

# Pustulosis Eksantema Generalisata Akut

## Laporan Kasus

<sup>1</sup>Ratna I. Susanti, <sup>1</sup>Enricco H. Mamuaja, <sup>2</sup>Nurdjannah J. Niode

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

Email: ratnaikasusanti07@gmail.com

**Abstract:** Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) is a variant of severe drug allergic eruption that usually occurs very acutely (one day after antibiotic consumption, with a mean of 11 days in other cases), associated with fever. Early lesions are edematous and erythematous patches followed by nonfollicular pustules. Laboratory examination showed leukocytosis dominated by neutrophils, occasionally by eosinophils. We reported a female of 64 years old with AGEP in the arms, neck, chest, back, and thighs that occurred one day after consumption of a decongestant drug, that became worsened with the eruption of pustules associated with fever one day after consumption of tetracycline, paracetamol, and diphenhydramine. Dermatological status showed nonfollicular pustules on erythematous skin, either discrete or confluent. Gram examination of the pustules revealed PMN leucocytes. Routine blood examination showed leukocytosis 20,200/mm<sup>3</sup>. Blood smear showed eosinophil 0%, basophil 0.1%, neutrophil 90.4%, lymphocyte 7.3%, and monocyte 2.2%. Moreover, IgE total was 2,930 IU/ml. The patient was treated with methylprednisolone 62.5 mg intravenous and then the dose was tapered gradually. The patient improved at days 10 followed by desquamation. **Conclusion:** In this case, diagnosis of AGEP was based on anamnesis, physical examination, and other supporting tests. Steroid therapy resulted in satisfying improvement.

**Keywords:** AGEP, allergic drug eruption

**Abstrak:** Pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) adalah varian erupsi alergi obat tipe berat. Erupsi PEGA biasanya terjadi tiba-tiba (satu hari setelah mengonsumsi antibiotik, rerata 11 hari pada kasus lainnya), dan disertai demam. Lesi awal berupa bercak merah yang diikuti munculnya pustul nonfolikular pada kulit yang eritematosa dan edematosa. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis dengan dominasi neutrofil, kadang eosinofil. Kami melaporkan kasus PEGA pada seorang perempuan, 64 tahun di daerah lengan, leher, dada, punggung, dan paha yang timbul sejak satu hari setelah mengonsumsi obat pilek. Keluhan semakin parah dengan munculnya bintil bernanah disertai demam sehari setelah mengonsumsi tetrasiklin, parasetamol, dan difenhidramin. Status dermatologik didapatkan pustul nonfolikular di atas kulit yang eritematosa, sebagian pustul diskret dan sebagian kecil berkonfluen. Pemeriksaan Gram dari cairan pustul mendapatkan leukosit PMN. Pemeriksaan darah rutin memperlihatkan: leukosit 20.200/mm<sup>3</sup>. Apusan darah tepi didapatkan: eosinofil 0%, basofil 0,1%, neutrofil 90,4%, limfosit 7,3%, monosit 2,2%. Pemeriksaan IgE total 2.930 IU/ml. Pasien diterapi metilprednisolon 62,5 mg intravena, selanjutnya dosis diturunkan secara bertahap. Perbaikan pasien tampak pada hari perawatan ke-10 diikuti terjadinya deskuamasi. **Simpulan:** Telah dilaporkan kasus PEGA dengan diagnosis ditegakkan berdasar anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang. Terapi steroid menunjukkan hasil yang memuaskan

**Kata kunci:** pustulosis eksantema generalisata akut, erupsi alergi obat

Pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) adalah suatu varian dari erupsi alergi obat tipe berat yang ditandai dengan munculnya pustul steril non folikular di atas kulit eritematosa secara akut disertai demam, dan akan sembuh sendiri dalam beberapa hari setelah obat pencetus dihentikan.<sup>1,2</sup> Kasus PEGA dapat terjadi pada semua usia dan jenis kelamin, namun *EuroSCAR multicenter study* melaporkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih sering daripada laki-laki meskipun perbedaannya tidak terlalu besar.<sup>3-5</sup> Laporan mengenai insiden PEGA dan obat penyebabnya di Asia masih sangat terbatas.<sup>6</sup> Penyebab PEGA ialah obat terutama antibiotik  $\beta$ -laktam, makrolid, antikonvulsan, dan *calcium channel blocker* (CCB).<sup>7,8</sup>

Penyakit ini memiliki gambaran klinis berupa demam yang timbul mendadak ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), bercak merah yang diikuti munculnya pustul nonfolikular pada kulit yang eritematosa dan edematosa, terdapat riwayat mengonsumsi obat (biasanya kurang dari 1 hari sampai 18 hari, rerata 11 hari), dan leukositosis dengan dominasi neutrofil. Pada pemeriksaan histopatologik dapat ditemukan pustul intraepidermal dan atau spongiform subkorneal, dengan edema papila dermis yang nyata, infiltrat perivaskular oleh neutrofil dan eksositoses beberapa eosinofil, serta resolusi spontan setelah penghentian obat penyebab (biasanya kurang dari 15 hari),<sup>1,2,7,8</sup> dan pada pemeriksaan darah ditemukan neutrofilia dan eosinofilia.<sup>7</sup>

Penatalaksanaan PEGA mencakup penghentian obat pencetus dan pada kebanyakan kasus dapat diberikan steroid sistemik.<sup>5</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang perempuan 64 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan keluhan bercak merah di seluruh badan disertai bintil bernanah di lengan, leher, punggung, dan paha. Pada 5 hari yang lalu timbul bercak merah di lengan kanan disertai rasa gatal. Keluhan ini timbul

setelah pasien minum obat pilek dari warung (Inzana) satu hari sebelumnya. Setelah 3 hari tidak mengalami perbaikan, pasien berobat ke dokter umum dan diberikan obat minum tetrasiklin dan difenhidramin. Bercak merah semakin bertambah banyak dan meluas ke wajah, dada, dan kaki disertai demam setelah meminum obat-obatan dari dokter tersebut. Pasien kemudian kembali ke dokter yang sama pada keesokan harinya. Oleh dokter tersebut obat dilanjutkan dan ditambah parasetamol namun bercak bertambah parah disertai timbulnya bintil bernanah. Selama ini pasien tidak pernah mengalami alergi obat ataupun makanan. Riwayat atopi disangkal.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan keadaan tampak sakit, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80 mmHG, denyut nadi 76 x/menit, suhu tubuh aksila  $38,7^{\circ}\text{C}$ , dan pernapasan 20x/menit. Tidak terdapat tanda-tanda anemia, sianosis, ikterus, dan dispneu. Tidak terdapat abnormalitas pada pemeriksaan jantung, paru, abdomen dan genitalia.

Pada status generalisata didapatkan pustul nonfolikular di atas kulit yang eritematosa, sebagian pustul terlihat diskret dan sebagian kecil berkonflues (Gambar 1). Pemeriksaan dengan pengecatan Gram dari pustul hanya didapatkan leukosit polimorfonuklear (PMN). Pemeriksaan darah rutin memperlihatkan: hemoglobin 12,8 g/dL, eritrosit  $4,47 \times 10^6/\text{mm}^3$ , leukosit  $20.200/\text{mm}^3$ , dan trombosit  $425.000/\text{mm}^3$ . Pada apusan darah tepi didapatkan: eosinofil 0%, basofil 0,1%, neutrofil 90,4%, limfosit 7,3%, dan monosit 2,2%. Hasil pemeriksaan IgE total ialah 2.930 IU/ml.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis sebagai PEGA. Menghentikan obat terduga merupakan langkah awal terapi. Selanjutnya pasien diberikan metilprednisolon injeksi intravena 62,5 mg yang diturunkan dosisnya secara bertahap setiap tiga hari. Perbaikan pada pasien terlihat pada hari ke-10 berupa terjadinya deskuamasi.



**Gambar 1.** Kondisi awal saat pasien pertama kali datang dengan pustul nonfolikular di atas kulit yang eritematosa, sebagian pustul tampak diskret dan sebagian kecil berkonfluens



**Gambar 2.** Pada hari ke- 10 perawatan didapatkan perbaikan pada kulit diikuti deskuamasi

## BAHASAN

Pustulosis eksantema generalisata akut merupakan salah satu jenis erupsi obat alergi tipe berat.<sup>9</sup> Penyakit ini dikenal juga dengan nama lain *toxic pustular* dan *pustular drug reaction*.<sup>7</sup>

Insidens PEGA sekitar 1-5 kasus per 1 juta kasus. Di Eropa, PEGA menyerang usia dekade 50-an sedangkan di Israel dan Taiwan pada dekade 40-an. Jenis kelamin perempuan lebih sering terkena.<sup>7</sup> Di Asia, laporan mengenai insidens PEGA dan obat penyebabnya masih sangat terbatas. Studi retrospektif yang pernah dilakukan di

Thailand melaporkan bahwa insidens dan obat yang menyebabkan PEGA tidak jauh berbeda dengan yang pernah dilaporkan di Eropa.<sup>6</sup> Pada laporan kasus ini ditemukan pasien seorang perempuan berusia 64 tahun.

Pustulosis eksantema generalisata akut paling sering disebabkan oleh obat, dan yang paling umum ialah antibiotik  $\beta$ -laktam, makrolid, antikonvulsan, dan CCB.<sup>8</sup> Obat-obat lain yang diketahui dapat menyebabkan PEGA antara lain *non-steroid anti inflammatory drug* (NSAID), pseudoefedrin, kaptopril, obat penurun

kolesterol, ketokonazol, propranolol, simetidin, metronidazol, dan sefalosporin.<sup>2</sup> Pernah dilaporkan PEGA yang disebabkan oleh infeksi bakteri dan virus tetapi hubungan kausalnya belum diyakini benar.<sup>5,7,10</sup> Pada kasus ini diduga penyebab timbulnya PEGA ialah beberapa obat yakni Inzana (pseudoefedrin), tetrasiklin (antibiotik  $\beta$ -laktam), deksametason (kortikosteroid), dan parasetamol, karena pada anamnesis didapatkan beberapa hari sebelumnya pasien sempat mengonsumsi obat-obat tersebut.

Berdasarkan acuan pustaka, erupsi PEGA biasanya terjadi tiba-tiba, dalam 1 hari bila disebabkan oleh antibiotik, dan bila disebabkan oleh obat lain dapat mencapai 11 hari. Pada kebanyakan kasus, bercak merah yang timbul biasanya disertai demam.<sup>7</sup> Pustul nonfolikular muncul dan menyebar dengan cepat. Bisa terdapat edema fasial, vesikel, dan bula.<sup>2</sup> Pada sebagian besar kasus, pustul mengalami resolusi spontan dalam 15 hari diikuti dengan deskuamasi yang berlangsung selama beberapa hari.<sup>3,7</sup> Pada kasus ini, erupsi terjadi setelah pasien mengonsumsi obat batuk pilek dan kemudian bertambah parah sehari setelah mengonsumsi antibiotik tetrasiklin. Perbaikan pada pasien ini sempat terlihat setelah obat penyebab dihentikan dan diberikan kortikosteroid oral (prednison), namun timbul bula baru di lengan kanan dan kiri setelah dilakukan desensitisasi *ceftriaxone* (golongan sefalosporin). Keadaan ini mungkin disebabkan karena kesamaan struktur  $\beta$ -laktam yang dimiliki dua golongan antibiotik tersebut sehingga terjadi reaksi silang.<sup>11</sup> Deskuamasi mulai nampak pada hari perawatan ke-5.

Pemeriksaan penunjang untuk PEGA antara lain darah lengkap rutin, IgE total, dan histopatologik. Pada PEGA biasanya ditemukan leukositosis dengan neutrofilia pada 90% kasus dan eosinofilia pada 30% kasus.<sup>7</sup> Sebuah kelompok studi EuroSCAR mengeluarkan skor validasi untuk menegakkan diagnosis PEGA, yang dibagi menjadi skor 0 (bukan PEGA), 1-4 (*possible*), 5-7 (*probable*), dan 8-12

(*definite*).<sup>4</sup> Pada pasien ini ditemukan leukosit pada awal pemeriksaan 27.500/ $\mu$ l (leukositosis) dengan neutrofil 90,4% (neutrofilia), eosinofil 0%, dan IgE total 2.930 IU/ml (normal <87 IU/ml). Pemeriksaan dengan pengecatan Gram dari pustul hanya didapatkan leukosit PMN. Pada pasien tidak ditemukan tanda-tanda infeksi sistemik dan tindak lanjut harian serta pemeriksaan kultur darah tidak ditemukan pertumbuhan kuman, sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan leukosit pada pasien ini merupakan akibat reaksi inflamasi dan bukan karena infeksi bakteri; oleh karena itu penggunaan antibiotik dipertimbangkan untuk dihentikan.

Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan histopatologik karena pasien menolak. Berdasarkan acuan pustaka, pemeriksaan histopatologik akan menunjukkan pustul spongiform intraepidermal dan/atau subkorneal, edema papil, dan campuran infiltrat inflamasi perivaskular eosinofil atau neutrofil di bagian atas dermis.<sup>8</sup>

Ureum dan kreatinin darah pada pasien ini sedikit meningkat namun hasil urinalisis dalam batas normal. Pada beberapa acuan pustaka dinyatakan pada 32% kasus ditemukan *transient renal dysfunction*,<sup>2</sup> namun tidak ada penjelasan yang detail mengenai penyebab keterlibatan ginjal. Nefritis interstitial akut ialah mekanisme yang diyakini terjadi akibat reaksi obat yang merugikan ginjal.<sup>12</sup> Berdasarkan skor validasi EuroSCAR, pasien ini digolongkan memiliki skor 8 sehingga termasuk kategori *probable* PEGA.

Berdasarkan gambaran klinis yang muncul, kasus ini dapat didiagnosis banding dengan psoriasis pustulosa generalisata akut (PPGA) dimana terdapat kemiripan pada perjalanan dan gambaran klinis. Perbedaannya ialah pada PEGA pustul steril biasanya akan mengalami resolusi spontan dalam waktu kurang dari 2 minggu, distribusi lesi kebanyakan pada daerah lipatan, dan paling sering disebabkan oleh karena alergi obat, sedangkan pada PPGA pustul steril dapat

bergabung membentuk *lake of pustules*, biasanya mengalami resolusi yang lama, bisa terdapat pada hampir seluruh tubuh, serta penyebabnya bukan hanya karena obat tetapi bermacam-macam, salah satunya yaitu stres.<sup>13</sup>

Tata laksana PEGA pertama ialah menghentikan obat penyebab yang biasanya akan diikuti dengan resolusi.<sup>8</sup> Berdasarkan Standar Pelayanan Medis, pengobatan untuk PEGA yang dianjurkan ialah prednison 40-60 mg/hari (setara dengan 1-2 mg/kgBB/hari).<sup>9</sup> Pemberian prednison pada kasus ini diperkirakan hanya untuk jangka pendek karena deskuamasi pada kasus PEGA rata-rata terjadi dalam 2 minggu. Prednison yang diberikan pada pasien ini dibagi dalam tiga kali pemberian agar dapat diperoleh efek antiinflamasi dan immunosupresi secara terus menerus serta untuk mengurangi efek samping gastrointestinal.<sup>14</sup> Pasien ini sempat diberikan metil prednisolon injeksi 62,5 mg IM dari Divisi Alergi-Imunologi Bagian Penyakit Dalam Dalam bidang dermatologi sendiri, pemberian steroid intramuskular sangat jarang mengingat absorpsi yang lambat dan komplikasi lipoatrofi serta abses steril yang dapat terbentuk di tempat suntikan.<sup>14,15</sup> Oleh karena itu, pada pasien ini pemberian lanjut metilprednisolon berikut untuk taperingnya dilakukan melalui jalur intravena dengan dosis 62,5 mg. Pemilihan metilprednisolon karena memiliki efek mineralokortikoid yang rendah.<sup>14</sup> Pada perawatan hari ke-7, pemberian steroid diubah dari injeksi ke steroid oral, dalam hal ini dipilih prednison oral karena memiliki waktu paruh yang sama dengan metilprednisolon serta efek samping yang lebih kecil.<sup>14</sup> Pasien ini juga diberi antibiotik topikal yaitu krim asam fusidat yang dioleskan di bekas bula yang pecah untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder dan krim desoksimeson yang dioleskan di wajah, tangan, dan tungkai bawah. Pada kontrol terakhir, pasien ini diberikan emolient mengingat orang yang sudah tua cenderung memiliki kulit yang lebih kering.

Pustulosis eksantema generalisata akut

memiliki prognosis yang baik karena penyakit ini cepat mengalami resolusi setelah mendapat pengobatan dan penghentian obat penyebab.<sup>10</sup> Prognosis yang buruk seringkali berkaitan dengan demam tinggi pada pasien usia lanjut dan adanya infeksi sistemik.<sup>5</sup> Pasien ini memiliki prognosis *quo ad vitam, fungsionam et sanationam dubia ad bonam* karena tidak terbukti disertai infeksi sistemik dan lesi yang cepat mengalami resolusi.

## SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) pada seorang perempuan berusia 64 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis didapatkan keluhan adanya bercak merah sehari setelah mengonsumsi obat yang dicurigai, disertai demam. Pemeriksaan fisik didapatkan pustul multipel di atas dasar kulit yang eritematosa pada hampir seluruh tubuh. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan leukositosis dengan neutrofilia. Terapi kortikosteroid memberikan perbaikan yang bermakna. Prognosis pasien ialah *quo ad vitam, fungsionam et sanationam dubia ad bonam*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Reultz J, Allanore LV. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* (2nd ed). Spain: Mosby Elsevier, 2008; p. 335-56.
2. Breatnach SM. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffith C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology* (8th ed). London: Blackwell publishing Ltd, 2010; p. 75-84.
3. Momin SB, Del Rosso JQ, Michaels B, Mobini N. Acute generalized exanthematous pustulosis: an enigmatic drug-induced reaction. *Cutis*. 2009;83:291-8.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – result of a multinational case-control

- study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157:989-96.
- 5. Razera F, Bonamigo RR, Olm GS.** Neutrophilic dermatoses-Part II. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):195-211.
- 6. Konyoung P, Tassaneeyakul W.** Incidence of drug induced-acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) reported in Udonthani Hospital. *Sri Nagarind Medical Journal*. 2014;3:29.
- 7. Grekin RC, Neuhaus IM, Wei ML.** Contact dermatitis and drug reactions. In: James WD, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology* (10th ed). Canada: Saunders Elsevier, 2006; p. 119-20.
- 8. Shear NH, Knowles SR.** Cutaneous reaction to drugs. In: Goldsmith LA, Katz LI, Gilchrest BA, Paley AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed). New York: McGraw Hill Co, 2008; p. 452-3.
- 9. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia.** Panduan pelayanan medis dokter spesialis kulit dan kelamin. *Dermato alergi imunologi*. 2011; p. 142.
- 10. Peermohamed S, Haber RM.** Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2011;147(6):697-701.
- 11. Junior WB, Ferolla Junqueira AC.** Case report acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2005;47 (3):171-6.
- 12. Rossert J.** Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60:804-17.
- 13. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC.** Acute generalized pustulosis (AGEP)- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-9.
- 14. Lokanata MD.** *Pemakaian Glukokortikoid pada Pengobatan*. Jakarta: EGC, 2006.
- 15. Mitsos L, Sasseville D.** Systemic corticosteroid use in dermatology: defining, detailing, and demystifying. *Dermatology Rounds*. 2011;7(2):124-35.