab*. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):e187-9.
- Wu MC, Lee JY . Generalized flare of pustular psoriasis induced by PEGylated interferon- $\alpha$ 2b therapy for chronic hepatitis C. *Australas J Dermatol*. 2012 Nov; 53(4): e69-72.
- Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with *cyclosporine* and *etanercept*. *Cutis*. 2012 Sep;90(3):132-6.
- Osmola-Mańkowska A. Generalised pustular psoriasis – a case report and review of therapeutic approaches. *Przegl Dermatol*. 2014; Vol. 101 Issue 6,p 473-6.



17. Fialová J, Vojáčková N, Vaňousová D, Hercogová J. Juvenile generalized pustular psoriasis treated with etanercept. *Dermatol Ther.* 2014 Mar-Apr;27(2):105-8.
18. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1154-8.
19. Luan L, Han S, Zhang Z, Liu KS. Personal treatment experience for severe generalized pustular psoriasis of pregnancy: two case reports. *Dermatol Ther.* 2014 May-Jun;27(3):174-7.