

PSORIASIS PUSTULAR GENERALISATA YANG DITERAPI DENGAN METOTREKSAT

Faradiani Rasyidi,^{1*} Suci Prawitasari,¹ Aunur Rofiq¹

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Brawijaya/RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

ABSTRAK

Psoriasis pustular generalisata adalah kondisi terbentuknya pustul steril yang banyak dengan eritema luas pada kulit yang terjadi secara tiba-tiba dan dapat disertai rasa nyeri, demam, menggigil, serta ditemukan leukositosis. Dilaporkan kasus seorang perempuan berusia 51 tahun mengeluhkan bercak merah yang di atasnya terdapat lenting isi nanah di sebagian besar tubuhnya sejak sekitar satu bulan. Beberapa lenting isi nanah bergabung menjadi lebih besar, disertai rasa nyeri. Pasien pernah diobati dengan siklosporin namun tidak membaik. Pemeriksaan dermatologis menunjukkan plak eritematosa menyeluruh, batas tegas, bentuk ireguler, di atasnya terdapat pustul multipel, beberapa pustul bergabung menjadi lesi menyerupai pulau (lake of pus), dan beberapa plak ditutupi dengan sisik kasar berwarna putih. Hasil laboratorium menunjukkan leukositosis. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan spongioform pustul of Kogoj. Pasien didiagnosis sebagai psoriasis pustular generalisata. Skor total keparahan pasien adalah 9 yang berarti kasus sedang, menurut klasifikasi tingkat keparahan penyakit. Pasien diobati dengan metotreksat dosis awal 10 mg/minggu, asam folat 1x1 mg/hari, dan minyak zaitun. Setelah 10 hari, dosis metotreksat ditingkatkan menjadi 15 mg/minggu. Dalam 10 minggu, terdapat perbaikan signifikan dengan skor total keparahan berubah menjadi 1.

Kata kunci: psoriasis pustular generalisata, metotreksat, klasifikasi keparahan penyakit

GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS TREATED WITH METHOTREXATE

ABSTRACT

Generalized pustular psoriasis is the development of extensive sterile pustules with widespread erythema of the skin which starts abruptly and may be accompanied by pain, fever, chills, and leukocytosis. Here is a reported case of a 51-year-old woman complaining red patches covered by tiny blisters on almost all her body for about a month. Some of those blisters merged into a larger one, accompanied by pain. The patient had been treated with cyclosporine and showed no significant improvement. Dermatological examination showed generalized erythematous plaque, well defined, irregular shape, topped with multiple pustules, some pustules merged into island-like lesions (lake of pus), and some plaques covered with coarse white scales. Laboratory result showed leucocytosis. Histopathological examination revealed spongiiform pustule of Kogoj. The patient was diagnosed with generalized pustular psoriasis. The patient's total severity score was 9, which categorized as a moderate case according to the disease severity classification. The patient was treated with an initial dose of methotrexate 10 mg/week, folic acid 1x1 mg/day and olive oil. After ten days, the dose of methotrexate was increased to 15 mg/week. Within ten weeks, there was a significant improvement with a marked decrease in the total severity score to 1.

Keywords: generalized pustular psoriasis, methotrexate, classification of disease severity

Korespondensi:

Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2,
Malang
Telp/: 0341-340991
Email: diani.rasyidi@gmail.com

PENDAHULUAN

Psoriasis pustular terdiri atas beberapa variasi klinis yakni psoriasis pustular generalisata (tipe von Zumbusch), psoriasis pustular anular, impetigo herpetiformis, dan dua macam psoriasis pustular lokalisata (pustulosis palmaris dan plantaris dan *acrodermatitis continua of Hallopeau*).¹ Psoriasis pustular generalisata (tipe von Zumbusch) merupakan jenis psoriasis yang paling parah tetapi jarang ditemukan. Psoriasis tipe von Zumbusch menunjukkan ciri khas berupa *fiery erythema* (dengan rasa terbakar) yang menyebar luas disertai lesi berupa pustul, malaise, demam, dan leukositosis.² Psoriasis pustular generalisata dapat mengenai berbagai usia pada kedua jenis kelamin, terjadi dengan frekuensi sekitar 0,6-0,7 kasus per 1 juta orang setiap tahunnya di Jepang dan Perancis.³ Penyakit ini dapat mengancam jiwa, oleh karena itu diperlukan terapi optimal yang bergantung pada keparahan penyakit. Berdasarkan pedoman tata laksana psoriasis pustular generalisata terbaru, metotreksat merupakan terapi untuk orang dewasa yang sudah tidak berespons dengan siklosporin.⁴ Akan dilaporkan sebuah kasus mengenai psoriasis pustular generalisata yang diterapi dengan metotreksat yang sudah tidak berespons dengan siklosporin. Tujuan penulisan laporan kasus ini untuk mengetahui respons terapi metotreksat dan perbaikan keparahan penyakit psoriasis pustular generalisata yang sudah tidak memberi respons terhadap siklosporin.

ILUSTRASI KASUS

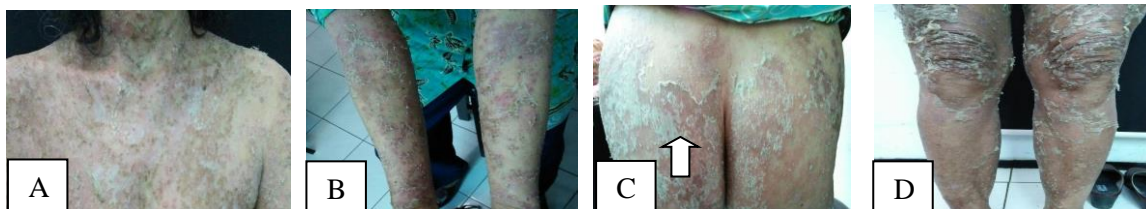
Seorang perempuan berusia 51 tahun datang ke klinik dermatovenerologi RSUD Dr. Saiful Anwar dengan keluhan bercak-bercak kemerahan disertai lenting isi nanah di sebagian besar tubuh selama sekitar satu bulan. Awalnya keluhan muncul di kedua lengan dan tungkai kemudian menyebar ke dada, perut, punggung, serta wajah. Tiga hari sebelumnya pasien mengalami demam.

Lesi kulit memburuk seminggu sebelum pasien datang berobat, beberapa lenting isi nanah bergabung menjadi lebih besar dan terasa nyeri. Satu setengah bulan sebelumnya, pasien mengeluhkan nyeri dan keluar cairan dari telinga kiri. Pasien merasa lelah dan stres dalam beberapa bulan terakhir ini karena banyak kegiatan. Pasien tidak mengonsumsi obat metilprednisolon atau kortikosteroid sistemik lainnya sebelum keluhan muncul.

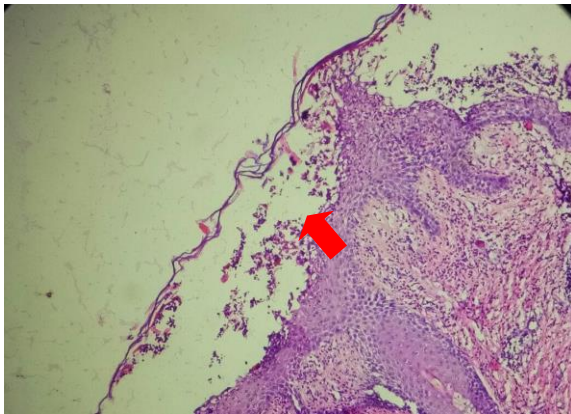
Pasien pernah didiagnosis psoriasis vulgaris oleh seorang dokter spesialis kulit di RSUD dr. Soetomo 33 tahun yang lalu. Pasien telah mengalami kekambuhan sebanyak tiga kali. Keluhan pertama, saat pasien hamil anak kedua atau 21 tahun yang lalu. Keluhan menghilang setelah persalinan. Keluhan kedua terjadi setelah pasien melahirkan anak ketiga (16 tahun yang lalu). Ketika keluhan ketiga muncul, pasien dirujuk ke spesialis kulit di RSUD dr. Saiful Anwar dan didiagnosis sebagai psoriasis pustular generalisata satu tahun lalu. Pasien pernah diterapi dengan siklosporin, namun tidak membaik.

Pada pemeriksaan fisik, suhu tubuh pasien 38°C. Tanda vital lain dalam batas normal. Dari pemeriksaan dermatologis tampak plak eritema generalisata, batas tegas, dengan pustul multipel di atasnya, beberapa bergabung menjadi lepuh berbentuk menyerupai pulau (*lake of pus*), dan beberapa plak tertutupi oleh skuama putih kasar.

Pada pengecatan Gram dari pustul didapatkan sel polimorfonuklear (PMN) tanpa bakteri. Pada pemeriksaan laboratorium darah, terdapat leukositosis $14,59 \times 10^3/\mu\text{L}$, penurunan albumin 3,24 g/dl, peningkatan laju endap darah (LED) 40 mm/jam, dan *C-Reactive Protein* (CRP) 0,2 mg/dl. Hemoglobin, eritrosit, platelet, gula darah sewaktu, fungsi hati, fungsi ginjal, asam urat, dan kalsium berada dalam batas normal. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan *spangiform pustule of Kogoj*.



Gambar 1 (A-D). Pada regio *truncus* anterior, *brachii antibrachii*, *gluteus*, dan *cruris* didapatkan lesi generalisata berupa plak eritematosa, batas tegas, dengan pustul multipel di atasnya, beberapa pustul bergabung menjadi *lake of pus* (↑), dan beberapa plak tertutupi skuama putih kasar.



Gambar 2. Stratum spinosum mengandung kelompok-kelompok neutrofil (*spongiform pustule of Kogoj*) (H&E, x40)

Pasien didiagnosis sebagai psoriasis pustular generalisata dan total skor keparahan pada pasien sebesar 9, yang berarti sebagai kategori sedang. Penilaian klasifikasi keparahan penyakit meliputi evaluasi gejala kulit (area eritema, area eritema dengan pustul, dan area edema), evaluasi gejala sistemik, serta temuan laboratorium (demam, sel darah putih, CRP, dan serum albumin).

Pasien dirawat inap selama satu minggu dan mendapat infus NaCl 0,9% 20 tetes/menit, dosis awal metotreksat 10 mg/minggu, yang diberikan 2,5 mg per oral dengan selang waktu 12 jam, asam folat 1x1 mg, dan minyak zaitun. Pasien juga dikonsultasikan ke Departemen

Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT) dan didiagnosis sebagai otitis media supuratif akut kemudian diobati dengan siprofloksasin 2x500 mg selama tujuh hari.

Saat kunjungan ulang dalam minggu pertama terdapat perbaikan. Pasien diperiksa kembali darah lengkap, laju endap darah, CRP, albumin, kalsium, tes fungsi hati dan tes fungsi ginjal. Hasil yang diperoleh berada dalam batas normal, namun laju endap darah tetap tinggi seperti hasil laboratorium awal. Skor total keparahan pasien adalah 4 yang menunjukkan keparahan penyakit pasien tergolong ringan. Pasien keluar dari rumah sakit dengan lanjutan terapi metotreksat 10 mg/minggu, asam folat 1x1 mg, dan minyak zaitun. Pada minggu kedua, pasien mengeluhkan lesi muncul kembali. Pasien mengaku kelelahan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan darah lengkap, eritrosit, CRP, laju endap darah, kalsium, albumin, fungsi hati, serta fungsi ginjal pada pasien. Hasil yang diperoleh seperti hasil pemeriksaan laboratorium sebelumnya. Skor keparahan penyakit pasien adalah 6 yang tergolong ringan. Dosis metotreksat ditingkatkan menjadi 15 mg/minggu, asam folat 1x1 mg, dan minyak zaitun. Pada minggu keenam dan kesepuluh, lesi-lesi membaik. Dilakukan lagi pemeriksaan darah lengkap, laju endap darah, CRP, kalsium, albumin, fungsi hati dan fungsi ginjal dengan hasil yang serupa dengan pemeriksaan terakhir. Nampak penurunan klasifikasi keparahan penyakit, skor yang diperoleh sebesar 2 dan 1, sehingga keparahan penyakit pada pasien termasuk dalam klasifikasi ringan. Tata laksana dilanjutkan dengan metotreksat 15 mg/minggu, asam folat 1x1 mg, dan minyak zaitun.



Gambar 3 (A-D). Terdapat perbaikan lesi pada regio *truncus* anterior, *brachii*, *antebrachii*, *gluteus*, dan *cruris* pada minggu kesepuluh

Tabel 1. Tabel Perbandingan Skor Total Keparahan Minggu Ke-1, Ke-2, Minggu Ke-6, dan Minggu Ke-10

	Minggu Ke 1 (Hari Ke 1)	Minggu Ke 1 (Hari Ke 7)	Minggu Ke 2 (Hari Ke 10)	Minggu Ke 6 (Hari Ke 39)	Minggu Ke 10 (Hari ke 74)
Evaluasi Gejala Kulit					
Area eritema (seluruh tubuh)	3	2	3	1	1
Area eritema dengan pustul	3	2	2	1	0
Area edema	0	0	0	0	0
Evaluasi Gejala Sistemik dan Temuan Laboratorium					
Demam (°C)	1	0	1	0	0
Sel darah putih (/μL)	1	0	0	0	0
CRP (mg/dl)	0	0	0	0	0
Serum albumin (g/dl)	1	0	0	0	0
Skor total	9	4	6	2	1
Klasifikasi	Sedang	Ringan	Ringan	Ringan	Ringan

DISKUSI

Psoriasis pustular generalisata (type von Zumbusch) merupakan jenis psoriasis yang paling berat namun jarang ditemukan.² Ciri utama psoriasis pustular generalisata adalah pustul yang steril.⁵ Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien didiagnosis sebagai psoriasis pustular generalisata. Hal ini sesuai dengan kriteria diagnosis psoriasis pustular generalisata yaitu dapat ditemukan gejala sistemik berupa demam dan malaise; pustul aseptik multipel yang terdapat di atas kulit eritematosa di seluruh tubuh atau secara luas, beberapa menjadi pustul yang berkonfluens; dermatosis pustular subkutan neutrofilik yang ditandai dengan *spongiform pustule of Kogoj* yang dikonfirmasi secara histopatologi; leukositosis dengan neutrofilia, peningkatan laju endap darah, CRP positif (positif atau tinggi), dan hipokalsemia.⁶

Meskipun sebagian besar kasus psoriasis pustular generalisata bersifat idiopatik, berbagai faktor pemicu telah dilaporkan. Faktor tersebut antara lain penggunaan dan penghentian mendadak kortikosteroid, kehamilan, infeksi, stres, obat anti inflamasi non steroid, dan terbinafin.⁷ Pada kasus ini munculnya psoriasis pustular generalisata diduga akibat infeksi yakni otitis media supuratif akut.

Skor total keparahan awal pasien adalah 9, yang menunjukkan derajat keparahan sedang. Pedoman terapi untuk psoriasis pustular generalisata yang dianjurkan berdasarkan derajat keparahan penyakit yang meliputi evaluasi gejala kulit dan evaluasi gejala sistemik serta temuan laboratorium. Semakin parah penyakitnya, obat yang direkomendasikan adalah obat sistemik.

Terapi yang diberikan pada pasien adalah metotreksat, asam folat dan minyak zaitun. Metotreksat merupakan analog asam folat, yang secara kompetitif menghambat enzim dihidrofolat reduktase.¹ Mekanisme utama metotreksat yaitu dengan menghambat sintesis timidilat dan purin, yang menyebabkan penurunan sintesis DNA dan

RNA. Gangguan pada sintesis asam nukleat ini mengakibatkan inaktivasi sel T dan keratinosit, yang diyakini berefek antiproliferatif serta imunomodulasi. Metotreksat dipilih untuk pasien ini berdasarkan pedoman tata laksana psoriasis pustular generalisata terbaru bahwa metotreksat merupakan salah satu terapi bagi orang dewasa yang tidak merespon terhadap siklosporin.⁴ Metotreksat paling banyak digunakan untuk mengobati psoriasis tipe plak ringan hingga berat, khususnya dalam kasus-kasus yang mengenai persendian, bentuk pustular, ataupun eritroderma. Pasien ini pernah mengalami psoriasis vulgaris. Metotreksat merupakan terapi yang paling efektif untuk pasien psoriasis pustular generalisata dengan riwayat psoriasis vulgaris sebelumnya.⁸ Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan metotreksat lebih efektif dan dilaporkan memberikan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan siklosporin.⁶

Selain metotreksat, pasien diberikan asam folat 1x1 mg/hari. Metotreksat dapat menimbulkan beberapa efek samping berupa efek gastrointestinal (mual dan muntah), efek pada hati (fibrosis hati), efek hematologis (mielosupresi), dan efek terhadap paru (pneumonitis dan fibrosis paru). Suplementasi dengan folat 1-5 mg akan mengurangi mual, muntah, stomatitis dan ulkus mulut, peningkatan transaminase, serta mielosupresi ringan.¹

Perawatan kulit dengan pelembap pada pasien psoriasis pustular generalisata harus dilakukan untuk menghindari kekeringan. Pelembap dapat mengurangi skuama, membatasi fisura yang menyakitkan, dan membantu mengendalikan pruritus.¹ Pada pasien didapatkan kulit kering dan skuama putih kasar sehingga diberikan pelembab berupa minyak zaitun. Seperti yang diketahui, kulit kering bisa disebabkan karena gangguan sawar kulit yang menyebabkan peningkatan penguapan air yang dikenal sebagai *transepidermal water loss* (TEWL). Enzim yang diperlukan untuk pencernaan

desmosom terganggu ketika air permukaan tidak mencukupi, yang menyebabkan deskuamasi abnormal dan menghasilkan seperti “gumpalan” keratinosit sehingga menyebabkan kulit kasar dan kering. Minyak zaitun merupakan salah satu contoh pelembab oklusif. Oklusif melapisi stratum korneum untuk menurunkan TEWL.^{9,10}

Untuk menilai efektivitas metotreksat, dilakukan pemeriksaan klasifikasi keparahan penyakit pada pasien secara berkala. Penting untuk mempertimbangkan peralihan ke modalitas terapi lain atau penggunaan kombinasi terapi bergantung pada hasil evaluasi.⁴ Selama mengikuti perkembangan penyakit pasien, didapatkan perbaikan klinis dan penurunan keparahan penyakit selama sepuluh minggu. Tidak ada efek samping yang dilaporkan pada kasus ini.

SIMPULAN

Pemberian metotreksat 15 mg/minggu dapat memberikan respons yang baik bagi kasus psoriasis pustular generalisata yang tidak berespon dengan siklosporin berupa perbaikan lesi dan penurunan derajat keparahan dalam sepuluh minggu. Tidak ada efek samping yang dilaporkan selama laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hill; 2019. h. 457-497.
2. Siew E, Nai ML, Norshaleyna AM, Nalini MN, Kwee ET, Shang FC. Clinically profile, morbidity and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2013;53:676-84.
3. Frederic A, Phillipe R, Jean FN. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): A French epidemiological survey. *Europ J Dermatol*. 2006;16:669-73.
4. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45:1235-70.
5. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of function variants. *J Dermatol Sci*. 2014;74:187-92.
6. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shizimizu H, Terui T, Tagami H, dkk. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003;295:S43-S54.
7. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansori. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: targets and therapy*. 2016;6:131-44.
8. Pathirana D, Omerod AD, Saiag G, Smith C, Splus PI, Nast A, dkk. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV*. 2009;23:5-70.
9. Baumann L. Cosmeceutical and skin care in dermatology. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-9. New York: Mc Graw Hill; 2019. h. 3803-3819.
10. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:235-45.