

## Patofisiologi, Diagnosis, dan Tata Laksana Dermatosis Neutrofilik yang Umum Ditemui

Wong Hendra Wijaya

Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,  
 Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
 Alamat Korespondensi: Wong.hendra@ukrida.ac.id

### Abstrak

Dermatosis neutrofilik adalah sebuah kelompok penyakit inflamasi kulit dengan predominasi infiltrat neutrofil yang steril dan memiliki manifestasi klinis yang berbeda-beda. Tertundanya diagnosis dan tatalaksana dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan bahkan kematian. Tinjauan pustaka ini membahas manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, tata laksana, dan komplikasi dermatosis neutrofilik yang relatif umum ditemui, yaitu sindrom *Sweet*, pioderma gangrenosum, dermatosis pustular subkorneal, dan penyakit Behcet. Pilihan terapi umumnya bersifat immunosupresif dan perlu disesuaikan dengan diagnosis; pada kebanyakan kasus, kortikosteroid adalah terapi lini pertama diikuti agen immunosupresan lainnya seperti kolkisin dan siklosporin sampai agen biologik yang memiliki target spesifik. Pengenalan akan gambaran klinis dan tatalaksana yang adekuat wajib dimiliki oleh dokter spesialis dermatologi dan venereologi untuk menegakkan diagnosis sedini mungkin dan mencegah komplikasi.

**Kata Kunci:** dermatosis neutrofilik, dermatosis pustular subkorneal, penyakit Behcet, pioderma gangrenosum, sindrom *sweet*

### *Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Common Neutrophilic Dermatoses*

#### Abstract

*Neutrophilic dermatoses are a group of inflammatory skin diseases with a predominance of sterile neutrophilic infiltrates that with various clinical presentations. A delay in diagnosis and treatment may lead to significant morbidity and even mortality. This review discusses the clinical features, investigations, management, and complications of relatively common neutrophilic dermatoses, ie Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis, and Behcet's disease. Treatment options are usually immunosuppressive agents and need to be tailored in each case; in most cases, corticosteroids are the first-line therapy followed by other immunosuppressive agents such as colchicine, cyclosporine, and biologic agents that target specific cytokines. Recognition of the clinical manifestation and adequate management is mandatory for dermatology and venereology specialists to establish an early diagnosis and prompt treatment while preventing further sequelae.*

**Keywords:** *Behcet's disease, neutrophilic dermatosis, pyoderma gangrenosum, subcorneal pustular dermatosis, Sweet's syndrome*

### Pendahuluan

Dermatosis neutrofilik adalah sebuah kelompok penyakit inflamasi kulit dengan presentasi klinis berbeda-beda namun memiliki satu kesamaan, yaitu infiltrat neutrofil yang steril.<sup>1</sup> Hal ini disebabkan oleh stimulus dan proliferasi neutrofil yang menginfiltrasi jaringan kulit.<sup>2</sup> Istilah

ini pertama kali digunakan tahun 1964 sebagai '*acute febrile neutrophilic dermatosis*' untuk mendeskripsikan sindrom Sweet/SS (yang sekarang merupakan salah satu penyakit dalam kategori dermatosis neutrofilik), namun seiring dengan berjalannya waktu istilah ini digantikan oleh dermatosis neutrofilik.<sup>3</sup>

#### How to Cite :

Wong, H. W. Patofisiologi, Diagnosis, dan Tata Laksana Dermatosis Neutrofilik yang Umum Ditemui. J Kdokter Meditek, 2023; 29(1), 61-73.  
 Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Medittek/article/view/2340/version/2331> DOI:  
<https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v29i1.2340>

Secara klinis, lesi dapat bersifat lokalisata atau generalisata dan dapat disertai gejala sistemik. Presentasi klinis sangat beragam, mulai dari plak urtika, vesikel, pustul, nodul, dan ulkus, dan dapat terjadi lebih dari satu lesi pada seorang pasien, yang seringkali menyulitkan diagnosis.<sup>4</sup> Selain itu, dibutuhkan evaluasi yang menyeluruh untuk menyingkirkan diagnosis diferensial lain dan mendiagnosis kondisi penyerta seperti infeksi, inflamasi, dan proses neoplastik.<sup>2,5</sup>

Meskipun beberapa bersifat swasirna, kebanyakan dermatosis neutrofilik memerlukan tatalaksana yang tepat untuk mencapai remisi. Tertundanya diagnosis dan tatalaksana dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan bahkan kematian.<sup>5</sup> Pilihan terapi sangat bervariasi dan perlu disesuaikan dengan gejala klinis, mulai dari kortikosteroid, agen immunosupresan, sampai agen biologik yang memiliki target spesifik.<sup>5</sup>

Tinjauan pustaka ini membahas dermatosis neutrofilik yang relatif umum ditemui, yaitu SS, pioderma gangrenosum, dermatosis pustular subkorneal, dan penyakit Behcet.

### **Biologi Neutrofil**

Neutrofil adalah salah satu jenis leukosit granular yang diproduksi di sumsum tulang dan merupakan turunan sel hematopoietik pluripoten.<sup>4,6</sup> Granul neutrofil mengandung enzim yang berfungsi membunuh mikroorganisme, baik secara oksidatif maupun non-oksidatif.<sup>4</sup> Nukleus neutrofil memiliki dua sampai lima lobus yang dihubungkan benang tipis dan terdiri dari materi nukleus.<sup>6</sup> Dengan bertambahnya usia neutrofil, maka jumlah lobus juga akan bertambah. Karena nukleus neutrofil tua memiliki beberapa bentuk, maka neutrofil juga disebut leukosit polimorfonuklear (PMN).<sup>6</sup>

Salah satu kejadian utama dalam inflamasi adalah migrasi dan aktivasi neutrofil dan leukosit lainnya ke lokasi cedera. Neutrofil adalah salah satu sel yang paling cepat tiba di lokasi inflamasi karena jumlahnya yang banyak di sirkulasi dan respon cepat mereka terhadap kemokin. Setelah bermigrasi dari sirkulasi darah ke lokasi inflamasi, neutrofil memfagositosis mikroba yang sudah teropsonisasi. Setelah terbentuk fagolisosom, terjadi degranulasi dan pelepasan berbagai produk, antara lain enzim lisosomal, *reactive oxygen species* (ROS), proteinase, dan produk metabolisme asam arakidonat (prostaglandin dan leukotrien) yang akan menghancurkan mikroba yang sudah terfagositosis.<sup>4,7</sup> Selain itu, neutrofil juga memproduksi berbagai sitokin yang akan

menstimulasi dan menarik fagosit dan leukosit lainnya ke lokasi inflamasi.<sup>7</sup> Namun, produk-produk yang dilepaskan tidak hanya di dalam fagolisosom, namun juga ke ruang ekstraseluler yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan sekitar.<sup>4</sup>

### **Sindrom Sweet**

#### **Epidemiologi**

Penyakit ini terjadi tanpa predileksi ras dan lebih sering terjadi pada wanita berusia 30-60 tahun dengan rasio 3-8:1.<sup>1,4,8,9</sup> Studi lain melaporkan rasio penderita laki-laki dan perempuan tidak jauh berbeda.<sup>10</sup> Kasus familial yang terjadi pada anak berusia 10 dan 15 hari merupakan kejadian pada usia termuda yang pernah dicatat.<sup>11</sup>

#### **Etiologi dan Patogenesis**

Patogenesis SS belum dimengerti dengan jelas namun diduga berkaitan dengan reaksi hipersensitivitas karena sering ditemukan pada pasien dengan infeksi, vaksinasi, kehamilan, keganasan, maupun dicetuskan obat.<sup>1,4</sup> Di antara semua hal ini, asosiasi dengan keganasan, terutama keganasan hematologi, merupakan hal yang banyak dilaporkan.<sup>1</sup>

Pada SS yang dicetuskan infeksi, teori yang paling umum diterima adalah respon inadekuat yang mengakibatkan stimulus berlebih untuk migrasi granulosit dan peningkatan produksi neutrofil. Migrasi dan perekrutan ini dimediasi oleh disregulasi sekresi sitokin dan produksi berlebihan *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF).<sup>8</sup>

Disregulasi sekresi sitokin diduga memiliki peranan 'etiologik' dalam SS.<sup>4,9</sup> Hal ini terlihat dari peningkatan kadar sitokin seperti interleukin (IL)-1, IL-3, IL-6, dan IL-8.<sup>8</sup> Namun, peningkatan ini bersifat tidak spesifik karena juga dapat ditemukan pada kasus inflamasi lain dan keganasan. Peningkatan signifikan sitokin sel T tipe 1 (IL-2 dan interferon [IFN]- $\gamma$ ) dan kadar sitokin sel T tipe 2 yang normal (IL-4) juga dapat ditemukan.<sup>1,9</sup>

Peningkatan G-CSF dalam fase akut SS telah didokumentasikan dalam beberapa laporan.<sup>1,9</sup> G-CSF adalah faktor pertumbuhan hematopoietik (*hematopoietic growth factor*) yang diproduksi oleh makrofag perivaskular dan sel endotelium dan berfungsi meregulasi produksi dan diferensiasi neutrofil.<sup>8</sup> Reseptor G-CSF diekspresikan oleh prekursor granulosit di sumsum tulang dan neutrofil matur.<sup>8</sup>

Peran faktor genetik dalam SS masih diperdebatkan. Meskipun secara umum SS belum dikaitkan dengan faktor genetik<sup>8</sup>, sebuah studi menemukan peran *human leukocyte antigen* (HLA) seperti HLA-B54.<sup>12</sup>

### Gejala Klinis

Keluhan kulit biasanya disertai demam dan leukositosis dengan keadaan umum buruk. Demam bisa terjadi beberapa hari sampai minggu sebelum atau bersamaan dengan munculnya lesi kulit. Studi retrospektif menunjukkan bahwa demam terjadi pada 25-85% kasus SS.<sup>1,13,14</sup> Artralgia, malaise, mialgia, dan nyeri kepala juga umum terjadi.<sup>9</sup>

Keluhan kulit biasanya berupa papul atau nodul merah atau merah keunguan yang muncul tiba-tiba dan nyeri dan kemudian bersatu membentuk plak dengan batas ireguler.<sup>1,8,9</sup> Lesi dapat tunggal atau multipel yang tersebar secara asimetris.<sup>9</sup> Predileksi lesi adalah di wajah, leher, batang tubuh, dan lengan bagian atas.<sup>8</sup> Pada kasus yang berkaitan dengan keganasan, lesi dapat terdistribusi lebih luas.<sup>8</sup> Plak tampak edematosa menyerupai vesikel yang transparan (*illusion of vesiculation*) akibat edema masif pada dermis bagian atas. Pada tahap lanjut, *central clearing* dapat terjadi sehingga menyebabkan pola anular atau arkuata. Varian klinis SS lain juga dapat ditemukan (Tabel 1).<sup>1,8</sup> Selain itu, fenomena patergi, yaitu munculnya lesi baru atau memburuknya lesi akibat trauma pada kulit, juga dilaporkan pada 2-35% kasus.<sup>1,4</sup>

Selain kulit, manifestasi klinis SS juga dapat timbul di berbagai organ seperti mata, mulut, tulang, sistem respiratori, jantung, sistem gastrointestinal, sistem limforetikuler, dan sistem saraf pusat.<sup>9</sup>

Tabel 1. Varian Klinis SS<sup>1,8</sup>

Variasi	Presentasi
Pustular dan bulosa	Pustul dan/atau vesikel yang dapat menyatu menjadi bula
<i>Giant cellulitis-like</i>	Plak hemoragik, vesikel, bula, dengan infiltrat yang berukuran raksasa (diameter $\leq 100$ cm)
<i>Necrotizing</i>	Edema eritematosa yang hangat dengan nekrosis jaringan lunak
<i>Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands</i>	Bula hemoragik, plak, dan pustul yang terlokalisir pada dorsum tangan

### Diagnosis dan Diagnosis Banding

Sindrom *Sweet* adalah *diagnosis of exclusion* karena gambaran klinis, histologis, dan laboratoriumnya tidak spesifik. Kriteria diagnosis untuk SS memerlukan dua kriteria mayor dan dua kriteria minor. Kriteria mayor adalah papul atau nodul eritematosa nyeri yang timbul secara tiba-tiba dan gambaran histopatologi sesuai dengan SS, yaitu infiltrat neutrofil tanpa vaskulitis leukositoklastik. Kriteria minor mencakup gejala yang diawali oleh infeksi atau vaksinasi, berhubungan dengan keganasan, kelainan inflamasi, paparan obat, atau kehamilan, adanya demam  $>38^{\circ}\text{C}$ , tiga dari empat hasil laboratorium abnormal (laju endap darah  $>20$  mm/jam, C-reactive protein positif, leukosit  $>8000/\text{mm}^3$ , neutrofil  $>70\%$ ), serta respon dramatis dengan kortikosteroid sistemik atau potasium iodida.<sup>9</sup>

Banyak kondisi yang menyerupai SS sehingga semua diagnosis banding perlu disingkirkan sebelum menegakkan diagnosis SS. Diagnosis diferensial SS luas dan mencakup penyakit infeksi, inflamasi, dan neoplastik (Tabel 2).<sup>9</sup>

### Pemeriksaan Penunjang

Selain pemeriksaan histopatologi standar, kultur bakteri, jamur, mikobakterium, dan bila memungkinkan, virus juga perlu dilakukan karena gambaran histopatologi SS dapat menyerupai infeksi.<sup>9</sup> Karena risiko fenomena patergi, aspek kosmetik akibat pengambilan sampel harus selalu dipertimbangkan.<sup>1</sup>

Gambaran histopatologi yang khas adalah infiltrasi neutrofil matur pada papila dan bagian atas retikuler dermis. Walaupun epidermis dan jaringan adiposa juga dapat terkena, umumnya vaskulitis tidak ditemukan.<sup>4,9</sup> Eksositosis neutrofil pada epidermis dapat memberikan gambaran *neutrophilic spongiotic vesicles* atau pustul subkorneal.<sup>9</sup> Infiltrat neutrofil perivaskuler dapat terjadi sehingga menyerupai gambaran vaskulitis leukositoklastik.

Tabel 2. Diagnosis Diferensial SS<sup>9</sup>

Paling Mungkin	Pertimbangkan	Selalu singkirkan
Erupsi obat	Eritema akral	Sepsis bakteri
Selulitis	Eritema elevatum diutinum	Penyakit Behcet
Kloroma	Eritema multiforme	Sindrom bypass usus
Erisipelas	Halogenoderma	Dermatomiositis
Eritema nodosum	Limfoma	Demam Mediterania familial
Leukemia cutis	Hidradenitis ektrin neutrofilik	Granuloma fasiale
Vaskulitis leukositoklastik	Periarteritis nodosa	Kusta
Panikulitis	Urtikaria	Lupus eritematosus
Pioderma gangrenosum	Eksantema virus	Limfangitis
		Tumor metastatik
		Dermatitis neutrofilik rematoid
		Rosasea fulminan
		Sindrom Schnitzler
		Sifilis
		Mikosis sistemik
		Tromboflebitis
		Tuberkulosis

## Tatalaksana

Sejauh ini, belum ada konsensus tatalaksana SS.<sup>1</sup> Kortikosteroid sistemik merupakan terapi lini pertama.<sup>1,8,9</sup> Dosis dimulai dari 0,5-1,0 mg/kgBB/hari setara prednison, sesuai dengan tingkat keparahan dan komorbiditas. Pada kondisi berat, dosis 2,0 mg/kgBB/hari terbaik dapat dipertimbangkan. Dosis denyut metilprednisolon dilaporkan efektif pada kasus refrakter.<sup>1</sup> Kortikosteroid topikal atau intralesi dapat dipertimbangkan pada SS lokalisata.<sup>9</sup>

Pada pasien dengan kontraindikasi kortikosteroid atau membutuhkan *sparing agent*, kolkisin (1.5 mg/hari), dapson (100-200 mg/hari), dan kalium iodida (900 mg/hari) dapat menjadi pilihan. Obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) seperti indometasin dan naproxen, siklosporin, talidomid, metotreksat, dan agen biologik seperti anti-TNF- $\alpha$  dan penghambat IL-1 (anankira) telah dilaporkan efektif.<sup>1,4,9</sup>

Tatalaksana penyakit komorbid, seperti infeksi saluran pencernaan *Yersinia* atau *Chlamydia* dan penyakit *inflammatory bowel disease* (IBD) juga telah dilaporkan memberikan perbaikan klinis.<sup>9</sup>

## Pioderma Gangrenosum

### Epidemiologi

Pioderma gangrenosum (PG) adalah kelainan kulit yang jarang dengan insiden 5,17/1.000.000 penduduk dan ditandai dengan ulkus yang berkembang dengan cepat dengan berbatas difus.<sup>15,16</sup> Insidensi tertinggi didapatkan pada usia 40-60 tahun dan lebih sering ditemukan pada perempuan dengan rasio 3:1.<sup>5</sup> PG sering timbul

pada pasien dengan penyakit lain, seperti artritis, IBD, dan kelainan hematologi.<sup>17</sup>

### Etiologi dan Patogenesis

Etiologi dan patogenesis PG masih belum dimengerti dengan jelas.<sup>18</sup> Disfungsi neutrofil, disregulasi imun, dan kerentanan genetik memainkan peranan penting.<sup>18</sup>

Mutasi gen integrin subunit beta 2 (ITG $\beta$ 2) yang menyebabkan defek ekspresi integrin CD18 diduga berperan akibat abnormalitas interaksi integrin-sel endotel.<sup>18</sup> Integrin merupakan protein yang diekspresikan pada permukaan leukosit dan berfungsi dalam migrasi neutrofil ke jaringan.<sup>19</sup> Teori lain menekankan peranan sel T, dimana antigen spesifik yang dikenali oleh sel dendritik menyebabkan aktivasi, proliferasi, dan migrasi sel T ke dermis. Studi lain menemukan adanya ketidakseimbangan sel Th17 dan sel T regulator.<sup>18</sup>

Mutasi gen *proline-serine-threonine phosphataseinteracting protein* (PSTPIP) juga dikaitkan dengan peningkatan produksi inflamason, kompleks multiprotein intraseluler, yang meningkatkan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, dan TNF- $\alpha$ .<sup>18,20</sup>

### Gejala Klinis

Presentasi klinis PG sangat bervariasi dan tidak ada pemeriksaan laboratorium ataupun gambaran histopatologi yang patognomonik. Konsekuensinya, diagnosis diferensial lain harus disingkirkan terlebih dahulu. *Follow-up* dan re-evaluasi, seperti biopsi berulang, kultur dan apusan jaringan, serta pemeriksaan lain sesuai keadaan klinis, harus selalu dipertimbangkan terutama pada kasus dengan respon suboptimal terhadap terapi.<sup>17</sup>

Pasien biasanya mengeluhkan nyeri luar biasa yang tidak sesuai dengan gambaran klinis.<sup>4,17</sup> Sekitar 25-30% mengalami fenomena patergi.<sup>2,17</sup> Lesi berkembang sangat cepat, dalam hitungan hari, kecuali pada tipe vegetatif. Riwayat konsumsi obat (khususnya yodium, hidroksiurea), infeksi, gejala muskuloskeletal (nyeri dan/atau bengkak pada sendi), gejala gastrointestinal (nyeri perut, diare, konstipasi, dll), penyakit hematologi (kelelahan, anemia, memar, abnormalitas pembekuan darah), penyakit respiratori, dan gejala keganasan yang meskipun nonspesifik, seperti turunnya berat badan dan kelelahan, perlu ditelusuri.<sup>17</sup>

Terdapat lima varian klinis PG, yaitu:

a. Ulseratif / Klasik

Merupakan varian paling sering dan diawali dengan nodul/pustul nyeri yang berkembang dengan cepat menjadi ulkus disertai nyeri yang makin bertambah dengan karakteristik tepi *undermined* berwarna keunguan.<sup>5,8</sup> Eritema dapat terlihat pada sekeliling lesi.<sup>4</sup> Pada dasar ulkus dapat ditemukan jaringan granulasi, nekrosis, atau eksudat purulen.<sup>8</sup> Lesi bisa soliter atau multipel dengan predileksi pada ekstremitas inferior (70% kasus).<sup>8,17</sup> Gejala penyerta seperti demam, malaise, mialgia, dan artralgia dapat terjadi.<sup>8</sup> Tipe ulseratif paling sering berhubungan dengan IBD, artritis rematoid, keganasan, dan gamopati monoklonal (khususnya gamopati imunoglobulin A).<sup>2,5</sup> Penyembuhan lesi biasanya menghasilkan skar atrofik kribiformis.<sup>8</sup>

b. Bulosa / Atipikal

Pada tipe ini, ditemukan bula inflamasi superfisial nyeri, cepat menyebar dan erusif. Atap bula dengan cepat menjadi nekrotik sehingga perlu dilakukan inspeksi teliti untuk mengidentifikasi bekas bula.<sup>17</sup> Tipe ini paling sering berkaitan dengan kelainan hematologi dengan predileksi pada wajah dan ekstremitas superior, khususnya dorsum manus.<sup>17,18</sup> Varian ini kurang destruktif dibandingkan tipe ulseratif. Tipe ini masih kontroversial dan dapat tumpang tindih, baik secara klinis maupun histopatologis, dengan SS tipe bulosa.<sup>5</sup>

c. Vegetatif

Varian ini disebut juga pioderma granulomatosa superfisial dengan presentasi klinis nodul furunkuloid tunggal, abses, plak, atau ulkus superfisial, yang asimtomatik atau gejala minimal, dengan

predileksi pada batang tubuh.<sup>8,17,18</sup> Tidak seperti tipe ulseratif, tepi *undermined*, keunguan, edema, ataupun eksudat biasanya tidak ditemui. Selain itu, lesi biasanya berjumlah tunggal.<sup>5</sup> Berbeda dengan tipe lain, varian klinis ini awitannya lambat dan hampir selalu tidak berhubungan dengan penyakit sistemik.<sup>17,18</sup> Bentuk ini paling tidak agresif dan respon terhadap pengobatan umumnya baik. Tipe ini jarang membentuk jaringan parut.<sup>2,17</sup>

d. Pustular

Disebut juga *pustular eruption of inflammatory bowel disease*, varian ini tampil dengan erupsi generalisata yang hampir selalu disebabkan eksaserbasi akut IBD (biasanya kolitis ulseratif).<sup>17</sup> Awitan sangat cepat, ditandai timbulnya pustul steril nyeri dengan halo eritema dengan predileksi pada batang tubuh.<sup>4,8,17</sup> Wajah dan ekstremitas juga dapat terkena.<sup>17</sup> Lesi biasanya sembuh tanpa jaringan parut, namun dapat juga berevolusi menjadi tipe ulseratif.<sup>4,18</sup>

e. Peristomal

Varian ini dianggap sebagai manifestasi tipe ulseratif akibat fenomena patergi.<sup>17</sup> Lokasi yang paling sering adalah lokasi ileostomi pada pasien IBD yang kemungkinan diakibatkan oleh iritasi kulit akibat feses, bahan adhesif, atau stoma.<sup>5,8,18</sup> Kejadian ini lebih sering terjadi pada wanita dengan indeks massa tubuh tinggi dan penyakit autoimun.<sup>8</sup>

Karena sekitar 70% pasien dengan PG juga memiliki penyakit sistemik, maka IBD, artritis, vaskulitis, kelainan hematologi, dan keganasan organ dalam perlu disingkirkan.<sup>17</sup>

### Diagnosis dan Diagnosis Diferensial

PG adalah diagnosis eksklusi karena tidak ada gambaran klinis atau pemeriksaan penunjang yang spesifik.<sup>5</sup> Kriteria diagnosis yang paling sering digunakan adalah kriteria Su *et al* <sup>4, 5</sup> (Tabel 3). Selain itu, konsensus Delphi yang berisikan satu kriteria mayor dan delapan kriteria minor juga dapat digunakan, di mana diperlukan satu kriteria mayor dan empat kriteria minor.<sup>21</sup> Kriteria mayor adalah ditemukannya infiltrat neutrofil pada tepi lesi dan delapan kriteria minor sebagai berikut: (1) infeksi dapat disingkirkan, (2) riwayat patergi, (3) riwayat *inflammatory bowel disease* atau artritis inflamasi, (4) riwayat papul, pustul, atau vesikel

yang dengan cepat berubah menjadi ulkus, (5) eritema perifer, tepi *undermined*, dan nyeri pada lokasi ulkus, (6) ulkus multipel (minimal satu pada bagian anterior ekstremitas inferior), (7) jaringan parut berbentuk kribiformis, dan (8) berkurangnya ukuran ulkus dalam waktu satu bulan setelah memulai terapi immunosupresif.<sup>21</sup>

Algoritma pendekatan diagnosis PG klasik dapat dilihat pada gambar 1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik harus memperhatikan gejala penyakit penyerta seperti IBD, artritis, dan keganasan.<sup>5</sup>

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Pioderma Gangrenosum Oleh Su *et al*.<sup>4, 5</sup>

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulkus nekrotik<sup>a</sup> nyeri<sup>b</sup> yang progresif secara signifikan<sup>c</sup> dengan tepi keunguan, ireguler, dan <i>undermined</i></li> <li>- Penyebab ulkus lainnya sudah disingkirkan<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenomena patergi<sup>e</sup> atau adanya jaringan parut kribiformis</li> <li>- Penyakit sistemik yang berkaitan dengan pioderma gangrenosum (<i>inflammatory bowel disease</i>, artritis rematoid)<sup>f</sup></li> <li>- Gambaran histopatologi neutrofilia steril pada dermis dengan/tanpa inflamasi dengan/tanpa vaskulitis limfositik</li> <li>- Respon terapi (umumnya cepat terhadap terapi sistemik)<sup>g</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Biasanya diawali dengan papul, pustul, atau bula

<sup>b</sup>Nyeri biasanya tidak sesuai dengan ukuran lesi

<sup>c</sup>Tepi bertambah 1-2 cm setiap hari atau 50% penambahan ukuran ulkus dalam satu bulan

<sup>d</sup>Membutuhkan biopsi kulit dan pemeriksaan lainnya

<sup>e</sup>Timbulnya ulkus di lokasi trauma

<sup>f</sup>*Inflammatory bowel disease*, artritis, gamopati IgA, keganasan penyerta

<sup>g</sup>Biasanya merespon dengan prednison (1 mg/kgBB/hari) atau kortikosteroid lain dengan dosis ekuivalen dengan 50% pengurangan ukuran ulkus dalam satu bulan

### Pemeriksaan Penunjang

Dengan banyaknya diagnosis diferensial, maka berbagai pemeriksaan laboratorium diperlukan (Gambar 1).<sup>17</sup> Walaupun tidak spesifik, pemeriksaan histopatologi berguna untuk menyingkirkan diagnosis diferensial.<sup>2,17</sup> Sampel jaringan sebaiknya mengandung jaringan sehat dan inflamasi.<sup>17</sup>

Gambaran yang terlihat tergantung dari varian klinis, waktu pengambilan jaringan, dan lokasi.<sup>17</sup>

- a. Tipe ulseratif  
Gambaran histologi dari jaringan bagian tengah biasanya menunjukkan infiltrasi neutrofilik dengan abses pada dermis tengah dan dalam sampai ke jaringan subkutis, sementara jaringan yang diambil dari tepi lesi menunjukkan gambaran infiltrat limfositik atau campuran.<sup>17</sup>
- b. Tipe bulosa  
Bula subepidermal atau intraepidermal dengan nekrosis epidermal dan edema dominan dengan dominasi neutrofil pada dermis atas.<sup>17</sup>
- c. Tipe pustular

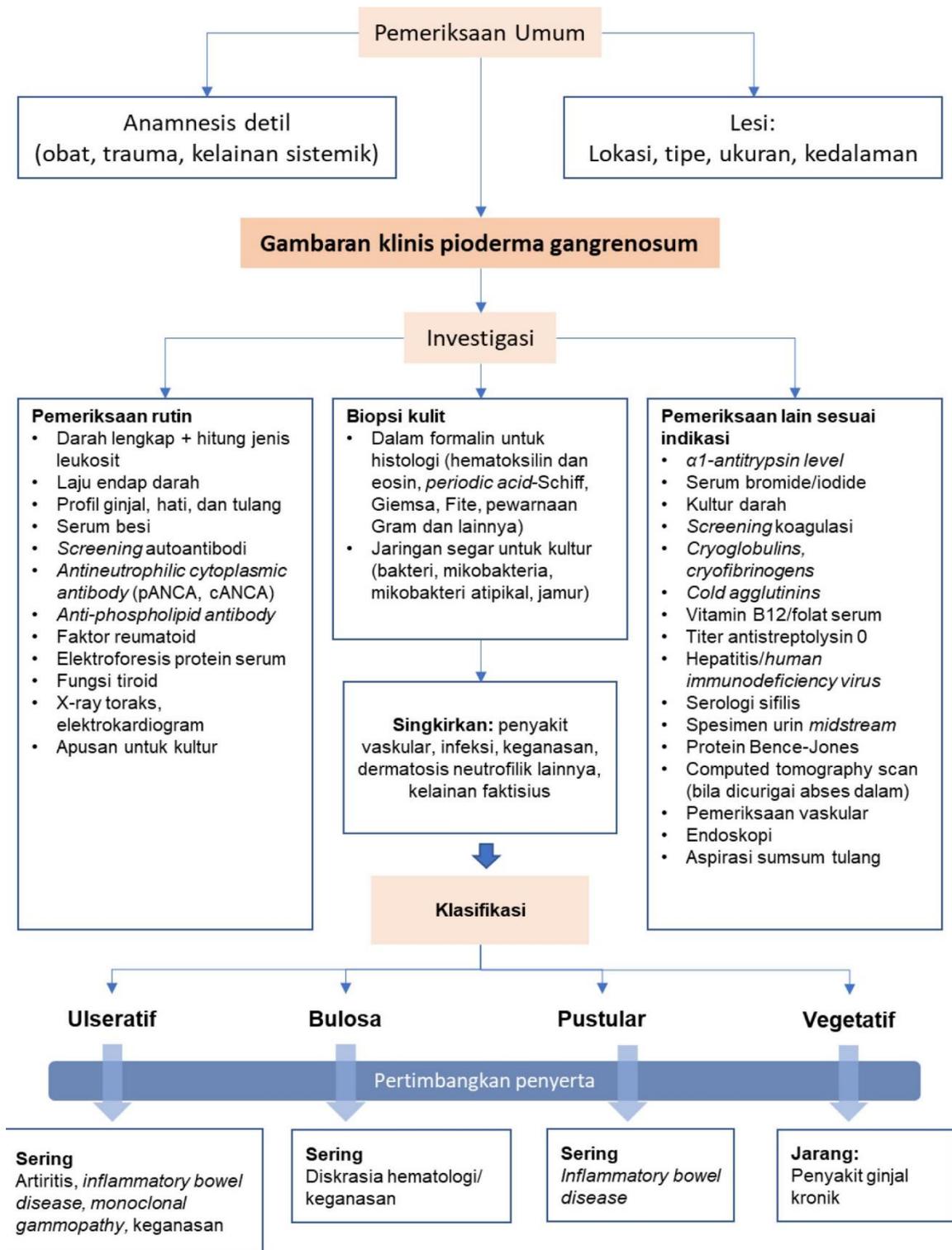
Infiltrat neutrofil prominen pada dermis dengan edema subepidermal dan infiltrasi neutrofil ke epidermis disertai agregasi subkorneal.<sup>17</sup>

- d. Tipe vegetatif  
Hiperplasia pseudoepiteliomatososa, pembentukan traktus sinus, dan adanya granuloma palisade disertai abses neutrofil fokal pada dermis.<sup>17</sup>

### Tata Laksana

Tata laksana PG didasarkan pada tiga pilar, yaitu perawatan luka, terapi topikal, dan terapi sistemik.<sup>5,17</sup> Terdapat dua tahap dalam penanganan PG, yaitu menghentikan inflamasi dan menyembuhkan luka. Respon 'cepat' terhadap kortikosteroid (salah satu kriteria minor PG) bukan merujuk pada penyembuhan luka, melainkan ditandai dengan berkurangnya nyeri, eksudat, edema, eritema/tanda inflamasi, yang biasanya dapat terlihat 1-2 minggu setelah terapi dimulai.<sup>5</sup>

Karena biasanya sangat nyeri, perawatan luka harus dilakukan dengan hati-hati dengan cairan salin hangat atau larutan antiseptik ringan. Larutan kalium permanganas 1:2,000 dapat digunakan bila lesi sangat eksudatif. Krim perak sulfadiazin 1%



Gambar 1 – Algoritma Pendekatan Pasien dengan Pioderma Gangrenosum<sup>17</sup>

bermanfaat untuk menambah kenyamanan pada lesi, memfasilitasi pertumbuhan jaringan granulasi, dan menghambat pertumbuhan bakteri.<sup>17</sup> Lesi sebaiknya ditutup dengan penutup luka non-adhesif dan dibebat dengan *crepe elastic bandage* untuk mencegah fenomena patergi.<sup>17</sup> *Dressing* yang menjaga lingkungan tetap lembab seperti

kasa petrolatum dapat digunakan untuk mencegah trauma.<sup>5</sup> Pemilihan *dressing* sangat bergantung pada kondisi luka, misalnya alginat untuk luka yang sangat eksudatif.<sup>5</sup>

Terapi topikal merupakan ajuvan penting dan bahkan dapat digunakan untuk terapi tunggal dan mempertahankan remisi pada PG vegetatif atau

ulseratif ringan.<sup>17</sup> Terapi kortikosteroid dan takrolimus topikal memiliki *level of evidence* (LoE) paling tinggi.<sup>5</sup> Injeksi intralesi kortikosteroid, siklosporin, dan takrolimus juga ditunjukkan efektif.<sup>17</sup>

Kortikosteroid sistemik merupakan pilihan pertama dengan dosis setara prednison 0.5-1.0 mg/kgBB/hari yang dapat ditingkatkan sampai 2.0 mg/kgBB/hari.<sup>5</sup> Respon biasanya sangat dramatis yang dapat dilihat pada 24 jam pertama.<sup>5,17</sup> Pada kasus agresif, dosis denyut metilprednisolon 500 mg/hari selama tiga hari telah ditunjukkan efektif.<sup>22</sup> Dosis kortikosteroid harus cukup tinggi untuk mengontrol lesi dan penurunan dosis harus dilakukan perlahan untuk mencegah *flare up*.<sup>17</sup> Agen *steroid-sparing* dan terapi protektif tulang sebaiknya ditambahkan sedini mungkin untuk menurunkan risiko osteoporosis.<sup>17</sup> Siklosporin merupakan terapi lini pertama alternatif pada pasien yang tidak merespon atau tidak dapat menolerir kortikosteroid.<sup>5,17</sup> Dengan dosis 3-5 mg/kgBB/hari, terapi biasanya perlu dipertahankan selama 3-4 bulan. Efek samping penurunan fungsi ginjal dan hipertensi dapat terjadi, meskipun risikonya lebih rendah.<sup>17</sup>

Agen biologik penghambat TNF- $\alpha$  merupakan terapi baru yang menjanjikan dan telah berkembang sebagai terapi lini pertama di samping kortikosteroid dan siklosporin.<sup>5</sup> Infliximab merupakan agen yang paling banyak dipelajari dengan dosis 5 mg/kgBB pada minggu 0, 2, dan 6, dan setiap 6-8 minggu berikutnya.<sup>5</sup> Efikasi agen lain seperti adalimumab dan etanercept juga telah ditunjukkan baik.<sup>5,17</sup>

Terapi lini kedua mencakup takrolimus, mikofenolat mofetil, metotreksat, dapson, dan minosiklin.<sup>5,17</sup> Dapson telah digunakan secara tradisional untuk terapi PG dan masih merupakan pilihan yang berguna, khususnya ketika diberikan bersamaan dengan kortikosteroid. Secara umum, profil keamanannya cukup baik. Namun, potensi efek samping hematologi (agranulositosis, hemolisis, anemia hemolitik, dan methemoglobinemia) dapat terjadi dan harus diwaspadai.<sup>17</sup> Dapson memiliki efek antiinflamasi dan antineutrofilik, kemungkinan melalui blokade mieloperoksidase.<sup>5</sup> Antimikrobia lain, seperti rifampisin, tetrasiklin, vankomisin, mezlokolin, klofazimin, dan minosiklin, telah dilaporkan dapat mengurangi dosis kortikosteroid serta memiliki profil keamanan yang baik.<sup>17</sup>

## Dermatosis Pustular Subkorneal

### Epidemiologi

Dermatosis pustular subkorneal (DPS), disebut juga penyakit Sneddon-Wilkinson, merupakan dermatosis neutrofilik kronik benigna dengan insidens rendah. Penyakit ini umumnya muncul pada wanita usia menengah, paling sering antara dekade kelima dan ketujuh.<sup>23</sup>

### Etiologi dan Patogenesis

Etiologi DPS masih belum diketahui. Infeksi serta deposit IgA intraepidermal dan dermal telah dikaitkan dengan DPS namun belum terdapat bukti yang kuat. Pada beberapa kasus, ditemukan antibodi IgA pada sirkulasi dengan desmokolin 1, 2, dan 3 sebagai autoantigen.<sup>8,24</sup> Selain itu, dilaporkan juga peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dan aktivasi neutrofil.<sup>8</sup> Defek pada mekanisme imun dan kerentanan genetik juga diduga berperan dalam terjadinya DPS.<sup>23</sup>

### Gambaran Klinis

Lesi primer berupa pustul atau vesikel yang dengan cepat berubah menjadi pustul.<sup>8,24</sup> Kulit sekitar dapat tampak normal ataupun eritematosa dan dapat terasa gatal atau nyeri.<sup>24,25</sup> Pustul-pustul tersebut berkonfluens, menyebar secara perifer, dan mengalami penyembuhan sentral sehingga membentuk pola sirsiner, arkuata, atau serpiginosa.<sup>24</sup> Gambaran pustul hipopion seringkali ditemukan.<sup>23</sup> Setelah beberapa hari, lesi pecah dan mengering, membentuk krusta dan skuama superfisial yang menyerupai impetigo.<sup>8,24</sup> Penyakit ini memiliki perjalanan yang siklik, dimana pustul baru akan kembali muncul setelah lesi awal pecah dan membentuk krusta.<sup>26</sup> Tidak ada gejala sistemik pada DPS.<sup>24</sup>

Predileksi penyakit ini adalah batang tubuh, area intertriginosa, dan fleksor ekstremitas.<sup>23,25</sup> Wajah, telapak tangan, dan telapak kaki jarang tetapi dapat terkena. Kulit kepala dan membran mukosa selalu bebas dari lesi.<sup>24,25</sup> Erupsi muncul secara simetris dan dapat terjadi secara tiba-tiba setelah periode tenang selama beberapa hari sampai minggu.<sup>24</sup> Penyakit ini telah dikaitkan dengan berbagai kondisi lain seperti gamopati monoklonal, IBD, PG, artritis rematoid, dan lupus eritematosus sistemik (LES).<sup>8</sup> Karena kemiripan DPS dengan psoriasis pustular, beberapa ahli mengklasifikasikan DPS ke dalam varian psoriasis pustular, meskipun hal ini masih kontroversial.<sup>23,26</sup>

Perjalanan DPS kronik dengan durasi rata-rata 5,8 tahun, meskipun pada kasus parah memiliki prognosis yang lebih buruk.<sup>8</sup>

### Diagnosis Banding

Diagnosis banding mencakup impetigo, psoriasis pustular, pemfigus foliaseus, dermatitis herpetiformis, pemfigus intraseluler IgA, dan *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP).<sup>8</sup> Impetigo dapat dibedakan dari distribusi lesi yang berbeda, adanya bakteri dalam pustul, dan inefektivitas antibiotik.<sup>24</sup> Adanya gejala sistemik seperti demam, malaise, dan leukositosis serta gambaran pustul spongiform pada histopatologi psoriasis pustular membedakannya dengan DPS.<sup>8,24</sup> Pada pasien AGEP juga akan ditemukan pustul spongiform subkorneal dan intradepidermal, selain adanya demam dan riwayat paparan obat.<sup>8,24</sup> Pemeriksaan imunofluoresen akan membedakan pemfigus dengan DPS.<sup>8</sup> Pada dermatitis herpetiformis, lesi sangat gatal dan terutama mengenai sisi ekstensor dengan gambaran histopatologi vesikel subepidermal dengan deposit granular IgA di puncak papila dermis.<sup>24</sup>

### Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan darah biasanya normal.<sup>24</sup> Selain itu, pada histopatologi terdapat gambaran pustul subkorneal yang terisi dengan leukosit PMN, terutama neutrofil, dan kadang eosinofil.<sup>25</sup> Epidermis secara umum tampak normal. Pada dermis terdapat infiltrat perivaskular yang umumnya berisi neutrofil.<sup>24</sup> Pustul DPS bersifat nonfolikuler.<sup>23</sup> Pemeriksaan imunofluoresen di sebagian pasien menunjukkan deposit IgA intraepidermal dengan pola interseluler serupa pemfigus, baik di seluruh atau hanya di bagian atas epidermis.<sup>24</sup>

### Tata laksana

Dapson dengan dosis 50-200 mg/hari merupakan terapi lini pertama.<sup>23</sup> Meskipun responnya tidak dramatis seperti pada dermatitis herpetiformis, remisi total sering terjadi.<sup>24</sup> Kortikosteroid sistemik tidak begitu efektif meskipun dosis tinggi dapat menekan erupsi generalisata. Kombinasi kortikosteroid, baik topikal maupun sistemik, dengan atau tanpa kombinasi dengan dapson, juga ditunjukkan efektif.<sup>23,24</sup>

Respon baik terhadap retinoid, fototerapi, kolkisin, siklosporin, dan takalsitol topikal telah dilaporkan secara anekdotal. Pada kasus yang tidak merespon dengan pengobatan konvensional,

penghambat TNF- $\alpha$  seperti etanercept dan infliximab dapat dipertimbangkan.<sup>23,25</sup>

## Penyakit Behcet

### Definisi

Penyakit Behcet adalah penyakit inflamasi multisistem kronik dengan karakteristik vaskulitis pada semua pembuluh darah yang ditandai dengan ulkus rekuren pada oral dan genital, lesi kulit, iridosiklitis/uveitis posterior, dan kadang disertai manifestasi artritis dan vaskular, gastrointestinal, neurologi, dan lainnya.<sup>27</sup>

### Epidemiologi

Penyakit ini jarang dengan prevalensi 14-20 orang per 100.000 populasi di sepanjang Jalur Sutra, yaitu dari Jepang sampai Timur Tengah dan Mediterania.<sup>1</sup> Prevalensi tertinggi didapat di Turki, yaitu 1 dalam 250 penduduk, yang jauh lebih tinggi dibandingkan di Amerika Serikat (AS), dengan prevalensi 0.12 sampai 0.33 orang per 100,000 penduduk. Tidak ada predileksi gender yang jelas, meskipun beberapa studi menunjukkan laki-laki lebih banyak terkena dengan rasio 1,5-5,1 dibanding wanita. Penyakit ini biasanya muncul di dekade keempat dan kelima.<sup>1</sup>

### Etiologi dan Patogenesis

Etiologi penyakit Behcet masih belum diketahui dengan jelas. Faktor genetik, infeksi, polusi, mekanisme imunologik, dan faktor endotel dan hemostasis diduga berperan.<sup>27</sup>

Prevalensi penyakit Behcet yang tinggi pada populasi tertentu menunjukkan pentingnya faktor genetik, yaitu HLA-B51, yang sepanjang jalur sutra ditemukan pada 20-25% populasi umum dan 50-85% pasien penyakit Behcet.<sup>1</sup> Namun, pada pasien ras Kaukasia, alel ini hanya ditemukan pada 15% pasien.<sup>4</sup> Keberadaan HLA-B51 diduga berperan dalam aktivasi neutrofil.<sup>28</sup>

Faktor yang paling berperan dalam penyakit Behcet adalah proses imunologik, baik imunitas bawaan maupun adaptif, yang dicetuskan oleh infeksi atau stimulus eksternal lainnya dan ditunjang oleh kerentanan genetik.<sup>27,29</sup> Hal ini berakibat pada terjadinya respon inflamasi yang ditandai dengan kenaikan sitokin pro-inflamasi yang akan mengaktifkan sel inflamasi dan menyebabkan kaskade inflamasi di jaringan vaskular.<sup>29</sup> Hal ini berdampak dalam kenaikan kadar sitokin proinflamasi, baik dari imunitas bawaan maupun adaptif, seperti IL-1, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, dan TNF- $\alpha$ .<sup>27,29</sup>

Sebuah *danger model* yang dikembangkan Matzinger menunjukkan penyakit Behcet dapat dicetuskan oleh hiperreaktivitas imun terhadap stimulus eksternal, yang dikendalikan terutama oleh sel T dan *antigen-presenting cells* (APC) lainnya. Teori ini menjelaskan bahwa cedera terjadi akibat entitas *non-self* yang mengaktifasi respon adaptif yang berlebihan.<sup>30</sup> Konsep ini pula yang menjelaskan hipotesis mengenai antibodi terhadap *heat shock protein* (HSP) yang dapat mencetuskan lesi kulit.<sup>29</sup>

Neutrofil pada pasien dengan penyakit Behcet mengalami hiperaktivasi yang terlihat dari peningkatan fagositosis, produksi superoksida, kemotaksis, dan produksi enzim lisosomal.<sup>29</sup>

Berbagai infeksi, seperti hepatitis C, herpes simpleks, serta infeksi parovirus dan streptokokus, diduga mencetuskan defek regulasi imun pada individu yang rentan secara genetik, meskipun hal ini belum dapat terbukti.<sup>4,27</sup>

### Gambaran Klinis

Ulkus oral dan genital rekuren merupakan gejala yang paling sering terjadi dengan ulkus oral didapatkan pada lebih dari 80% kasus.<sup>27</sup> Lesi pada umumnya dimulai dari papul eritematosa yang berkembang menjadi pseudomembran kekuningan yang nyeri dan pada akhirnya ulkus nyeri.<sup>4</sup> Lesi biasanya berjumlah multipel dengan diameter 1-3 cm dengan batas tegas dengan dasar yang dilapisi fibrin dan eritema pada sekelilingnya. Ulkus oral biasanya tidak meninggalkan jaringan parut.<sup>27</sup> Ulkus oral dapat timbul bertahun-tahun sebelum berkembang menjadi penyakit Behcet.<sup>4</sup>

Ulkus genital biasanya muncul di skrotum dan penis pada pria dan di vulva pada wanita.<sup>4</sup> Tingkat rekurensi ulkus genital tidak setinggi ulkus oral namun sering meninggalkan jaringan parut.<sup>31</sup> Ulkus genital cenderung lebih besar dengan tepi yang lebih ireguler dan lebih nyeri.<sup>4</sup>

Ulkus dapat sembuh spontan dalam empat hari sampai satu bulan, namun ulkus genital dapat memakan waktu lebih lama untuk sembuh. Ulkus oral yang besar dapat menyebabkan masalah seperti disfagia, dispnea, atau keterlibatan faring. Ulkus genital dapat timbul dimana saja di genital, mulai dari skrotum, penis, vagina, labia, uretra, anal, perineal, sampai inguinal.<sup>27</sup>

Lesi kulit lain yang dapat timbul adalah vaskulitis pustular, lesi seperti eritema nodosum, lesi seperti PG, lesi seperti SS, dan lesi *palpable purpura* pada purpurik venulitis nekrotikans. Lesi akneiformis

atau pustul folikuler tidak relevan untuk penyakit Behcet<sup>31</sup>

Selain kulit, penyakit Behcet dapat melibatkan organ lainnya seperti mata, sendi, sistem kardiovaskular, gastrointestinal, dan neurologis. Keterlibatan okular, biasanya uveitis posterior, merupakan penyebab utama kecacatan pada penyakit Behcet. Kelainan lain yang dapat muncul adalah uveitis anterior, hipopion, katarak, glaukoma, oklusi vaskular, pelepasan retina, hingga keterlibatan nervus optikus yang dapat berujung pada kebutaan.<sup>27</sup>

Artritis yang umum terjadi adalah oligoarthritis nonerosif, asimetris, steril, dan seronegatif namun dapat juga simetris dan poliartikular. Umumnya keluhan timbul di satu lutut atau mata kaki kemudian berpindah ke tempat lain (*migratory monoarthritis*), kedua sendi, dan akhirnya seluruh sendi.

Keterlibatan vaskular sistemik dapat mencakup trombosis vena besar, aneurisma arteri pulmoner (fitur utama keterlibatan pulmoner), jantung (miokarditis, arteritis koroner, endokarditis, penyakit katup), dan glomerulonefritis. Ulkus yang luas pada saluran gastrointestinal jarang terjadi, namun dapat menyebabkan perforasi dan peritonitis. Prostatitis dan epididimitis steril juga dapat terjadi.

Keterlibatan neurologis muncul pada 10% pasien dan timbul di tahap lanjut. Manifestasi neurologis biasanya diawali dengan sakit kepala parah. Gejala lainnya dapat mencakup gangguan cara berjalan, vertigo, diplopia, hemiplegia, dan kejang.<sup>27</sup>

### Diagnosis dan Diagnosis Diferensial

Diagnosa penyakit Behcet didasari pada gambaran klinis karena tidak ada pemeriksaan penunjang yang spesifik. Kriteria diagnosis yang paling populer digunakan adalah kriteria yang dikembangkan oleh *Behcet Disease Research Committee of Japan*<sup>31,32</sup> (Tabel 4) dan *International Study Group* (ISG).<sup>27</sup> Kriteria ISG lebih sederhana dengan melihat tujuh gejala yang masing-masing diberikan poin 2 (lesi okular rekuren, ulkus oral rekuren, dan ulkus genital rekuren) dan poin 1 (lesi kulit rekuren, gejala sistem saraf pusat, manifestasi vaskular, dan tes patergi positif), dimana nilai  $\geq 4$  menandakan penyakit Behcet.

Tabel 4 – Kriteria Diagnosis Penyakit Behcet (Behcet's Disease Research Committee of Japan)<sup>31 32</sup>

Kriteria	Deskripsi
<b>A. Poin Utama</b>	
<b>Gejala utama</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulkus oral rekuren</li> <li>- Lesi kulit: Eritema nodosum, Tromboflebitis superfisial, Hipersensitivitas papul kulit</li> <li>- Lesi okular: Iridosiklitis atau sekuelae, Uveitis posterior atau sekuelae</li> <li>- Ulkus genital</li> </ul>
<b>Gejala tambahan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis tanpa deformitas atau sklerosis</li> <li>- Epididimitis</li> <li>- Lesi gastrointestinal yang ditandai dengan ulkus ileosekal</li> <li>- Lesi vaskular</li> <li>- Lesi sistem saraf pusat sedang atau berat</li> </ul>
<b>Kriteria diagnosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipe komplit: empat gejala utama</li> <li>- Tipe inkomplit: tiga gejala utama atau dua utama dan dua tambahan atau lesi okular tipikal dan gejala utama atau dua gejala tambahan</li> <li>- Dicurigai bila: gejala utama tipikal yang tidak memenuhi kriteria tipe inkomplit</li> <li>- Lesi khusus: lesi gastrointestinal, vaskular, dan sistem saraf tertentu</li> </ul>
<b>Data Laboratorium Penunjang (Tidak Esensial)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tes patergi positif atau negatif</li> <li>- Uji tusuk positif/negatif untuk vaksinasi streptokokus</li> <li>- Respon inflamasi</li> <li>- HLA-851 positif</li> <li>- Penemuan patologis lainnya</li> </ul>
<b>B. Poin Tambahan</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gejala non tipikal tidak boleh didiagnosa sebagai penyakit Behcet</li> <li>- Salah satu kriteria lesi kulit dan salah satu kriteria lesi okular cukup untuk diagnosa bila gejala tersebut sering muncul</li> </ul>

### Pemeriksaan Penunjang

Tes patergi positif ditandai terbentuknya papul eritematosa (>2 mm) dalam 48 jam setelah penusukkan jarum atau injeksi intrakutan 0.1 ml larutan isotonik. Terjadinya ulkus oral atau genital setelah trauma juga dapat dikategorikan sebagai tes patergi positif.<sup>27</sup> Tes patergi positif juga dapat terjadi di penyakit lain seperti PG, artritis rematoid, dan penyakit Crohn.

Gambaran histopatologi khas penyakit Behcet adalah vaskulitis dan trombosis. Biopsi dari lesi dini menunjukkan reaksi vaskular neutrofilik dengan edema endotel, ekstrasvasi eritrosit, dan leukositoklasia atau vaskulitis leukositoklastik komplit dengan nekrosis fibrinoid pada pembuluh darah.<sup>31</sup>

### Tata laksana

Tata laksana penyakit Behcet tidak mudah karena perjalanan penyakitnya yang bervariasi dan kurangnya bukti ilmiah yang kuat.<sup>4</sup> Pilihan pengobatan ditentukan oleh lokasi dan keparahan lesi. Ulkus oral rekuren umumnya diterapi secara paliatif, seperti diet ringan, menghindari agen

iritatif, kortikosteroid topikal, dan anestesi topikal. Kortikosteroid topikal dan krim antiseptik dapat diberikan hingga tujuh hari. Injeksi intralesi kortikosteroid dapat dipertimbangkan pada lesi rekalsitran. Merokok diasosiasikan dengan membaiknya ulkus oral.

Pasien dengan lesi resisten terhadap terapi topikal, keterlibatan sistemik, dan prognosis buruk adalah kandidat untuk terapi sistemik. Kortikosteroid oral maupun intravena bisa digabungkan dengan imunosupresan lainnya seperti siklosporin, kolkisin, dapson, sulfasalazin, atau IFN- $\alpha$ .<sup>31</sup>

Pada penyakit yang parah atau mengancam jiwa, dosis denyut kortikosteroid dengan metilprednisolon 1 gram/hari selama tiga hari diikuti prednison 1 mg/kgBB/hari dengan penurunan dosis secara perlahan dapat diberikan.<sup>28</sup>

### Penutup

Mengenal gambaran klinis dari berbagai jenis dermatosis neutrofilik merupakan kunci

dalam diagnosis dini dan tatalaksana yang adekuat untuk mencegah sekulae lanjut.

#### Daftar Pustaka

1. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pathogenesis, sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and behcet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):987-1006.
2. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Neutrophilic Dermatoses - Part I. *An Bras Dermatol.* 2011;86:11-27.
3. Nischal K, Khopkar U. An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatoses: A histopathological perspective. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.* 2007;73(4):222.
4. Davis MDP, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology: 2-Volume Set*: Elsevier; 2017. p. 453-71.
5. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel-and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1009-22.
6. Tortora GJ, Derrickson BH. The Cardiovascular system: The Blood. In: Tortora GJ, Derrickson BH, editors. *Principles of Anatomy and Physiology*, 14th Edition: 14th Edition: Wiley; 2013. p. 661-87.
7. Holland SM. Regulation of the Production and activation of neutrophils. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, Eighth Edition, 2 Volume set. New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 345-50.
8. Ormerod AD, Hampton PJ. Neutrophilic dermatoses. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's textbook of dermatology*: John Wiley & Sons; 2016. p. 49.1-18.
9. Cohen PR, Honigsmann H, Kurzrock R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (sweet syndrome). In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, Eighth Edition, 2 Volume set. New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 2383-402.
10. Nelson CA, Noe MH, McMahon CM, Gowda A, Wu B, Ashchyan HJ, et al. Sweet syndrome in patients with and without malignancy: A retrospective analysis of 83 patients from a tertiary academic referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):303-9.e4.
11. Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):132-8.
12. Takahama H, Kanbe T. Correspondence: Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: a case showing HLA B54, the marker of sweet's syndrome. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):1079-80.
13. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: Clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):557-64.
14. Amouri M, Masmoudi A, Ammar M, Boudaya S, Khabir A, Boudawara T, et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):1033-9.
15. Ye MJ, Ye JM. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatology research and practice.* 2014;2014:461467-.
16. Monari P, Moro R, Motolese A, Misciali C, Baraldi C, Fanti PA, et al. Epidemiology of pyoderma gangrenosum: Results from an Italian prospective multicentre study. *Int Wound J.* 2018;15(6):875-9.
17. Powell FC, Hackett BC, Wallach D. Pyoderma Gangrenosum. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, Eighth Edition, 2 Volume set. New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 371-9.
18. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):225-33.
19. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Leukocyte circulation and migration into tissues. In: Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S, editors. *Cellular and Molecular Immunology*: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 35-50.
20. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Innate immunity. In: Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular*

- immunology: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 51-86.
21. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a delphi consensus of international expertsdiagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosumdiagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461-6.
  22. Aseni P, Di Sandro S, Mihaylov P, Lamperti L, De Carlis LG. Atypical presentation of pioderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: rapid disappearance with methylprednisolone. *World J Gastroenterol.* 2008;14(35):5471.
  23. Watts PJ, Khachemoune A. Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(6):653-71.
  24. Trautinger F, Hönigsmann H. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon–Wilkinson Disease). In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine, Eighth Edition, 2 Volume set.* New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 383-5.
  25. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic Dermatoses - Part II. *An Bras Dermatol.* 2011;86:195-211.
  26. Kerkhof PCMvd, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology: 2-Volume Set: Elsevier;* 2017. p. 138-60.
  27. Zouboulis CC. Adamantiades–Behçet Disease. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine, Eighth Edition, 2 Volume set.* New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 2567-79.
  28. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452-64.
  29. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmunity highlights.* 2016;7(1):4-.
  30. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed sense of self. *Science.* 2002;296(5566):301-5.
  31. Zouboulis CC. Adamantiades–Behçet Disease. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine, Eighth Edition, 2 Volume set.* New York: McGraw-Hill Education; 2012. p. 2033-42.
  32. Suzuki MK, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;4(1):10-20.