



# Acute Generalized Exanthematous Pustulosis dengan Disfungsi Organ

Robby Alfadli,<sup>1</sup> Sasa Khairunisa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokter Umum, <sup>2</sup>Dokter Spesialis Dermatologi Venereologi dan Estetika, RSUD Jagakarsa, Jakarta Selatan, Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) adalah reaksi erupsi kulit berat dipicu penggunaan obat terutama antibiotik. Kondisi ini ditandai oleh pustula non-folikuler kecil, steril, dengan dasar eritematosa yang timbul secara cepat. **Kasus:** Perempuan berusia 38 tahun dengan keluhan gatal dan merah pada kulit yang progresif, demam, dan lemas sejak 4 hari setelah mengonsumsi *cefixime* untuk luka pasca-operasi. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pustul-pustul non-folikuler dengan dasar plak eritema berukuran milier di seluruh tubuh kecuali wajah. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan leukositosis dan neutrofilia. Pasien diterapi dengan injeksi *dexamethasone* dan injeksi *ampicillin sulbactam*. Satu hari setelah pemberian antibiotik sistemik, reaksi kulit makin parah disertai penurunan tanda vital, sehingga pasien dipindahkan ke *intensive care unit* (ICU). Total skor EuroSCAR adalah 9, dikategorikan sebagai *definite* AGEP. Resolusi kulit terlihat 5 hari setelah terapi *corticosteroid*. **Diskusi:** Penggunaan antibiotik menjadi salah satu faktor pemicu AGEP. Pada pasien ini reaksi kulit muncul dalam 24-48 jam setelah pajanan obat. **Simpulan:** AGEP merupakan kondisi klinis yang jarang. Pengenalan dan penghentian obat penyebab sangat penting untuk keberhasilan terapi.

**Kata Kunci:** *Acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP, antibiotik, reaksi erupsi kulit berat.

## ABSTRACT

**Background:** *Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) is a severe cutaneous adverse reaction most commonly triggered by medications, particularly antibiotics. AGEP is characterized by the rapid onset of numerous small, sterile, non-follicular pustules on an erythematous base. **Case:** A 38 year-old female with a rapidly progressing rash, fever, and malaise after taking *cefixime* for surgical wound. Physical examination revealed diffuse, erythematous plaques with numerous small, non-follicular pustules distributed to almost the entire body except the face. Laboratory findings were leukocytosis and neutrophilia. Patient was treated with *dexamethasone* and *ampicillin sulbactam* injections. But skin reactions were severely worsened accompanied by a worsened vital signs, necessitating Intensive Care Unit (ICU) monitoring. The total EuroSCAR score is 9, categorized as *definite* AGEP. Skin resolution occurred after 5 days of *corticosteroid* therapy. **Discussion:** The use of antibiotics is one of the triggering factors for AGEP. In this case, skin reactions appeared within 24-48 hours after drug exposure. **Conclusion:** AGEP is a rare clinical condition. Identifying and discontinuing the causative drug is crucial for successful treatment. **Robby Alfadli, Sasa Khairunisa. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis with Organ Dysfunction.**

**Keywords:** *Acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP, antibiotic, severe cutaneous adverse reaction.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Pendahuluan

*Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) adalah salah satu bentuk erupsi kulit berat yang ditandai dengan perkembangan cepat dan luas dari pustula non-folikuler, dengan dasar eritematosa.<sup>1</sup> AGEP diperkirakan terjadi pada 1-5 kasus per 1 juta orang per tahun dengan usia rata-rata 56 tahun (*range* 4-91 tahun). Wanita 3 kali lebih sering daripada laki-laki.<sup>2</sup> Penelitian *individual case safety reports* (ICSR) tahun 2021 melaporkan di Asia terdapat 23% lebih kasus dari 2649 orang sampel penelitian.<sup>3</sup> Kasus AGEP di RSUD

Jagakarsa ini pertama kali dilaporkan selama periode tahun 2018- Desember 2022.

## Kasus

Ny. PAL, usia 38 tahun, datang ke IGD dengan keluhan gatal dan kemerahan di seluruh tubuh sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Pada tanggal 18 Desember 2022, tiga hari sebelumnya pasien selesai rawat inap atas indikasi pasca-operasi *sectio*. Saat pulang, pasien diberi terapi *cefixime* 2x200 mg. Setelah mengonsumsi obat selama 4 hari, muncul rasa gatal dan ruam kemerahan disertai lenting-

lenting kecil berisi nanah hampir di seluruh badan, tidak ada keterlibatan membran mukosa. Pasien mengatakan tidak pernah mengalami keluhan seperti ini sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik pasien tampak lemas, *compos mentis*, tekanan darah 105/78 mmHg, nadi 100x/m, suhu 38°C, napas 20x/menit, dan saturasi oksigen 98%. Pemeriksaan fisik umum dalam batas normal. Pada pemeriksaan dermatologis, leher, dada, perut, kedua ekstremitas atas, punggung, kedua paha dan lipatannya, terdapat ruam kulit pustulosis

**Alamat Korespondensi** email: [robbyalfadli@gmail.com](mailto:robbyalfadli@gmail.com)



berukuran milier dengan dasar eritema. Hasil pemeriksaan laboratorium ditemukan hemoglobin 11,2 g/dL, hematokrit 33%, leukosit 33.400/ $\mu$ L, trombosit 310.000/ $\mu$ L, dan segmen neutrofil 95%. Kesan leukositosis dan neutrofilia. Pada pemeriksaan radiologi toraks didapatkan kesan kardiomegali dan suspek gambaran pneumonia di lapangan paru kanan.

Pasien didiagnosis *acute generalized exanthematous pustulosis* dan dugaan kardiomiopati postpartum. Dari departemen dermatologi dianjurkan terapi *dexamethasone* 5-0-5 mg IV *tapering off*, *ranitidine* 2x50 mg IV, *cetirizine* tablet 1x10 mg, infus ringer laktat 500 mL/8 jam, dan terapi topikal *betamethasone* krim 0,1% dioleskan dua kali sehari, pagi setelah mandi dan malam sebelum tidur. Pasien juga dikonsulkan ke bagian Penyakit Dalam dan mendapat terapi *ampicillin sulbactam* 4x1,5 gr IV.

Setelah satu hari dirawat inap, pasien mengeluh sesak napas dan demam tinggi. Tekanan darah 86/46 mmHg, nadi 105x/menit, suhu 38°C, napas 27x/menit, dan saturasi oksigen 94%. Lesi kulit makin gatal dan terasa panas. Pasien diberi oksigen 3 liter per menit, *loading* cairan dan *norepinephrine*, dengan diagnosis kerja syok septik. Pasien dipindahkan ke ruangan ICU. Antibiotik diganti menjadi *meropenem* 3x1 gram IV. Tiga hari kemudian, kondisi pasien membaik, tanda vital stabil, dan muncul deskuamasi kulit. Setelah 5 hari rawat inap, pasien dipulangkan, selanjutnya kontrol ke poli kulit.

**Diskusi**

*Acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP) adalah salah satu reaksi kulit akut. Antibiotik merupakan salah satu penyebab tersering AGEP *onset* 24 jam sampai 48 jam.<sup>4</sup> Lebih dari 90% kasus disebabkan oleh obat-obatan, umumnya golongan antibiotik, anti-kejang, serta anti-hipertensi golongan  $\beta$ -blocker, penghambat kanal kalsium, anti-jamur, dan anti-malaria.<sup>2,5</sup> Antibiotik yang sering mencetuskan kasus AGEP adalah golongan *pristinamycin* dan *beta-lactam*.<sup>6</sup> *Beta-lactam* adalah golongan antibiotik yang dikelompokkan berdasarkan fitur struktural yang sama, yaitu cincin 3-karbon dan 1-nitrogen (cincin *beta-lactam*) yang sangat reaktif. Adapun golongan antibiotik *beta-lactam* adalah *penicillin* (*ampicillin*), *inhibitor*

*beta-lactamase* (*sulbactam*), *cephalosporin* (*cefixime*), *carbapenem*, dan *monobactam*.<sup>7</sup>

AGEP umumnya timbul dalam waktu singkat, sekitar 24 sampai 48 jam setelah konsumsi

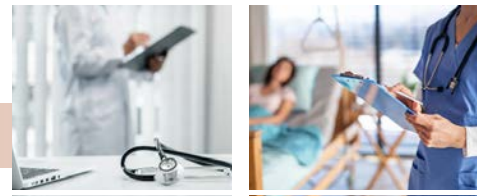


**Gambar.** Pustul eritema di punggung dan perut.

**Tabel.** Skoring diagnostik AGEP menurut studi EuroSCAR.<sup>8,9</sup>

Gambaran Klinis AGEP	Tidak	Ada	Tipikal
<b>Exanthema</b>			
Pustul	0	1	2
Eritema	0	1	2
Pola distribusi	0	1	2
Deskuamasi pasca-pustular	0	1	
<b>Perkembangan penyakit</b>			
Keterlibatan mukosa	0	2	
<i>Onset</i> akut ( $\leq 10$ hari)	2	0	
Resolusi ( $\leq 15$ hari)	4	0	
Demam ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )	0	1	
PMN ( $\geq 7000/\text{mm}^3$ )	0	1	
<b>Histologi</b>			
Penyakit lain	0	10	
Tidak representatif/tidak ada gambaran histologik	0	0	
Eksositosis PMN	0	1	
Pustul subkorneal dan/atau intraepidermal non spongiform atau pustul NOS dengan edema papila atau pustul subkorneal dan/atau intraepidermal spongiform atau pustul NOS tanpa edema papilla (NOS: tidak dispesifikasikan)	0	2	
Pustul spongiform subkorneal dan/atau pustul intraepidermal	0	3	
<b>Interpretasi</b>			
$\leq 0$ Bukan AGEP			
1-4 <i>Possible</i> AGEP			
5-7 <i>Probable</i> AGEP			
8-12 <i>Definite</i> AGEP			

Keterangan: PMN: *Polymorphonuclear*; AGEP: *Acute generalized exanthematous pustulosis*.



obat pemicu.<sup>4,10</sup> Pada fase penyembuhan akan muncul deskuamasi putih. Pada kurang dari 20% kasus, AGEP dapat melibatkan membran mukosa, tersering adalah di mulut.<sup>11</sup> Manifestasi klinis AGEP ditandai dengan demam ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ ), neutrofilia ( $> 70\%$ ), leukositosis ( $> 10.000/\text{mL}$ ), dan peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP).<sup>12,13</sup> Sistem skoring terstandar yang sudah ditetapkan sebagai alat diagnosis AGEP, dikembangkan oleh kelompok studi EuroSCAR (*RegiSCAR Project*). Skoring ini berdasarkan pada manifestasi klinis, perjalanan penyakit, hasil laboratorium, dan histopatologi.<sup>8,9</sup>

Pada kasus ini, gejala kulit muncul 96 jam setelah terpapar *cefixime*, berupa lesi kulit eritematosa pustular melibatkan leher, dada, perut, kedua ekstremitas atas, punggung, kedua paha, dan lipatnya. Pasien demam  $38^{\circ}\text{C}$  dengan leukositosis ( $33.400/\text{uL}$ ) dan neutrofilia (95%). Total skor EuroSCAR pasien ini adalah 9. Pasien diberi *ampicillin sulbactam* IV untuk terapi infeksi sekunder. Namun, dalam 24 jam lesi kulit bertambah berat

disertai demam  $38^{\circ}\text{C}$  dan penurunan tanda-tanda vital (tekanan darah  $86/46$  mmHg, nadi  $105 \times / \text{menit}$ , napas  $27 \times / \text{menit}$ , saturasi oksigen 94%). Total skor EuroSCAR menjadi 8. Berdasarkan perjalanan penyakit, obat yang dicurigai sebagai penyebab reaksi kulit adalah antibiotik *cefixime* dan *ampicillin sulbactam* yang masih satu golongan *beta-lactam*. Hal ini didukung dengan skor menurut studi EuroSCAR dengan hasil masing-masing agen penyebab termasuk kategori *definite* AGEP.<sup>9</sup> Pasien mengalami perbaikan setelah penghentian antibiotik dan pengobatan *corticosteroid*.

Diagnosis banding AGEP paling utama adalah pustular psoriasis (PP), bedanya AGEP dicetuskan oleh obat-obatan dan *onset*-nya akut, sedangkan PP tidak dicetuskan oleh obat-obatan dengan *onset* lebih lambat.<sup>9,13</sup>

Saat ini tidak ada tata laksana khusus untuk AGEP. Tindakan paling penting adalah menghentikan obat yang dicurigai menjadi penyebab serta terapi suportif. AGEP

merupakan *self-limiting disease*, mortalitasnya kurang dari 5%;<sup>14</sup> namun dapat berkembang memberat dan mengancam jiwa jika terlambat ditangani, sehingga membutuhkan perawatan ICU, seperti kasus ini.<sup>15,16</sup>

Pada kasus ringan cukup gunakan *corticosteroid* topikal; pada kasus berat dapat dipertimbangkan pemberian *corticosteroid* sistemik. Pada penelitian Dawn, *et al*, di Singapura (2020), *corticosteroid* sistemik mengurangi lama perawatan pasien AGEP di rumah sakit, namun mortalitasnya tidak berbeda signifikan dari angka terapi topikal.<sup>17</sup>

## Simpulan

*Acute generalized exanthematous pustulosis* merupakan kondisi klinis yang jarang. Penghentian obat penyebab sangat efektif untuk keberhasilan terapi. Pada kasus berat, keterlibatan sistemik dapat membutuhkan perawatan ICU, dukungan *vasopressor* dan *steroid*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gomez MTB, Garcia CM, Yebra CM, Cobo MIZ, Alvarez MEC, Estella JS. First case report of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) caused by gadolinium confirmed by patch testing. *Contact Dermatitis*. 2018;78(2):166–8 DOI: 10.1111/cod.12878.
- Vallejo-Yague E, Martinez De la Torre A, Mohamad OS, Sabu S, Burden AM. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *Journal Clin Med*. 2022;11(2):2–13 DOI: 10.3390/jcm11020397.
- Martinez De la Torre A, van Weenen E, Kraus M, Weiler S, Feuerriegel S, Burden AM. A network analysis of drug combinations associated with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Med*. 2021;10(19):2–11. DOI: 10.3390/jcm10194486.
- Mohaghegh F, Jelvan M, Rajabi P. A case of prolonged generalized exanthematous pustulosis caused by hydroxychloroquine-Literature review. *Clin Case Rep*. 2018;6(12):2391–5. DOI:10.1002/ccr3.1811.
- Hadavand MA, Kaffenberger B, Cartron AM, Trinidad JCL. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):632–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.024.
- Stadler PA, Oschmann A, Kerl-French K, Maul JT, Opiel EM, Meier Schiesser B, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Clinical characteristics, pathogenesis, and management. *Dermatology* 2023;239:328–33. DOI: 10.1159/000529218.
- Sulaiman H, Roberts JA, Abdul-Aziz MH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Farm Hosp*. 2022;46(3):182–90. PMID: 36183212.
- De Groot AC. Results of patch testing in AGEP: A literature review. *Contact dermatitis*. 2022;87(2):119–41. DOI: 10.1111/cod.14075.
- Santos MI, Sousa M, Cerqueira P, Ambrosio I, Ramos MM. A case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone. *Cureus* 2023;15(3):e36281. DOI: 10.7759/cureus.36281.
- Kumar V, Kalaiselvan V, Kumar AP, Saurabh A, Thota P, Sidhu S, et al. Cefixime associated acute generalized exanthematous pustulosis: Rare cases in India. *Indian J Pharmacol*. 2018;50(4):204–7. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_673\_17.
- Parisi R, Shah H, Navarini AA, Muehleisen B, Ziv M, Shear NH, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:557–75. DOI: 10.1007/s40257-023-00779-3.
- Andrew C, Desai S, Alloo A, Dewan AK, Bakhtiar M, Cruz-Diaz C, et al. Clinical characteristics, disease course, and outcomes of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in the US. *JAMA Dermatol*. 2022;158(2):176–83. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.5390.
- Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1004. DOI: 10.3390/medicina57101004.



14. Cravero K, Chakrala T, Shychuk A. Multisystem organ failure secondary to acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) with atypical presentation resembling septic shock. *BMJ Case Rep.* 2022;15(3):e247040. DOI: 10.1136/bcr-2021-247040.
15. Syed T, Abdullah AS, Mubasher M, Yousaf Z, Mohamed M, Alweis R. Acute generalized exanthematous pustulosis with multiple organ failure. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(1):47–53. DOI: 10.1159/000511369.
16. Coleman I, Ruiz G, Brahmbhatt S, Ackerman L. Acute generalized exanthematous pustulosis and Stevens-Johnson syndrome overlap due to hydroxychloroquine: A case report. *J Med Case Rep.* 2020;14:210. DOI: 10.1186/s13256-020-02504-8.
17. Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, Pang SM, Oh CC, Lee HY. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): Epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic medical center. *JAAD Int.* 2021;3:1–6. DOI: 10.1016/j.jdin.2020.12.004.