

Wanita 79 Tahun dengan Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

Yulia Cahya Khasanah¹, Dwi Indria Anggraini², Asep Sukohar³, Riyan Wahyudo⁴

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Reaksi merugikan terhadap obat sering ditemukan dan mencakup berbagai reaksi ringan hingga berat dan mengancam jiwa. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (AGEP) merupakan reaksi kulit yang berat, biasanya terkait dengan obat yang ditandai dengan pembentukan pustula steril akut dengan dasar eritematosa, demam dan neutrofilia. AGEP terjadi pada satu hingga lima kasus per juta orang per tahun, dengan 90% diantaranya merupakan reaksi terhadap obat. Patogenesis AGEP tergolong respon peradangan neutrofil steril yang berhubungan dengan sel T (reaksi tipe IVd). Wanita, 79 tahun, datang dengan keluhan terdapat bintil-bintil berisi nanah dengan dasar kemerahan di seluruh tubuh yang bertambah parah sejak 2 bulan lalu. Riwayat mengonsumsi jamu untuk meredakan nyeri sendi diikuti munculnya bintik bernanah yang menyebar dari perut, lipat payudara, lipat ketiak hingga bahu. Keluhan disertai demam, kulit bersisik, rasa gatal, panas dan perih di seluruh tubuh kecuali wajah. Hasil pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak lemah, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 130/90 mmHg, nadi 70 kali/menit, pernapasan 24 kali/menit, suhu tubuh 36,5^oC. Status generalis didapatkan kesan kepala dalam batas normal. Status dermatologis pada hampir seluruh tubuh selain regio facial terdapat pustul dengan dasar eritema, sirkumskrip sebagian difus, multipel, anular, milier, diskret sebagian konfluens, disertai krusta kecoklatan. Hasil inspeksi pada hampir seluruh tubuh juga menunjukkan adanya plak eritema, sirkumskrip sebagian difus, multipel, iregular, numular hingga plak, diskret sebagian konfluens, disertai skuama sedang selapis warna putih. Terapi yang diberikan pada pasien yaitu parasetamol, cetirizine dan metilprednisolon *tapering off*. Terapi topikal terdiri dari beta metason valerat 0,1% dan emolien lanolin 10%.

Kata kunci: AGEP, pustul, reaksi obat.

79 years old Woman with Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

Abstract

Adverse reactions to drugs are often found and varies from mild to severe and life-threatening reactions. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) is a severe skin reaction, usually associated with drugs characterized by acute sterile pustules formation with erythematous basis, fever and neutrophilia. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis occurs in one to five cases per million people per year, with 90% are caused by drugs reaction. The pathogenesis of AGEP is classified as a sterile neutrophil inflammatory response associated with T cells (type IVd reaction). 79 years old woman, was referred due to pus-filled pimples with a reddish base throughout the body that had worsened since 2 months ago. History of taking herbs to relieve joint pain followed by a festering nodule that spreads from the stomach, breast fold, armpit fold to the shoulder. Fever, scaly skin, itching, heat and pain throughout the body sparing the face are also found. Physical examination shows weakness, blood pressure 130/90 mmHg, pulse 70 times/minute, breathing 24 times/minute, body temperature of 36.50 C. Dermatological status in the entire body shows diffuse, multiple, annular, miliary, discrete half confluent pustules with reddish base and brownish sore. Besides, almost the entire body shows partially diffuse, multiple, irregular, numular to plaque, discrete half confluent erythema plaques, accompanied by white scales. Management consists of: paracetamol, cetirizine and methylprednisolone. Topical therapy consists of betamethasone valerate 0.1% and emollient lanolin 10%..

Keywords: AGEP, drug reaction, pustule.

Korespondensi: Yulia Cahya Khasanah S.Ked, alamat jalan Gatot Subroto 55 C Garuntang Bandar Lampung, HP:081379671437, email:yuliack18@gmail.com.

Pendahuluan

Reaksi merugikan terhadap obat sering ditemukan dan mencakup berbagai reaksi ringan hingga berat dan mengancam jiwa. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (AGEP) merupakan reaksi kulit yang berat, biasanya terkait dengan obat yang ditandai dengan pembentukan pustula steril akut dengan dasar eritematosa, demam dan neutrofilia.¹

AGEP merupakan kasus yang jarang dengan kejadian yang dilaporkan satu hingga lima kasus per juta orang per tahun. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* dapat terjadi pada semua usia, terutama wanita. Etiologi termasuk obat sistemik (>90% dari kasus yang dilaporkan) terutama antibiotik seperti penicillin dan makrolida, hipersensitivitas terhadap merkuri, virus, kontakdermatitis, dan gigitan laba-laba.²

Predisposisi genetik AGEP tidak diduga memiliki korelasi antara mutasi pada gen IL-36RN, pengkodean antagonis reseptor interleukin-36 (IL-36Ra), dan perkembangan erupsi pustular umum setelah pemberian obat. Interleukin-36 (IL-36Ra) memiliki fungsi anti-inflamasi dan memblokir sitokin proinflamasi IL-36 α , IL-36 β dan IL-36 γ . Mutasi pada gen IL-36RN dapat menghasilkan pensinyalan IL-36 yang tidak terkontrol dan meningkatkan produksi hilir dari sitokin proinflamasi lebih lanjut dan kemokin.³ Namun, masih belum jelas apakah mutasi pada IL-36RN mengarah pada AGEP atau, lebih tepatnya, ke psoriasis pustular umum (GPP) yang diinduksi obat, seperti yang dijelaskan dalam beberapa kasus.⁴

Patogenesis AGEP tergolong respon peradangan neutrofil steril yang berhubungan dengan sel T (reaksi tipe IVD). Aktivasi, proliferasi dan migrasi klaster diferensiasi obat-spesifik (CD4 dan sel T CD8 memainkan peran penting dalam pengembangan AGEP sebagaimana didukung oleh penggunaan tes patch dan tes in vitro.³ Diduga bahwa sel T sitotoksik spesifik obat dan protein sitotoksik seperti granzim B dan perforin menginduksi apoptosis keratinosit, yang menyebabkan vesikel subcorneal. Selain dalam nekrosis epidermal toksik (TEN), granulyisin juga diekspresikan oleh sel T CD4 dan CD8 dan sel pembunuh alami (NK) dalam reaksi obat yang berbeda termasuk AGEP, menunjukkan bahwa granulyisin juga dapat berperan dalam patogenesis AGEP.⁵ Selain itu, tes in vitro menunjukkan bahwa sel T yang spesifik obat pada pasien AGEP menghasilkan kemokin ligan 8 (CXCL8)/IL-8, kemokin kemotin neutrofil yang kuat. CXCL8/IL-8 diperkirakan memainkan peran sentral dalam pembentukan pustula dengan perekrutan neutrofil. Peningkatan kadar IL-17 dan IL-22 serta faktor stimulasi koloni-makrofag granulosit (GM-CSF) pada pasien AGEP juga dapat berpartisipasi dalam aktivitas neutrofilik yang kuat oleh efek sinergis pada produksi CXCL8 / IL-8. dan pencegahan apoptosis neutrofil.⁵

Penelitian terbaru menggambarkan tingkat yang lebih tinggi dari ekspresi IL-17 oleh neutrofil, sel mast (MC), dan makrofag, dan tingkat yang lebih rendah oleh sel T, pada pasien AGEP, menunjukkan bahwa sel-sel adaptif juga dapat terlibat dalam patogenesis AGEP. Selain itu, kekurangan IL36-Ra pada beberapa pasien AGEP tampaknya memainkan

peran, yang menyebabkan peningkatan ekspresi berbagai sitokin proinflamasi dan kemokin seperti IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, tumor necrosis factor alpha Dan CXCL8/IL-8 yang dapat lebih meningkatkan rekrutmen dan aktivasi neutrofil.⁶

Gejala klinis AGEP biasanya menunjukkan demam yang ringan tetapi demam tinggi atau superinfeksi kulit dapat mempersulit proses dan menyebabkan penyakit berat dan kadang-kadang situasi yang mengancam jiwa, terutama pada pasien dengan kondisi umum yang buruk. Kematian yang dilaporkan adalah di bawah 5%. Biasanya ada resolusi spontan lesi kulit dalam waktu dua minggu dengan deskuamasi berbentuk kerah yang sangat khas di wilayah pustulosis sebelumnya. Tanda peradangan sistemik pada fase akut penyakit ini termasuk demam (>38,0 C), leukositosis (>10.000/mL), peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP) dan sebagian besar peningkatan kadar neutrofil (>7000/mL).⁷

Seperti disebutkan di atas, 30% pasien juga menunjukkan eosinofilia dan 75% kasus hipokalsemia, mungkin terkait dengan hipoalbuminemia, ditemukan. Keterlibatan multiorgan telah dilaporkan pada 17% kasus. Erupsi kulit kadang-kadang disertai oleh limfadenopati dan kadang-kadang oleh disfungsi hepatoseluler dan kolestasis serta nefritis. Paru-paru dan sumsum tulang mungkin juga terlibat, yang menyebabkan kegagalan pernafasan dan neutropenia.⁷

Umumnya AGEP bersifat jinak dan *self-limiting*, jika penyebabnya adalah obat, maka dihentikan konsumsi obat. Pengobatan suportif dapat diberi steroid topikal dan larutan disinfektan selama fase pustular dan losion rehidrasi selama fase deskuamasi, serta antipiretik. Dalam ruam yang sangat luas, asupan steroid sistemik untuk waktu yang singkat.

Kasus

Pasien wanita, usia 79 tahun, datang ke IGD Rumah Sakit Provinsi dr. H. Abdoell Moeloek (RSAM) dengan keluhan terdapat bintil-bintil berisi nanah dengan dasar kemerahan di seluruh tubuh yang bertambah parah sejak 2 bulan lalu. Sejak 2 bulan yang lalu, pasien mengonsumsi jamu untuk meredakan nyeri sendi yang dialaminya. Setelah mengonsumsi jamu, keesokan harinya pasien merasa terdapat bintil bernanah yang

menyebar dari perut, lipat payudara, lipat ketiak hingga bahu. Keluhan ini disertai demam, kulit bersisik, rasa gatal, panas dan perih. Sekitar 6 hari sebelum masuk rumah sakit, pasien berobat ke RS Handayani karena keluhan bintil-bintil bernanah disertai sisik dirasa semakin parah dan menyebar ke seluruh tubuh kecuali bagian kepala.

Sebelumnya pasien tidak pernah mengalami keluhan kulit serupa. Riwayat penyakit yang pernah diderita yaitu asam urat tidak rutin kontrol. Riwayat menggunakan obat peroral ada berupa jamu "tawon klancong", riwayat pemakaian obat oles pada tubuh pasien tidak ada. Riwayat pengobatan RS Handayani gentamisin, cetirizine, omeprazole dan ranitidin. Riwayat asma dan alergi makanan tidak ada. Keluarga pasien tidak ada yang pernah atau sedang mengalami penyakit kulit seperti pasien. Pasien tidak memiliki kebiasaan merokok atau minum alkohol.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak lemah, kesadaran komposmentis, tekanan darah 130/90 mmHg, denyut nadi 70 kali/menit, pernapasan 24 kali/menit, suhu

tubuh 36,5^o C. Status generalis didapat kesan kepala dalam batas normal. Thoraks, abdomen dan ekstremitas tidak terdapat kelainan selain pada kulit.

Status dermatologis pada hampir seluruh tubuh selain regio facial terdapat pustul dengan dasar eritema, sirkumskrip sebagian difus, multipel, anular, milier, diskret sebagian konfluens, disertai krusta kecoklatan. Hasil inspeksi pada hampir seluruh tubuh juga menunjukkan adanya plak eritema, sirkumskripa sebagian difus, multipel, iregular, numular hingga plak, diskret sebagian konfluens, disertai skuama sedang selapis warna putih (Gambar 1).

Pada pemeriksaan penunjang laboratorium darah didapatkan hasil hemoglobin 11,3 gr/dL, hematokrit 33%, leukosit 11.500/uL, trombosit 340.000/ μ L, neutrofil segmen 85%, eosinofil 0%. Elektrolit natrium 130 mmol/L, kalium 3,3 mmol/L, Ca 8,5 mg/dL, Cl 93 mmol/L. Kesan leukositosis, neutrofilia, dan *electrolyte imbalance* (hiponatremia, hipokalemia, hipokalsemia, hipoklorida).



Gambar 1. Gambaran klinis pasien.

Terapi yang diberikan pada pasien yaitu terapi non-medikamentosa dan medikamentosa. Terapi non-medikamentosa berupa konfirmasi yaitu menjelaskan pada keluarga dan pasien tentang penyebab penyakit pasien, informasi yang mencakup perjalanan penyakit, prognosis dan menular atau tidaknya penyakit, edukasi untuk

menghentikan penggunaan obat atau jamu yang irasional. Sedangkan terapi medikamentosa berupa koreksi elektrolit, terapi peroral paracetamol 500mg/8 jam atau jika nyeri/panas, cetirizine 10mg/24 jam dan metilprednisolon 16mg-16mg-0 *tapering off*. Terapi topikal terdiri dari betametason valerat 0,1% krim oles dua kali sehari setiap pagi dan

sore, emolien lanolin 10% pada bagian yang deskuamasi tiga hingga empat kali sehari.^{1,12}

Pembahasan

Pasien didiagnosa dengan pustulosis exanthematosa generalisata akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Diagnosis Pustulosis Exanthematosa Generalisata Akut atau *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (AGEP) tergantung pada kriteria klinis dan histologis. Skor validasi

AGEP dikembangkan oleh kelompok EuroSCAR.⁸⁻⁹

Skor EuroSCAR adalah skema standar berdasarkan morfologi, perjalanan klinis, dan histologi yang mengklasifikasikan pasien dengan suspek AGEP sebagai *definite*, *probable*, *possible*, atau bukan AGEP. Tes tempel obat dapat digunakan untuk mengidentifikasi penyebab AGEP ketika obat yang dicurigai sebagai penyebab tidak jelas.¹⁰

Morphology	
Pustules	
Typical*	+2
Compatible [†]	+1
Insufficient [‡]	0
Erythema	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Distribution/pattern	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Postpustular desquamation	
Yes	+1
No/insufficient	0
Course	
Mucosal involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset (<10 d)	
Yes	0
No	-2
Resolution (<15 d)	
Yes	0
No	-4
Fever (>38°C)	
Yes	+1
No	0
PNN (>7000/μL)	
Yes	+1
No	0
Histology	
Other disease	-10
Not representative/no histology	0
Exocytosis of PNN	+1
Subcorneal and/or intraepidermal non spongi- form or NOS pustules with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal spongi- form or NOS pustules without papillary edema	+2
Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustules with papillary edema	+3

Gambar 2. Skor Diagnostik AGEP menurut euroSCAR.⁸⁻⁹

Interpretation: #0: no AGEP; 1-4: possible; 5-7: probable; 8-12: definite.

NOS, not otherwise specified; PNN, polymorphonuclearneutrophils.

**Typical: typical morphology.*

†Compatible: not typical, but not strongly suggestive of other disease.

‡Insufficient: lesions cannot be judged.

Berdasarkan anamnesis, pasien datang dengan keluhan utama bintil bernanah yang menyebar dari perut, lipat payudara, lipat ketiak hingga bahu yang awalnya muncul 2 bulan SMRS. Keluhan disertai kulit bersisik, rasa gatal, panas dan perih. 6 hari SMRS pasien

keluhan bintil-bintil bernanah disertai sisik dirasa semakin parah dan menyebar ke seluruh tubuh kecuali bagian kepala. Riwayat konsumsi jamu untuk mengurangi nyeri sendi sejak 2 bulan SMRS. Riwayat penyakit dahulu, keluarga tidak ada.

Gejala klinis tersebut sesuai dengan penelitian yang menyatakan kecenderungan AGEP terdapat pada pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan penyakit kulit terutama psoriasis, onset cepat setelah konsumsi obat, lokasi pustul terutama di lipatan, dan pustul berukuran kecil seperti kepala jarum pentul.¹¹ Berdasar anamnesis maka nilai euroScar untuk onset dan resolusi adalah nol, sebab gejala muncul 24 jam setelah konsumsi obat dan ternyata sembuh dalam waktu kurang dari 15 hari setelah obat dihentikan.⁹

Dari pemeriksaan fisik, keadaan umum pasien lemah, tanda vital normal. Status dermatologis pada hampir seluruh tubuh selain regio facial terdapat pustul dengan dasar eritema, sirkumskrip sebagian difus, multipel, anular, milier, diskret sebagian konfluens, disertai krusta kecoklatan. Jenis pustul, eritema dan distribusi dari efloresensi tersebut menunjukkan morfologi yang tipikal sehingga euroSCAR morfologi berjumlah +6. Selain itu, terdapat plak eritem dengan skuama putih yang memberi nilai euroSCAR +1.⁸⁻⁹

Pemeriksaan penunjang diagnostik didapatkan hasil darah neutrofil segmen 85% yang memberi skor euroSCAR +1. Juga didapatkan kesan leukositosis, neutrofilia, dan *electrolyte imbalance* yaitu hiponatremia, hipokalemia, hipokalsemia, hipoklorida. Pemeriksaan histologi merupakan pemeriksaan yang dianjurkan pada pasien ini sehingga belum dapat ditentukan skor histologi dari euroSCAR. Skor euroSCAR yang diperoleh dari penjumlahan gejala klinis dan morfologi pasien ini adalah +8. Hal ini berarti pasien merupakan *probable* AGEP atau mungkin AGEP.⁹

Penatalaksanaan pasien sesuai dengan prinsip AGEP yang mencakup penghentian obat yang dicurigai sebagai pencetus, terapi non medikamentosa dan medikamentosa. Medikamentosa mencakup terapi peroral analgesik, antihistamin dan steroid yang dosisnya *tapering off*. Terapi topikal terdiri dari steroid potensi medium dan emolien.

Penghentian agen penyebab adalah tujuan utama. Umumnya AGEP bersifat jinak dan *self-limiting*, pengobatan suportif berdasarkan steroid topikal dan larutan disinfektan selama fase pustular dan losion rehidrasi selama fase deskuamasi, serta antipiretik, biasanya cukup. Dalam ruam yang sangat luas, asupan steroid sistemik untuk

waktu yang singkat dapat didiskusikan meskipun tidak ada bukti bahwa mereka mengurangi durasi penyakit: penggunaannya empiris dan tidak didukung oleh penelitian acak. Dalam satu laporan, tidak ada perbedaan antara rejimen pengobatan yang berbeda mengenai perjalanan dan durasi penyakit atau lama demam.¹²

Simpulan

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis adalah reaksi kulit dengan berbagai etiologi terutama yang paling sering adalah obat. AGEP merupakan reaksi yang berat, biasanya ditandai dengan pembentukan pustula steril akut dengandasar eritematosa, demam dan neutrofilia. Penegakan diagnosis dan tatalaksana pada pasien ini sudah tepat karena sesuai panduan skor euroSCAR dan terapi APEG berdasar literatur. Tatalaksana yang diberikan pada pasien ini berupa terapi non-medikamentosa dan medikamentosa baik oral dan topikal steroid, analgesik, antihistamin dan emolien.

Daftar Pustaka

1. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1-9.
2. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *European Journal of Journal of Dermatology*. 2010;20(4):425-433.
3. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *J. Leukoc. Biol*. 2015;97(4):645-52.
4. Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, Barker JN, Capon F, Creamer D, dkk. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1904-7.
5. Schlapbach, C.; Zawodniak, A.; Irla, N.; Adam, J.; Hunger, R.E.; Yerly, D.; Pichler, W.J.; Yawalkar, N. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy*. 2011;66:1469-76.

6. Marrakchi, S.; Guigue, P.; Renshaw, B.R.; Puel, A.; Pei, X.Y.; Fraitag, S.; Zribi, J.; Bal, E.; Cluzeau, C.; Chrabieh, M.; dkk. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:620-8.
7. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse, S.; Ortonne, N.; Duong, T.A.; Ingen-Housz-Oro, S.; Roujeau, J.C.; Wolkenstein, P.; Chosidow, O. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br. J Dermatol.* 2013;169(6):1223-32.
8. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, dkk. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989-996.
9. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) ea clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113-9.
10. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:442.
11. Kakeda, M, Schlapbach, C, Danelon, G, Tang, M.M, Cecchinato, V, Yawalkar, N, Ugucioni, M. Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2014;306:933-8.
12. Choi, M.J.; Kim, H.S.; Park, H.J.; Park, C.J.; Lee, J.D.; Lee, J.Y.; Kim, H.O.; Park, Y.M. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: A case series and review of the literature. *Ann. Dermatol.* 2010;22:163-9.