

Laporan Kasus: Psoriasis Pustulosa Generalisata dengan Kejadian Berulang pada Kehamilan Hingga Masa Nifas yang Diterapi dengan Siklosporin

Nia Ayu Saraswati¹, Eva Krishna Sutedja²

^{1,2}Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin-Fakultas Kedokteran Universitas
Pajajaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Submitted: January 2017 | Accepted: February 2017 | Published: March 2017

Abstrak

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) adalah salah satu varian psoriasis pustulosa akut. PPG dapat dipicu berbagai faktor, salah satunya adalah kehamilan. Penyakit ini pada kehamilan dapat menyebabkan komplikasi maternal dan mengancam keselamatan janin. Penanganan kasus PPG pada kehamilan memerlukan pemilihan terapi efektif yang juga aman bagi janin dan bayi saat fase menyusui, salah satunya adalah siklosporin. Dilaporkan sebuah kasus PPG yang diinduksi kehamilan pada kehamilan kedua seorang wanita berusia 21 tahun yang telah mengkonsumsi kortikosteroid jangka panjang dan mengalami hipokortisol. Manifestasi klinis timbul sejak usia kehamilan memasuki trimester kedua dan berlanjut setelah melahirkan hingga masa nifas berakhir. Pasien memiliki riwayat PPG berulang sejak enam tahun yang lalu. Siklosporin diberikan pada masa postpartum dengan dosis awal 0,8 mg/kgBB/hari setelah mengalami rekalsitrasi terhadap pengobatan kortikosteroid sistemik dosis tinggi saat kehamilan. Perbaikan klinis terjadi setelah pemberian siklosporin dengan dosis 2,5 mg/kgBB/hari selama satu minggu. Pemberian kortikosteroid tetap diberikan dengan penurunan dosis secara bertahap dan dihentikan pada pengamatan hari ke-101. Perubahan hormonal dan imunitas selama kehamilan berperan penting dalam mencetuskan PPG. Selama kehamilan terjadi perubahan rasio estrogen dan progesteron yang akan mempengaruhi keadaan sistem imunitas selama kehamilan. Kortikosteroid sistemik menjadi pilihan terapi utama pada kasus PPG berat dalam kehamilan, namun siklosporin dapat digunakan pada kasus refrakter terhadap kortikosteroid dosis tinggi. Pada pasien ini PPG mengalami perbaikan setelah pemberian siklosporin 2,5 mg/kgBB/hari dan kortikosteroid sistemik tetap diberikan karena adanya kondisi hipokortisol. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat memberikan efek samping berupa moon face, hipertrikosis, atrofi kulit, dan osteoporosis. Selain itu gangguan maternal dapat terjadi, bayi pada kasus ini lahir dengan berat badan lahir rendah karena penggunaan kortikosteroid selama kehamilan.

Kata Kunci: *Psoriasis pustulosa generalisata, rekurensi, kehamilan*

Abstract

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a distinctive acute variant of psoriasis. GPP is characterized by fever as prodromal manifestation that lasts several days and a sudden generalized eruption of sterile pustules. One of the provoking factor is hormonal alteration during pregnancy. A 21 years old woman came with generalized pustular psoriasis manifestation and hypocortisol condition. The clinical manifestations arised in first trimester and recurred during second and third trimester of pregnancy which persisted after delivery and puerperium period. The patient had 3 times recurrent GPP history when she was not pregnant in the last six years. Cyclosporine was administered 0,8 mg/kgbw/day after recalcitrant treatment of high dose systemic corticosteroid but clinical resolution appeared after one weeks administration of 2,5mg/kgbw/day cyclosporine. Systemic corticosteroid was continued with gradual dose reduction until 101st day follow up. Alteration of estrogen and progesterone ratio affect to immunological condition during pregnancy and puerperium triggering GPP. Systemic corticosteroid is the major treatment for this condition, but when the recalcitrant cases to high dose corticosteroid happened, cyclosporine is one of the effective and safe treatment. In this patient, the generalised pustular disappeared after one week administration of 2,5 mg/kgbw/day cyclosporine and systemic corticosteroid was continued due to hypocortisol condition. Long term high dose corticosteroid side effect appeared such as moon face, hypertrichosis, striae atrophy, and osteoporosis. There were no maternal disturbance, but the baby girl born with low birth weight due to systemic corticosteroid exposure during pregnancy.

Keywords: *Generalized pustular psoriasis, Recurrant, Pregnancy*

Pendahuluan

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) atau dikenal juga dengan Psoriasis Von Zumbach adalah salah satu varian psoriasis pustulosa yang akut dan berat.¹ Psoriasis pustulosa generalisata dapat timbul pada semua usia, sering terjadi pada usia 15-30 tahun dan jarang terjadi pada usia dibawah 10 tahun.² Manifestasi klinis PPG ditandai dengan munculnya erupsi pustula steril, berukuran 2-3 mm, dengan distribusi generalisata yang terasa nyeri dan didahului dengan gejala sistemik berupa demam tinggi.^{1,2} Pada awalnya kelainan kulit berupa makula eritema dengan sejumlah pustula yang kemudian menyatu membentuk *lake of pus*. Erupsi timbul terutama pada badan, ekstremitas, bantalan kuku, telapak tangan, dan telapak kaki.¹ Diagnosis PPG dapat ditegakkan dengan anamnesis, gambaran klinis yang khas dan pemeriksaan histopatologi.³ PPG dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa seperti pada keadaan hipokalsemia, superinfeksi bakteri, sepsis, dan dehidrasi.¹

Etiologinya hingga saat ini belum diketahui dengan pasti, namun dikaitkan dengan predisposisi genetik.^{1,4} PPG diduga dipicu oleh infeksi, stres psikis, iritasi pengobatan topikal, dan penghentian mendadak terapi kortikosteroid sistemik.^{1,4-6} Selain itu, PPG dapat juga diinduksi oleh perubahan hormonal, seperti pada kehamilan.⁴ Kasus PPG pada kehamilan telah banyak dilaporkan.⁴ Beberapa kasus dilaporkan sebagai impetigo herpetiformis (IH).^{7,8} Gambaran klinis IH serupa dengan

PPG sehingga sering tumpang tindih dalam penegakan diagnosisnya.⁷ PPG dan IH dapat dibedakan dari anamnesis. PPG yang diinduksi oleh kehamilan, selalu memiliki riwayat penyakit psoriasis pustulosa sebelumnya diluar periode kehamilan dan biasanya memiliki riwayat keluarga dengan penyakit psoriasis.^{1,2} Hal ini berbeda dengan IH, yang hanya dipicu oleh adanya perubahan hormonal selama kehamilan, postpartum, masa *post menopause* ataupun penggunaan kontrasepsi hormonal. IH tidak timbul diluar periode kehamilan dan tidak ditemukan riwayat keluarga dengan penyakit psoriasis.^{1,8}

PPG yang diinduksi oleh kehamilan biasanya terjadi pada trimester ketiga kehamilan, namun dapat juga terjadi pada usia kehamilan lebih awal. Gambaran klinis berupa gejala sistemik dan lesi yang timbul sesuai dengan gambaran klinis PPG.¹ Penyakit ini pada kehamilan dapat menyebabkan abortus spontan, lahir mati dan kelahiran prematur, sehingga prioritas perhatian dalam pengelolaannya adalah pencegahan komplikasi maternal dan pemantauan keselamatan janin.^{1,8}

Berdasarkan data rawat inap Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK), Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, selama dua tahun terakhir, pada periode Januari 2013-Desember 2014 terdapat 4 kasus PPG yang diinduksi kehamilan dan 2 kasus IH. Berikut dilaporkan satu kasus psoriasis pustulosa generalisata pada seorang wanita G2P0A1 berusia 21 tahun.

Laporan Kasus

Seorang wanita, 21 tahun, suku Sunda, Islam, pendidikan terakhir SMA (tamat), ibu rumah tangga, dirawat dua kali di bagian IKKK RSHS di bulan September 2014 selama 14 hari dan November 2014 selama 30 hari. Pasien dirawat dengan keluhan utama timbulnya bercak kemerahan disertai beruntus-beruntus berisi cairan keruh yang telah ada sebelumnya pada lengan atas kanan dan kiri meluas ke perut, dada dan hampir seluruh tubuh yang terasa nyeri.

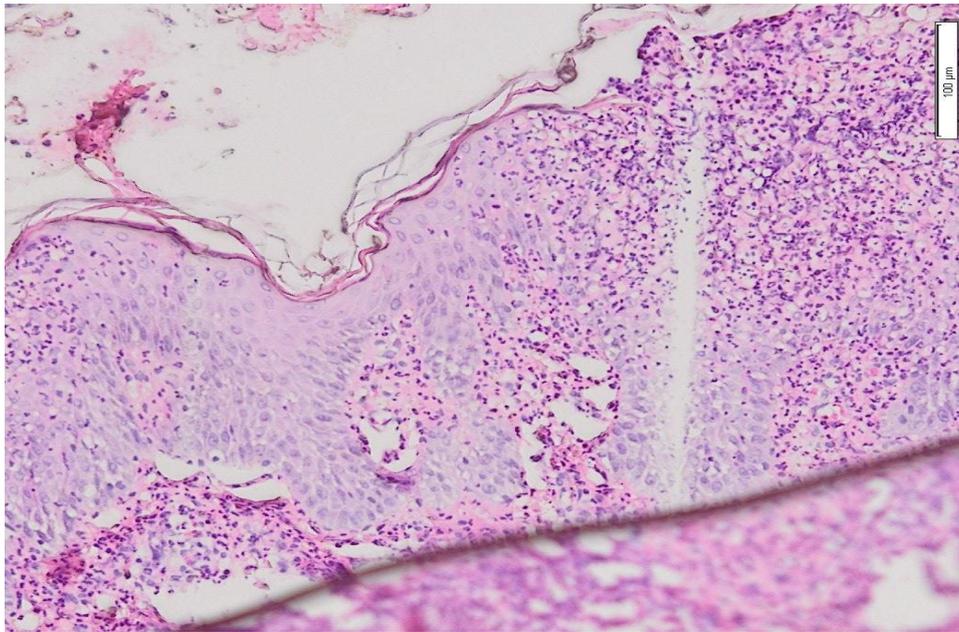
Pada perawatan pertama, sejak tujuh hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan kelainan kulit berupa bercak kemerahan disertai beruntus-beruntus berisi cairan keruh di lengan atas kanan yang kemudian menyatu membentuk kumpulan beruntus yang luas. Keluhan disertai demam dan nyeri pada bagian kulit yang mengalami kelainan sejak dua hari sebelum beruntus-beruntus muncul. Keluhan tidak disertai rasa gatal. Saat itu pasien sedang hamil kedua dengan usia kehamilan 26-27 minggu.

Pasien merasa cemas kehamilan saat ini akan mengalami keguguran seperti kehamilan pertamanya. Riwayat sering berketombe pada rambut diakui. Riwayat adanya keluhan bercak tebal menimbulkan, berlapis dengan dasar kulit kemerahan disertai sisik seperti mika yang hilang timbul di daerah siku, lutut, lengan ataupun bokong pernah dialami saat berusia 15 tahun. Riwayat keluarga dengan keluhan berupa beruntus-beruntus berisi cairan keruh di seluruh tubuh seperti yang dikeluhkan pasien diakui, yaitu nenek pasien. Sejak enam tahun terakhir pasien sudah tujuh kali di rawat inap dengan keluhan yang sama,

didiagnosis dengan psoriasis pustulosa generalisata berdasarkan hasil biopsi dan mendapatkan terapi metotreksat tablet 3x2,5 mg hingga 3x5 mg, selang 12 jam/minggu.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dan status gizi dalam batas normal. Status generalis pada ekstremitas atas dan bawah terdapat *Pitting nail* (+/+). Status dermatologikus didapatkan lesi dengan distribusi generalisata, pada hampir seluruh bagian tubuh kecuali kulit kepala berambut, kedua telapak tangan dan telapak kaki, multipel, sebagian konfluens, sebagian bentuk bulat, sebagian tidak teratur, ukuran terkecil 0,1x0,1x0,1 cm dan ukuran terbesar 6x5x0,2cm, batas tegas, sebagian besar menimbulkan, kering, berupa makula eritema, dengan pustula pada permukaannya, skuama kolaret, krusta pustulosa dan *lake of pus* (+) pada lengan atas kanan kiri. Pada payudara dan pinggang tampak lesi multipel, diskret, bentuk memanjang, ukuran terkecil 3x0,2x0,1 cm hingga ukuran terbesar 7x0,2x0,1cm, batas tegas, menimbulkan, kering, berupa *strie gravidarum*.

Hasil mikroskopis langsung dari pustula di lengan kanan atas dengan pewarnaan Gram ditemukan banyak sel polimorfonuklear (PMN) dan tidak ditemukan bakteri Gram negatif maupun Gram positif. Hasil urinalisis rutin didapatkan leukosit banyak, sel epitel banyak, bakteri (+), kristal (+). Pemeriksaan histopatologis didapatkan gambaran *psoriasiform* ringan pada epidermis, adanya eksosistosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari lapisan spinosum sampai lapisan korneum membentuk mikroabses *Kogoj* dan



Gambar 1. Tampak reaksi psoriasiformis ringan epidermis, ekosisosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari stratum spinosum membentuk *spongiosiformis pustule of kogoj* sampai lapisan stratum korneum membentuk mikroabses Monroe

Monroe, pada papila dermis tampak pelebaran pembuluh darah disertai sebaran masif sel radang PMN, sehingga disimpulkan sebagai PPG. Hasil pemeriksaan histopatologis dapat dilihat pada Gambar 1. Diagnosis kerja pada pasien ini adalah psoriasis pustulosa generalisata pada G2P0A1 26-28 minggu.

Pasien mendapatkan terapi topikal berupa kompres terbuka dengan larutan NaCl 0,9% 2x sehari pada lesi pustula dan krim hidrokortison 2,5% 2x/hari pada wajah. Penderita dikonsulkan ke bagian Ilmu Kedokteran Jiwa untuk mencari faktor pencetus, didapatkan adanya gangguan penyesuaian, mendapatkan terapi amitriptilin 1x12,5mg/hari per oral (PO).

Pengobatan yang diberikan deksametason dengan dosis 10 mg/hari IV (5mg-0-5mg) disertai pemberian ranitidin 2x50mg/hari IV (50mg-0-50mg). Perbaikan

klinis didapatkan berupa mulai mengeringnya lesi lama dan tidak timbul lesi baru, setelah hari ke-3 pemberian deksametason. Penderita diperkenankan pulang pada hari ke-13 perawatan, dengan pengobatan rawat jalan berupa metil prednisolon 32 mg/hari PO untuk tiga hari pertama, selanjutnya dosis diturunkan menjadi 16 mg/hari PO dan diberikan juga sulfat ferrosus tablet 300mg satu tablet/hari PO, kalsium laktat tablet 500mg satu tablet/hari PO.

Penderita kontrol ke RSHS setiap satu minggu sekali. Mulai hari ke-7 rawat jalan dosis metil prednisolon diturunkan menjadi 12mg/hari PO, namun pada hari ke-19 rawat jalan keluhan beruntus-beruntus muncul kembali, awalnya di lengan dan kemudian meluas hampir ke seluruh tubuh, sehingga pasien kembali dirawat inap.

Pada rawat inap ke-2, penderita juga mengeluhkan adanya keputihan yang banyak,

terasa gatal, berwarna putih seperti susu pecah dan tidak berbau menyengat yang dirasakan sejak 1 minggu SMRS. Penderita didiagnosis kerja sebagai psoriasis pustulosa generalisata + kandidiasis vulvovaginalis + G2P0A1 gravida 34-35 minggu. Penderita mendapatkan terapi topikal berupa kompres terbuka dengan NaCl 0,9% 2x/hari untuk lesi pustula, krim Decubal® 2x/hari untuk kulit yang kering dan terapi sistemik berupa deksametason 10 mg/hari IV (10-0-0 mg), ranitidin 2x50 mg IV serta flukonazol 150 mg tab PO (*single dose*). Penderita masih mengeluhkan adanya keputihan hingga hari ke-7 paska pemberian flukonazol, Penderita mendapatkan diagnosis kerja berupa bakterial vaginosis dan diberikan terapi metronidazol 2x500 mg/hari PO, selama tujuh hari. Hasil pemeriksaan kadar kortisol serum pagi 1,09 mg/dL, penderita didiagnosis sebagai hipokortisol ec. supresi adrenal eksogen. Lesi kulit baru masih timbul sehingga dosis deksametason dinaikan menjadi 2x10mg (15-0-5 mg)/hari IV.

Pada hari ke-20 perawatan penderita mengalami ketuban pecah dini, dan dilakukan terminasi kehamilan dengan sectio caesaria keesokan harinya atas indikasi gawat janin. Penderita melahirkan bayi perempuan, berat badan lahir 2005 gram, skor apgar 1 menit= 5, skor apgar 5 menit= 9. Penderita sempat mengalami kejang tonik klonik dua kali masing-masing selama 1 menit, satu jam setelah operasi di ruangan pemulihan dan 5 jam setelah operasi di bangsal rawat inap. Penderita kemudian dikonsultasikan ke bagian Neurologi, didiagnosis sebagai bangkitan parsial tidak spesifik dan diberikan terapi diazepam 5mg IV serta disarankan untuk melakukan CT Scan dan EEG.

Penderita mengalami perbaikan klinis setelah persalinan dan diperkenankan untuk pulang pada hari ke-30 perawatan setelah mendapatkan penurunan bertahap dosis deksametason, mulai 15mg/hari hingga 10 mg/hari. Saat penurunan dosis deksametason mulai dilakukan, lesi mulai muncul kembali dan didapatkan hasil pemeriksaan fisik



Gambar 2. (2a) Tampak striae atrofi dan (2b) *Moon face* dan hipertrikosis akibat efek samping penggunaan kortikosteroid jangka panjang



Gambar 3. (3a) Lesi kulit sebelum pengobatan. Tampak *lake of pus* ditunjukkan tanda panah. (3b) Perbaikan lesi setelah pengobatan, lesi menyembuh dengan makula hiperpigmentasi.

generalis berupa kepala: *moonface* (+), hipertrikosis(+), ekstremitas atas dan bawah: telangiectasi (+), dada: striae atrofi (+). Kemudian penderita mendapatkan dosis inisial siklosporin 50 mg, setelah didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium darah dan urin yang normal. Terapi saat pulang mendapatkan metil prednisolon 64 mg/hari PO yang diturunkan bertahap dan siklosporin kaplet 1x50mg/hari. Hingga pengamatan hari ke 14 rawat jalan, perbaikan klinis tidak optimal, masih ditemukan lesi kulit baru. Keluhan *moon face* dan striae atrofi makin menonjol dikeluhkan pasien.

Dosis siklosporin dinaikan menjadi 2x100 mg/hari PO dengan metil prednisolon diberikan dengan *tapering off*, penurunan sebesar 10-20 mg metil prednisolon per minggu. Pengamatan hari ke 25 rawat jalan, yaitu satu minggu setelah pemberian siklosporin dosis 2x100 mg/hari didapatkan perbaikan klinis berupa tidak timbulnya lesi kulit baru dan mengeringnya sebagian lesi. Metil prednisolon dihentikan setelah penurunan bertahap pada pengamatan hari ke-101.

Diskusi

Psoriasis pustulosa generalisata merupakan varian dari psoriasis pustulosa yang dapat terjadi akut,^{1,2} subakut, ataupun kronis.² PPG dapat timbul pada semua usia, namun paling sering terjadi pada usia 15-30 tahun.¹ PPG pada kasus ini terjadi pada seorang wanita berusia 21 tahun.

Sebagian besar pasien PPG, menderita psoriasis vulgaris sebelum manifestasi klinis PPG timbul.² Manifestasi klinis PPG dipicu oleh berbagai faktor seperti infeksi,¹ hipokalsemia yang disebabkan hipoparatiroidisme, penghentian mendadak kortikosteroid sistemik,^{2,4} kortikosteroid topikal poten yang diberikan secara oklusif, penghentian mendadak obat siklosporin^{1,2} dan iritasi terapi topikal, seperti *tar coal* dan *dithranol*.¹ Pasien sudah mengalami gejala PPG berulang sejak 6 tahun yang lalu, diawali dengan gejala psoriasis vulgaris berupa plak eritema di daerah predileksi yang berulang, dan kelainan kulit timbul biasanya karena dipicu oleh stres psikis dan infeksi.

Psoriasis pustulosa generalisata juga dapat diinduksi oleh kehamilan.^{1,2,4} Murase dkk, melaporkan 23% kasus psoriasis mengalami perburukan saat kehamilan dan 65% kasus mengalami perburukan saat periode *post partum*.⁹ Pada kedua penelitian ini, perburukan terjadi pada usia kehamilan trimester ketiga.^{9,10} Psoriasis yang timbul pada kehamilan juga dapat terjadi pada usia kehamilan lebih awal,^{1,2} pada periode nifas,^{1,2,11} dan penggunaan kontrasepsi hormonal.¹ Pada kasus ini, terjadi pada seorang ibu dengan G2P1A0 yang telah timbul gejala PPG sejak usia kehamilan 12-14 minggu dan berulang pada tiap trimester kehamilan hingga kelahiran dan masa nifas.

Psoriasis pustulosa pada kehamilan didefinisikan oleh beberapa peneliti sebagai impetigo herpetiformis (IH),^{2,4} namun sebagian peneliti lainnya membedakan kedua diagnosis ini.¹ IH didefinisikan pertama kali oleh Von Hebra pada tahun 1872 sebagai dermatosis pustulosa primer pada wanita hamil, sedangkan PPG pertama kali dideskripsikan oleh Von Zumbusch pada tahun 1910.⁴ Hingga saat ini masih banyak perdebatan diantara para peneliti dalam mendefinisikan IH dan psoriasis pustulosa dalam kehamilan.¹

Pasien dengan diagnosis IH tidak memiliki riwayat psoriasis sebelum kehamilan,^{1,12} terdapat kecenderungan mengalami gejala psoriasis pustulosa pada setiap kehamilan, tidak memiliki faktor pencetus lain,¹ tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita psoriasis dan akan mengalami resolusi yang cepat setelah

melahirkan.^{1,11,12} Kasus ini bukan IH karena pasien telah mengalami gejala PPG sejak usia 15 tahun, telah berulang sebanyak 4 kali di luar masa kehamilan, dan terus berlanjut setelah masa nifas. Pasien juga memiliki riwayat keluarga yang mendukung PPG yaitu nenek pasien juga memiliki kelainan kulit berulang dan kronis berupa pustula generalisata.

Perubahan hormonal dan imunitas selama kehamilan berperan penting dalam mencetuskan psoriasis.¹³ Kadar sitokin yang dihasilkan sel Th2 mengalami penurunan progresif selama kehamilan trimester dua dan tiga, yang akan menyebabkan peningkatan sel Th1. Sel Th1 akan memproduksi mediator proinflamasi seperti IL2, IFN- γ dan IL 12 yang menyebabkan kerusakan jaringan, antara lain pada epidermis dan dermis pasien psoriasis.¹⁴

Estrogen selama kehamilan juga menstimulasi produksi IL-2, IL-10, IFN- γ dan menghambat produksi TNF pada sel mononuklear di peredaran darah tepi. Progesteron pada kehamilan bersifat immunosupresif, yang akan menurunkan respon proliferasi sel T. Selama kehamilan terjadi perubahan rasio estrogen dan progesteron, yang akan mempengaruhi keadaan sistem imunitas selama kehamilan.⁹ Fluktuasi hormonal yang terjadi menyebabkan gangguan proliferasi keratinosit dan memicu inflamasi di epidermis dan dermis, namun mekanisme pastinya masih memerlukan penelitian lebih dalam.³ Boyd dkk menyatakan progesteron berperan langsung dalam proliferasi keratinosit.¹⁵ Murase dkk menyatakan adanya perbaikan klinis psoriasis

selama kehamilan yang disebabkan peningkatan kadar estrogen.⁹ Pada kehamilan ini, pasien mengalami rekurensi penyakit sebanyak 5 kali. Selain karena fluktuasi hormonal yang fisiologis terjadi, rekurensi pada pasien juga disebabkan faktor lain yaitu stres psikis dan adanya infeksi. Kehamilan saat ini merupakan kehamilan kedua bagi pasien, dengan riwayat abortus sebelumnya sehingga pasien sangat mengkhawatirkan kehamilannya. Selain itu infeksi pada genitalia interna yaitu kandidiasis vulvovaginalis dan bakterial vaginosis menjadi salah satu pemicu perburukan klinis PPG pada rawat inap kedua.

Manifestasi klinis PPG diawali dengan demam beberapa hari disertai mialgia dan mual¹⁰ sebelum erupsi kulit timbul, kemudian diikuti timbulnya secara mendadak erupsi pustula steril generalisata berukuran 2-3 cm.⁴ Dasar pustula berupa makula eritema yang kemudian menyatu, menandakan bertambah beratnya penyakit.¹ Lesi dapat menyebar terutama di badan, ekstremitas bagian fleksor dan dapat juga menyerang telapak tangan, telapak kaki, serta genitalia.²

Pustula yang timbul dapat menyatu dan membentuk kumpulan pus yang disebut *lake of pus*, kemudian akan mulai mengering dalam beberapa hari meninggalkan skuama kolaret atau krusta dan makula hiperpigmentasi.¹ Pustula baru dapat timbul saat makula eritema muncul dan didahului gejala prodormal berupa demam yang menonjol.² Gambaran klinis ini menimbulkan pola gejala yang khas pada PPG berupa demam dan erupsi pustula yang muncul bergantian.¹ Pada pasien ini didapatkan

manifestasi klinis khas PPG berupa keluhan prodormal yaitu demam dan nyeri pada lesi dua hari sebelum erupsi pustulosa generalisata timbul. Pustula dengan dasar kulit eritema awalnya timbul di lengan, badan dan meluas ke hampir seluruh tubuh, namun tidak terdapat pustula pada telapak tangan dan telapak kaki. Lesi pustula kemudian meluas membentuk *lake of pus*. Setelah terapi kompres terbuka dilakukan, pustula mengering dalam satu hingga dua hari meninggalkan skuama kolaret dan makula hiperpigmentasi. Lesi baru yang akan timbul selalu didahului dengan makula eritema disertai gejala demam dan nyeri.

Kelainan yang timbul pada PPG dapat juga menyerang kuku seperti *pitting nail*, *oil drop* dan *salmon patches*, hiperkeratosis subungual, onikolisis dan *splinter haemorrhages*.¹ *Pitting nail* dilaporkan sebagai kelainan kuku terbanyak yang terjadi pada psoriasis.¹⁶ Kelainan ini menandakan adanya keratinisasi abnormal pada kuku, dimulai dengan adanya fokus-fokus sel parakeratosis di matriks kuku yang kemudian menjalar ke lempeng kuku seiring dengan pertumbuhan kuku. Saat mencapai lempeng kuku superfisial, fokus sel parakeratosis akan mengalami deskuamasi dan terlepas, sehingga menunjukkan gambaran lekukan dangkal pada lempeng kuku.¹⁷ Pada pasien ini hanya ditemukan *pitting nail* sebagai kelainan kuku, yang telah ada sejak keluhan awal PPG timbul. Mukosa bukal dan lidah dapat mengalami kelainan, berupa *geographic tongue* dan *fissure tongue* yang menetap.² Pada pasien ini tidak pernah ditemukan adanya keterlibatan mukosa

dan lidah.

Pemeriksaan laboratorium PPG pada kehamilan biasanya akan ditemukan leukositosis dengan neutrofilia dan limfopenia, peningkatan laju endap darah, anemia defisiensi zat besi serta hipalbuminemia. Kelainan lain yang dapat ditemukan berupa hipoparatiroid, hipokalsemia dan penurunan kadar vitamin D.¹ Pada kasus ini didapatkan leukositosis dan hipalbuminemia ringan serta anemia. Pustula pada PPG bersifat steril, namun jika ditemukan bakteri maka diperkirakan adanya infeksi sekunder. Hasil pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Gram dari pus di lengan atas kanan pasien tidak didapatkan adanya bakteri, sehingga tidak ada infeksi sekunder dan tidak membutuhkan terapi antibiotik.

Gambaran histopatologis PPG didapatkan adanya akantolisis pada epidermis. Neutrofil kemudian berkumpul di stratum korneum hingga bagian atas stratum spinosum. Neutrofil yang berkumpul dalam rongga epidermis yang mengalami akantolisis, disebut *spongiform pustule of Kogoj* dan abses *Monroe*.¹⁸ Selain itu, dapat ditemukan parakeratosis, pemanjangan *rete ridges* serta infiltrat limfosit dan neutrofil pada dermis.^{1,2} Hasil pemeriksaan histopatologis pasien didapatkan gambaran psoriasiform ringan pada epidermis, adanya eksositosis sel radang PMN pada epidermis mulai dari lapisan spinosum membentuk *spongiform pustule of Kogoj* sampai lapisan korneum membentuk mikroabses *Monroe*, pada papila dermis tampak pelebaran pembuluh darah disertai sebaran masif sel

radang PMN. Gambaran ini sangat khas sesuai gambaran histopatologi PPG.

Diagnosis banding PPG adalah *subcorneal pustular dermatosis* (SCPD), merupakan suatu kelainan kulit yang berulang dan kronis ditandai dengan adanya lesi pustula kecil, kendur dan diskret dengan dasar kulit eritema. SCPD banyak terjadi pada usia tua.¹⁸ Lesi kulit terutama mengenai batang tubuh dan meluas ke hampir seluruh tubuh. Telapak tangan dan telapak kaki dapat terkena. Lesi dapat berbentuk anular, sirsinar atau *bizarre*. Lesi pustula akan pecah dalam beberapa hari lalu mengering dan meninggalkan skuama, krusta dan makula hiperpigmentasi. Gejala prodromal dan kelainan laboratorium rutin jarang ditemukan pada SCPD.^{1,18} Gambaran histopatologi SCPD akan ditemukan pustula subkorneum yang terisi leukosit PMN, dengan sedikit eosinofil dan jarang ditemukan adanya akantolisis. Infiltrat neutrofil dan eosinofil terdapat didalam dermis.¹⁹ Karakteristik SCPD tidak ditemukan pada pasien ini, sehingga diagnosis SCPD dapat disingkirkan.

Terapi pilihan pertama pada PPG dalam kehamilan meliputi siklosporin, kortikosteroid sistemik dan terapi topikal. Terapi topikal dapat berupa kortikosteroid topikal dan kalsipotrien topikal.¹³ Kortikosteroid topikal berperan sebagai vasokonstriksi dan antiinflamasi lokal serta mengurangi proliferasi epidermis, sehingga dapat diberikan untuk mengurangi eritema, skuama dan rasa gatal pada kasus PPG ringan dan sedang.^{1,20} Hidrokortison 1-2,5% dapat diberikan sebagai kortikosteroid potensi rendah yang merupakan pilihan kortikosteroid

topikal yang aman untuk pemakaian jangka panjang.²⁰ Pasien diberikan hidrokortison 2,5% sebagai terapi topikal, terutama pada lesi di wajah.

Kortikosteroid sistemik dapat langsung diberikan pada kasus PPG berat dalam kehamilan.¹³ Umumnya dibutuhkan dosis sebesar 15-30 mg/hari, namun terkadang dibutuhkan hingga 60-80 mg/hari. Dosis dapat diturunkan perlahan untuk mencegah eksaserbasi.¹ Pada pasien awalnya diberikan dosis deksametason 10 mg/hari yang setara dengan prednison 1 mg/kgbb (73 mg). Dosis deksametason kemudian dinaikan menjadi 20mg/hari, setelah tidak didapatkan perbaikan klinis. Peningkatan dosis tetap tidak memberikan hasil optimal, sehingga diduga adanya refrakter terhadap pengobatan kortikosteroid sistemik. Siklosporin mulai diberikan untuk mengurangi efek samping kortikosteroid pada pasien ini sebagai *sparing therapy*, dengan dosis 0,8 mg/kgbb/hari. Dosis kortikosteroid sistemik mulai diturunkan bertahap, namun hingga satu minggu terapi belum didapatkan perbaikan klinis.

Kortikosteroid disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) termasuk dalam obat kategori C bagi ibu hamil dan menyusui. Obat jenis ini telah dibuktikan tidak terdapat efek samping penggunaannya pada penelitian hewan, namun belum terbukti terhadap manusia.¹³ Dampak kortikosteroid sistemik pada janin hingga saat ini masih dalam perdebatan. Beberapa penelitian menyatakan adanya hubungan pemberian kortikosteroid sistemik selama kehamilan trimester pertama dengan kejadian bibir sumbing.^{21,22} Hal ini

masih menjadi perdebatan mengingat banyak faktor perancu seperti adanya obat lain yang dikonsumsi, penyakit komorbid yang diderita hingga paparan lingkungan dan faktor genetik.²¹ Kejadian malformasi *orofacial* tidak terbukti disebabkan pemberian kortikosteroid di trimester kedua dan ketiga. Risiko *orofacial cleft* meningkat dari 1 per 1000 kehamilan menjadi 3 dari 1000 kehamilan dari ibu yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik selama kehamilan.⁶ Penelitian retrospektif telah membuktikan adanya hubungan antara penggunaan kortikosteroid sistemik selama kehamilan dengan kejadian berat badan lahir rendah, *low gestational age* dan prematur.²² Dampak berupa berkurangnya berat badan, panjang badan dan lingkar kepala pada bayi-bayi prematur dari kehamilan terpapar kortikosteroid juga pernah dilaporkan.^{23,24} Pada kasus ini, pasien melahirkan anak perempuan cukup bulan dengan berat badan 2005 gram, yang termasuk dalam berat badan lahir rendah disertai gangguan pertumbuhan janin saat kehamilan. Diduga dampak ini merupakan efek samping dari pemberian kortikosteroid sistemik jangka panjang yang diterima pasien sejak usia kehamilan memasuki trimester kedua hingga persalinan. Tidak ditemukan malformasi pada bayi pasien.

Penggunaan kortikosteroid sistemik lebih dari 3-4 minggu akan meningkatkan risiko timbulnya efek samping lokal. Efek yang timbul dapat berupa atrofi, purpura, striae, hipopigmentasi, hiperpigmentasi dan erupsi akneiformis.²⁵ Pasien mengalami striae hipertrofi pada lengan, paha, dan perut. Selain efek pemberian kortikosteroid, pengaruh

hormonal pada kehamilan turut berperan menimbulkan stria gravidarum. Selain itu, pada payudara pasien juga terdapat stria atrofi yang merupakan efek samping pemberian kortikosteroid.

Efek samping lain dari pemberian kortikosteroid sistemik dapat berupa gangguan metabolik seperti meningkatnya nafsu makan, hiperglikemia, peningkatan lipolisis berupa dislipidemia dan gangguan menstruasi. Efek mineralokortikoid dapat timbul berupa hipertensi, gagal jantung kongestif, hipokalemia, peningkatan berat badan dengan manifestasi *moon face* dan *buffalo hump*. Osteoporosis dan hipokalsemia merupakan gangguan tulang yang dapat terjadi. Ulkus peptikum, katarak, psikosis, neuropati perifer dan timbulnya infeksi oportunistik juga merupakan efek samping yang sering timbul.²⁵ Gejala *moonface* ditemukan pada pasien pada hari ke-27 rawat inap kedua. Efek samping tersebut didapatkan setelah pasien mendapatkan terapi kortikosteroid lebih dari tiga bulan.

Efek samping dapat timbul pada pemberian kortikosteroid sistemik jangka panjang, antara lain insufisiensi kelenjar adrenal tipe eksogen sekunder.^{20,25} Penggunaan kortikosteroid sistemik lebih dari tiga minggu dengan dosis diatas kadar fisiologis menyebabkan supresi aksis HPA. Kortikosteroid *long-acting*, pemberian dosis terbagi dan pemberian dosis selain pagi hari akan lebih meningkatkan resiko terjadinya supresi aksis HPA.²⁵ Deteksi adanya supresi HPA aksis diketahui dengan adanya kadar kortisol serum pukul delapan pagi

<10 mg/dl.²⁰ Kadar kortisol fisiologis adalah 5-30 mg/dL, dapat meningkat hingga 60 mg/dl jika ada stres fisik.²⁵ Pada kasus ini ditemukan kadar kortisol serum pagi sebesar 1,09 mg/dl. Hal ini mengindikasikan adanya insufisiensi adrenal karena kortikosteroid eksogen. Pasien belum menunjukkan tanda-tanda klinis krisis adrenal seperti artralgia dan mialgia, gangguan mood, sakit kepala, lemah dan letargi ataupun tanda-tanda krisis berat seperti anoreksia, mual dan muntah, hipotensi postural, hipokalemia dan kehilangan sejumlah besar sodium.

Faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, ulkus peptikum dan infeksi sistemik perlu diidentifikasi sebelum memulai terapi karena dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping.²⁰ Hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium penunjang menunjukkan bahwa pasien tidak memiliki faktor-faktor risiko tersebut.

Dosis prednison 30-40 mg/hari dapat efektif untuk terapi PPG jika dikombinasikan dengan siklosporin A (CsA) yang dimulai dengan dosis rendah.¹³ Siklosporin digunakan pada kasus refrakter terhadap kortikosteroid dosis tinggi.²⁶ Dosis CsA 2-4 mg/kgbb/hari sebagai monoterapi yang diberikan selama masa laktasi masih aman pada dosis tertentu. CsA akan ditemukan pada ASI dengan kadar yang beragam. Kadar aman yang diterima bayi tidak lebih dari 0,1mg/kgbb/hari.²⁷ Perlu pemantauan kadar ureum dan kretinin bayi. Pemakaian jangka panjang CsA tidak disarankan pada ibu menyusui.²⁸

Mekanisme CsA belum diketahui dengan pasti, namun pada penyakit PPG

diduga efektif karena efeknya terhadap sel T. CsA pertama kali ditemukan oleh Borel dari laboratorium Sandoz di Basel, Switzerland pada tahun 1970. Siklosporin merupakan imunomodulator yang bekerja menghambat kalsineurin.²⁵ CsA akan membentuk suatu kompleks dengan *cyclophilin A* (CyPA), yang akan berikatan dengan kalsineurin yang merupakan *serine/threonine protease*.²⁰ Inhibisi kalsineurin akan menurunkan aktivitas faktor transkripsi *nuclear factor of activated T cells* (NFAT-1) yang berfungsi mengatur transkripsi gen sitokin terutama IL-2. IL-2 bertugas untuk mengaktivasi dan memproliferasi sel *T-helper* (CD4) dan sel T sitotoksik (CD8). Saat kadar IL-2 menurun maka jumlah CD4 dan CD8 pun berkurang di epidermis. Siklosporin juga memiliki efek langsung pada *antigen presenting cells* (sel langerhan), sel mast dan keratinosit. Selain itu CsA menghambat produksi IFN γ dan menurunkan produksi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM 1) sehingga bersifat sebagai antiinflamasi.²⁵

Pada kasus psoriasis sedang hingga berat, CsA menjadi pilihan terapi pertama jika sudah tidak bisa mentoleransi, memiliki kontraindikasi, dan gagal terhadap terapi sistemik lain. CsA sangat efektif diberikan pada kasus psoriasis eritroderma dan psoriasis pustula generalisata.²⁶ Idealnya, CsA diberikan 3-6 bulan hingga paling lama 12 bulan. Siklosporin tersedia dalam bentuk *original formula* (Sandimun[®]) atau formula mikroemulsi (Neoral[®]). Hasil penelitian dengan pemberian kapsul Neoral[®] pada pasien psoriasis, didapatkan 51% dan 79% pasien dengan dosis titrasi memberikan hasil

75% perbaikan setelah 8-16 minggu pengobatan.²⁶ Pasien ini mendapatkan kapsul Neoral[®] 0,8 mg/kgbb/hari setelah terdapat rekalsitrasi terhadap terapi kortikosteroid dosis tinggi. Neoral diberikan dengan kombinasi metil prednisolon yang diturunkan bertahap sebagai tatalaksana insufisiensi adrenal. Dosis Neoral dinaikan menjadi 2,5 mg/kgBB/hari yaitu 2x100 mg/hari PO setelah satu minggu pemberian dosis awal tidak ada perbaikan klinis.

Beberapa efek samping dapat terjadi pada pemberian CsA seperti disfungsi renal, hipertensi, sakit kepala, tremor, parestesia, hipestesia, mialgia, letargi, gangguan gastrointestinal seperti mual, ketidaknyamanan perut dan diare. Kelainan laboratorium yang dapat muncul antara lain hiperkalemia, hiperurisemia, hipomagnesemia dan hiperlipidemia. Gejala efek samping akan timbul setelah pemakaian dua bulan dan akan hilang setelah penghentian obat. Setelah pemakaian CsA selama 1 bulan, pasien tidak menunjukkan gejala efek samping ataupun kelainan pada hasil laboratorium.

Psoriasis pustulosa generalisata merupakan penyakit kulit yang berat yang melibatkan gejala sistemik, memiliki komplikasi yang mengancam jiwa seperti superinfeksi bakteri, sepsis, hipokalsemia dan dehidrasi.¹ PPG pada kehamilan dapat menjadi ancaman besar bagi keselamatan ibu dan janin. Ancaman terhadap janin dapat terjadi IUGR, berat badan lahir rendah, dan persalinan prematur. Sedangkan bagi ibu dapat mengalami preeklampsia, eklampsia, gagal ginjal atau gagal jantung. Komplikasi pada janin yang terjadi pada kasus ini berupa

IUGR dan berat badan lahir rendah. Komplikasi pada ibu tidak ditemukan, sehingga *prognosis quo ad vitam* adalah *ad bonam*. *Prognosis qua ad functionam* adalah *dubia ad malam* karena sudah terdapat fungsi kulit yang terganggu seperti stria atrofi. PPG dapat timbul kembali jika didapatkan faktor pemicu, sehingga *prognosis quo ad sanationam* adalah *dubia ad malam*.

Simpulan

Perubahan hormonal pada kehamilan dapat mencetuskan psoriasis pustulosa generalisata (PPG) dan siklosporin efektif serta aman sebagai terapi utama pada PPG dalam kehamilan, terutama pada kasus rekalsitran terhadap kortikosteroid.

Daftar Pustaka

- Gudjonsson, J.E., Elder, J.T. 2012. Psoriasis. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; h.197-31
- Griffiths, C.E., Barker, J.N. 2010. Psoriasis. Dalam: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. Rook's textbook of dermatology. Edisi ke-8. New York: Blackwell; h.20.1-60
- Ruiz, V., Manubens, E., Puig, L. 2014. Psoriasis in pregnancy: a review. *Actas Dermosifiliogr*; 105(8):734-43.
- Kerkhof, P.C.M., Schalkwijk, J. 2008. Psoriasis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-2. Edinburg: Mosby, h. 9.1-9.
- Ceovic, R., Lipozencic, J., Pasic, A., Kostavic, K. 2009. Psoriasis in pregnancy: a review of most important literature data. *Acta Dermato C*; 17 (3):193-97
- Bae, C.Y., Voorhees, A.S., Hsu, S., Korman, N.J., *et al.* 2011. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the medical board of national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*; 67:459-77
- Yan, F.B. 2008. Impetigo herpetiformis: a case report and review of literature. *Egypt Derm Onl*; 4(1): 1-5
- Lim, K.S., Tang, M.B.Y., Ng, P.P.L. 2005. Impetigo herpetiformis-a rare dermatosis of pregnancy associated with prenatal complications. *Ann Acad Med Singapore*; 34:565-8
- Murase, J., Chan, K.K., Garite, T.J., Cooper, D.M., Weinstein, G.D. 2005. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*; 141:601-6.
- Raychaudhuri, S.K., Mavarakis, E., Raychaudhuri, S.P. 2014. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun reviews*; 13:490-5.
- Heyman, W.R. 2005. Dermatoses of pregnancy update. *J Am Acad Dermatol*; 34:565-8.
- Henson, T.H., Tull, M., Bushore, D., Talanin, N.Y. 2000. Recurrent pustular rash in a pregnant woman. *Arch Dermatol*; 136:1055-60
- Robinson, A., Voorhees, A.S., Hsu, S., *et al.* 2012. Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*; 67:279-88.
- Bandoli, G., Johnson, D.L., Jones, K.L., Lopez, J., Salas, E., Mirrasoul, N., *et al.* 2010. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*; 163:334-9.
- Boyd, A., Morris, L. 1996. Philips Ch, Menter A. Psoriasis and pregnancy: Hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*; 35:169-72
- Kurtovic, N., Halilovic, E.K. 2013. Prevalence of nail abnormality in patients with psoriasis. *Our Dermatol Online*; 4 (3):272-274
- Jiaravuthisan, M.M., Sasseville, D., Vender, R.B., Murphy, F., Muhn, C.Y. 2007. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*; 57:1-27.

18. Trautinger, F., & Honigsman, H. 2012. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffer DA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; h.562-5.
19. Mobini, N., Tussaint, S., Kamino, H. 2005. Noninfectious erythematous, papular, and squamous disease. Dalam: Elder DE, Johnson B, Elentsas R, penyunting. Lever's histopathology of the skin. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, h.180-214.
20. Callen, J.P. 2012. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffer DA, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill
21. Pradat, P., Robert-Gnasia, E., Di Tanna, G.L., Rosano, A., Lisi, A. 2003. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth Defect Res A Clin Mol teratol; 67:968-70.
22. Wapner, R.J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D.J., Spong, C.Y., et al. 2007. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. N Engl J Med; 357:1190-8.
23. O'Shea, T.M., & Doyle, L.W. 2001. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. Semin Neonatol; 6:293-307
24. Rodri' guez-Pinilla, E., Prieto-Merino, D., Dequino, G., Meji' as, C., Fern' andez, P., Marti' nez-Fri' as, M.L. 2006. Grupo del ECEMC. Antenatal exposure to corticosteroids for fetal lung maturation and its repercussion on weight, length and head circumference in the newborn infant. Med Clin (Barc); 127:361-7.
25. Wolverson, S.W. 2013. Systemic Corticosteroids. Dalam: Wolverson SW, penyunting. Comprehensive dermatologic drug therapy. Edisi ke-3. Edinburg:Elseviers Inc, h.143-68
26. Bhutani, T., Lee, C.S., Koo, J.Y.M. 2013. Cyclosporine. Dalam: Wolverson SW, penyunting. Comprehensive dermatologic drug therapy. Edisi ke-3. Edinburg:Elseviers, h.199-211.
27. Nyberg, G., Haljamae, U., Frisenette-Fich, C., Wennegren, M., Kjellmer, I. 1998. Breast feeding during treatment with cyclosporine. Transplantation; 65:253-5
28. Moretti, M.E., Sgro, M., Johnson, D.W., Sauve, R.S., Woolgar, M.J., Taddio, A., et al. 2003. Cyclosporine excretion into breast milk. Transplantation, 75:2144-6