



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial : Trias epidemiologis : Pendekatan memahami orkestra sistem imunologi kulit

Uji klinis sampo formulasi khusus pada pasien ketombe dan dermatitis seboroik ringan pada skalp

Tingkat pengetahuan dan sikap pekerja binatu terhadap dermatitis kontak

Korelasi antara kadar superoksida dismutase dengan malondialdehid pada jaringan keratosis seboroik

Psoriasis vulgaris berat diterapi mikofenolat mofetil: tantangan dalam pengobatan

Terapi dapson pada pemfigoid bulosa

Modern wound dressing pada ulkus trofik pasien kusta tipe lepromatosa

Peningkatan enzim transaminase pada kusta

Korelasi gambaran histopatologi, teknik biopsi dan manifestasi klinis vaskulitis leukositoklastik kutan

Peran mikrobiom pada infeksi menular seksual

Melasma dalam sudut pandang genetik

MDVI	Vol. 46	No. 3	Hal : 116 - 166	Jakarta Juli 2019	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------------	----------------------	----------------

PSORIASIS VULGARIS BERAT DITERAPI MIKOFENOLAT MOFETIL: TANTANGAN DALAM PENGOBATAN

Hari Darmawan, Nopriyati

*Bagian/Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang*

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit kulit eritropapuloskuamosa kronik residif, ditandai lesi kulit khas plak eritematosa batas tegas ditutup skuama putih keperakan. Diagnosis psoriasis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan histopatologik. Psoriasis vulgaris berat diterapi mikofenolat mofetil (MMF) belum pernah dan baru pertama kali di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pengalaman klinis, efikasi serta keamanan terapi MMF terbatas.

Perempuan, 40 tahun, keluhan timbul bintil dan bercak merah meninggi ditutup sisik putih tebal pada hampir seluruh tubuh sejak 8 pekan lalu disertai gatal. Pada status dermatologikus tampak papul-plak eritem, multipel, lentikuler-plakat disertai skuama di regio fasialis, trunkus, ekstremitas anterior et posterior dextra et sinistra. Tanda Auspitz dan fenomena tetesan lilin positif. Biopsi histopatologik mendukung diagnosis psoriasis vulgaris. Skor psoriasis area and severity index (PASI) 20,4 dengan body surface area (BSA) 50%. Pasien diterapi MMF dan steroid topikal selama 12 pekan dan menunjukkan perbaikan PASI 75%, namun dirawat inap kembali dengan drug induced liver injury (DILI).

Pilihan MMF karena saat ini metotreksat sulit didapat dan pasien alergi terhadap siklosporin. Perlu penelitian lebih banyak untuk menilai efikasi dan efek samping MMF dalam tatalaksana psoriasis vulgaris.

Kata kunci: psoriasis vulgaris berat, mikofenolat mofetil, drug induced liver injury

SEVERE PSORIASIS VULGARIS TREATED WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL: A TREATMENT CHALLENGE

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic recurrent eritropapulosquamous skin disease, characterized by typical skin lesions which is a well-demarcated, raised, red plaques and covered with silvery scales. Diagnosis of psoriasis is established through anamnesis, physical examination, and histopathology. Severe psoriasis vulgaris treated with mycophenolate mofetil (MMF) has never been and for the first time at Moh. Hoesin Hospital Palembang. In addition, the clinical experience of efficacy and safety of MMF therapy is limited. It takes the right knowledge so the patient can obtain optimal management.

A woman, 40 years old, complaints of erythematous papules-plaques covered with thick white scales on almost the entire since 8 weeks ago with itching. Dermatological examination shows of erythematous papules-plaques, multiple, with scales in the facialis, truncus, extremitas anterior et posterior dextra et sinistra. Auspitz sign and Kaarsvlek phenomenon were positive. Histopathological biopsy supports the diagnosis of psoriasis vulgaris. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score 20,4 with Body Surface Area (BSA) 50%. The patient was treated with MMF and topical steroid for 12 weeks and showed PASI improvement of 75% but was readmitted with drug induced liver injury (DILI).

Selection of MMF because methotrexate difficult to obtain and patient allergic to cyclosporine. More research need to assess the efficacy and side effects of MMF in the treatment of psoriasis vulgaris.

Keywords: severe psoriasis vulgaris, mycophenolate mofetil, drug induced liver injury

Korespondensi:

Jl. Jend. Sudirman KM 3,5 Palembang

Telp&fax: 0711-314172

Email: dr.haridarmawan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit eritropapuloskuamosa kronik residif dengan berbagai gambaran klinis, ditandai dengan lesi kulit khas plak eritematosa berbatas tegas ditutup skuama putih keperakan. Angka kejadian psoriasis tertinggi di Eropa, namun rendah di Afrika dan Amerika. Angka kejadian psoriasis juga rendah di Asia, sebesar 0,4% dengan rasio sama antara laki-laki dan perempuan.¹ Berdasarkan data rekam medik Bagian/Departemen Dermatologi dan Venereologi (DV) Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin (RSUPMH) Palembang, jumlah pasien psoriasis rawat inap pada tahun 2014 hingga 2016 sebanyak 19 pasien (8 pasien psoriasis vulgaris, 5 pasien psoriasis pustular, 2 pasien psoriasis gutata, 2 pasien psoriasis artritis, dan 2 pasien psoriasis eritroderma).²

Keberhasilan terapi diukur dengan skor *psoriasis area and severity index* (PASI). Perbaikan PASI 75% ditetapkan *food and drug administration* (FDA) Amerika Serikat sebagai standar keberhasilan untuk perbandingan terapi terhadap plasebo atau terhadap terapi lain.^{3,4} Terapi sistemik diberikan pada psoriasis vulgaris berat dengan *body surface area* (BSA) >30%, psoriasis pustular generalisata, psoriasis eritrodermik, psoriasis artritis berat, serta psoriasis yang sulit disembuhkan dengan terapi topikal dan fototerapi.^{1,4,5} Saat ini terdapat berbagai jenis terapi sistemik dengan indikasi, efikasi, dosis, dan efek samping berbeda. Penggunaan terapi sistemik harus mengutamakan keamanan pasien karena efek samping dapat timbul terutama pada penggunaan jangka panjang.^{4,6}

Pada laporan kasus ini dilaporkan perempuan usia 40 tahun dengan psoriasis vulgaris derajat berat. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinis dan histopatologik. Pasien diterapi dengan mikofenolat mofetil (MMF). Pemilihan terapi sistemik dipilih karena pasien menderita psoriasis vulgaris berat dengan BSA >30%. MMF dipilih karena saat ini sediaan metotreksat sulit didapat dan pasien alergi terhadap siklosporin.

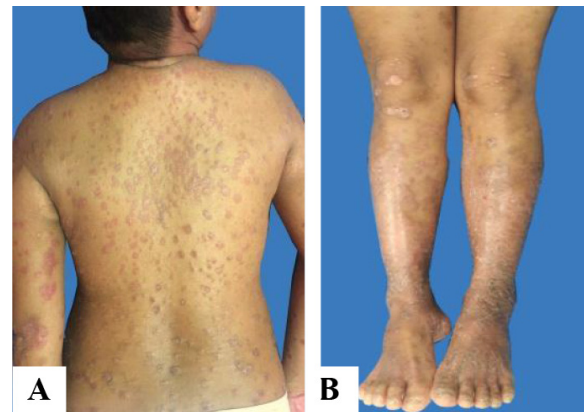
Kasus ini dilaporkan karena merupakan kasus psoriasis vulgaris berat pertama yang diterapi MMF di RSMH Palembang. Selain itu, laporan pengalaman klinis efikasi serta keamanan terapi MMF terbatas, maka diharapkan laporan kasus ini dapat menambah pengetahuan mengenai pengobatan psoriasis vulgaris.

KASUS

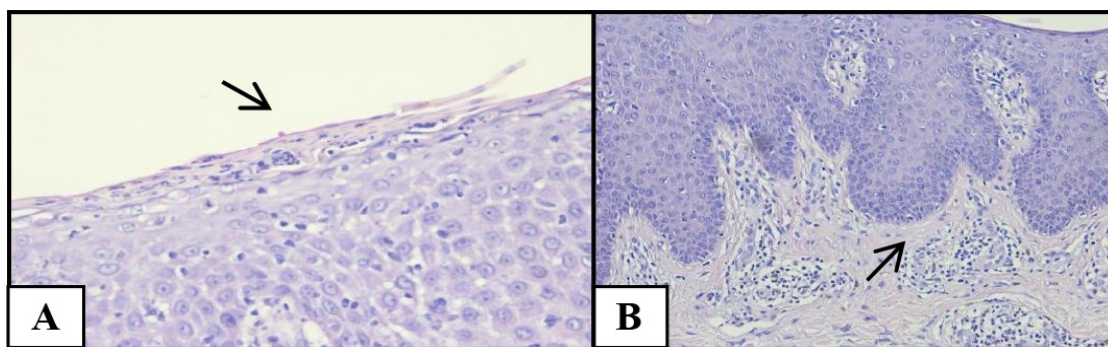
Seorang perempuan berusia 40 tahun datang ke Poli Alergo-Imunologi Departemen Dermatologi dan Venereologi (DV) RSUP MH Palembang tanggal 1 Desember 2016 dengan keluhan timbul bintil dan bercak merah meninggi ditutup sisik putih tebal pada hampir seluruh tubuh disertai gatal, sekitar 8 pekan sebelum datang ke Rumah Sakit. Pasien pernah dirawat pada tahun 2014 dengan diagnosis eritroderma akibat perluasan psoriasis vulgaris dan mendapat terapi metotreksat oral selama satu tahun.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, kesan gizi cukup, dan tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening regional. Status dermatologikus pada regio fasialis, trunkus, ekstremitas anterior dan posterior, dekstra dan sinistra, terdapat papul-plak eritematosa, multipel, berukuran lentikuler-plakat yang ditutup skuama psoriasiform (Gambar 1) disertai pruritus.

Tanda Auspitz dan fenomena tetesan lilin (*kaarsvlek*) positif. Gambaran histopatologis menunjukkan hiperplasia *psoriasiform*, abses Munro, parakeratosis, hipogranulosis dan proliferasi pembuluh darah dermis yang mendukung diagnosis psoriasis vulgaris (Gambar 2). Skor *psoriasis area and severity index* (PASI) 20,4 dengan *body surface area* (BSA) 50%. Pada pemeriksaan laboratorium, didapatkan penurunan hemoglobin (11,0 g/dL / N = 13,0-15,0 g/dL); peningkatan leukosit (15,100/mm³ / N = 4,000-11,000/mm³); dan penurunan albumin (3,0 g/dL / N = 3,5-4,5 g/dL). Pembekuan darah, fungsi hepar, ginjal, dan elektrolit dalam batas normal.



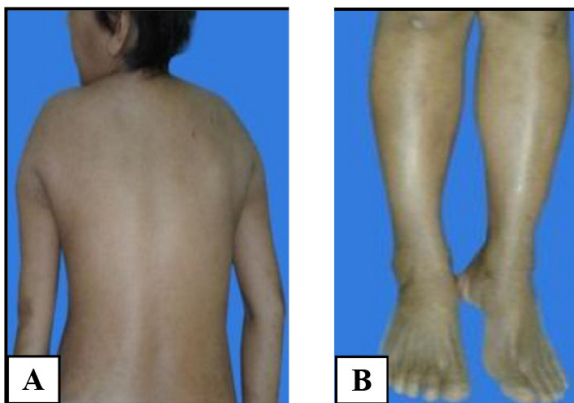
Gambar 1 A-B. Lesi sebelum mulai pengobatan dengan skor PASI 20,4 dan BSA 50%.



Gambar 2. (A) Abses Munro, parakeratosis, dan hipogranulosis; (B) Proliferasi pembuluh darah di dermis.

Penalaksanaan untuk pasien yaitu rawat inap, diet tinggi kalori dan tinggi protein, infus RL 20 tetes/menit, tablet cetirizin 1x 10 mg per hari, kompres dengan NaCl 0,9% kemudian dioles krim urea 10% dan desoksimeson 0,25% tiap 12 jam. Metotreksat adalah pengobatan pertama yang direncanakan, namun karena obat ini sulit didapat maka siklosporin dijadikan pilihan berikutnya. Pasien mengalami angioedema setelah 1 jam mengkonsumsi siklosporin. Keluhan bengkak pada kedua kelopak mata disertai rasa tertusuk. Tanda-tanda vital dalam keadaan stabil, ditemukan edema pada palpebra superior bilateral dan pada auskultasi tidak ditemukan *wheezing*. Sebagai pengganti siklosporin pasien diberikan mikofenolat mofetil (MMF) 2 gram/hari. Pasien dirawat selama 14 hari kemudian kontrol setiap pekan ke poli Alergo-Imunologi Departemen Dermatologi dan Venereologi (DV) RSUPMH Palembang. Setelah terjadi perbaikan klinis dosis MMF diturunkan bertahap pada pekan ke-4 menjadi 1 gram/hari (skor PASI 10,2 dan BSA 22%) dan 500 mg/hari pada pekan ke-9 (skor PASI 8,2 dan BSA 8%). Selama kontrol pasien rutin diperiksa darah lengkap dan kimia darah, terutama untuk mengetahui gambaran hematologis, fungsi hati dan ginjal.

Pada pekan ke-12, pasien kontrol dengan keluhan mual dan tidak ada nafsu makan. Tanda vital dalam batas normal. Skor PASI 2,4 dan BSA 2% (Gambar 3). Tampak sklera mata kanan dan kiri ikterik. Tidak ada hepatomegali dan splenomegali. Pemeriksaan darah menunjukkan peningkatan SGOT, SGPT, gamma GT, dan bilirubin. Imunoserologik HBsAg, anti-HAV IgM, dan anti-HCV non-reaktif. USG abdomen tidak menunjukkan obstruksi. Pasien dirawat kembali dengan diagnosis *drug induced liver injury* (DILI). Kemudian terapi MMF dihentikan.



Gambar 3 A-B. Pengamatan pekan ke-12 skor dengan PASI 2,4 dan BSA 2%.

PEMBAHASAN

Penalaksanaan psoriasis vulgaris bertujuan mengontrol penyakit, namun tidak menyembuhkan. Pilihan pengobatan psoriasis disesuaikan dengan BSA, bila lesi luas meliputi >30% BSA (berat), pasien mendapat terapi kombinasi topikal,

fototerapi, modifikasi Goeckerman, dan sistemik. Pengobatan sistemik berperan penting pada psoriasis derajat sedang hingga berat, saat rekuren dan penyakit aktif.¹ Pengobatan sistemik harus dipertimbangkan saat pengobatan lain tidak menghasilkan perbaikan klinis.^{1,7} Pilihan terapi sistemik yaitu metotreksat, asitretin, dan berbagai bahan biologik sebagai lini pertama, sedangkan ester asam fumarat, siklosporin A, hidroksiurea, 6-thioguanin, MMF, dan sulfasalazin sebagai lini kedua.¹ Pada kasus ini pasien diterapi MMF oral dan krim desoksimeson 0,25%. MMF dipilih karena sediaan metotreksat sulit didapat dan pasien alergi terhadap siklosporin.

MMF bersifat immunosupresif karena mampu menghambat kerja limfosit yang merupakan bagian dari sistem imun adaptif. Sel dalam tubuh yang bereplikasi harus mensintesis nukleotida purin (adenin dan guanin) untuk memproduksi DNA dan RNA selama pembelahan dan replikasi sel.⁸ Nukleotida purin dapat terbentuk melalui 2 jalur yaitu jalur *de novo* dan *salvage*. Limfosit bergantung penuh pada jalur *de novo*. Zat aktif MMF yaitu asam mikofenolat, terikat non-kompetitif dan menghambat *inosine monophosphatase dehydrogenase* (IMPDH), yang merupakan enzim kunci dalam jalur *de novo*. Selain itu, afinitas MMF lebih kuat pada isoform IMPDH yang diekspresikan dalam limfosit aktif. Dengan menghambat selektif jalur *de novo* dalam limfosit aktif, MMF mampu menargetkan limfosit penyebab penyakit dengan pengaruh minimal pada sistem organ dan tipe sel lain. MMF menekan pembentukan limfosit T sitotoksik dan kejadian imunopatogenetik akibat mediasi limfosit T.^{8,9} Selain menghambat biosintesis purin, penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa MMF dapat mengurangi rekrutmen dan transpor sel radang menuju area inflamasi dengan mengubah ekspresi dan proses molekul adhesi sel permukaan terutama VCAM-1, E-selektin, dan P-selektin. Sel dendritik yang merupakan salah satu sel pemroses antigen, turut ditekan oleh MMF. MMF menghambat produksi antibodi oleh limfosit sel B yang teraktivasi. MMF juga mampu menghambat beberapa fungsi fibroblas terutama pada fibrosis jaringan.¹⁰

MMF merupakan bentuk *pro-drug* asam mikofenolat yaitu *inhibitor inosin 5' monophosphate dehydrogenase*. Asam mikofenolat mendepleksi guanosin limfosit T dan B, serta menghambat proliferasi, menekan respons imun dan pembentukan antibodi pada patogenesis penyakit psoriasis vulgaris.¹ Pada penelitian prospektif *open-label clinical trial* di Kanada terhadap 23 pasien dengan dosis 2-3 gram/hari menunjukkan perbaikan skor PASI 24% pada pekan ke-6 dan 47% pada pekan ke-12.¹¹ Hal ini sejalan dengan laporan serial kasus di Iran tampak pengurangan skor PASI 62,5-90% setelah diterapi MMF selama 12 pekan.¹² Pada kasus ini pasien mendapat terapi MMF sebesar 2 gram/hari. Skor PASI pada awal pengobatan adalah 20,4 dengan BSA 50%. Penurunan dosis dilakukan saat pekan ke-4 menjadi 1 gram/hari (skor PASI 10,2 dan BSA 22%). Dosis MMF kembali turun menjadi 500 mg/hari pada pekan ke-9 dengan skor PASI 8,2 dan BSA 8%. Selama kontrol diperiksa darah lengkap dan kimia darah, terutama untuk mengetahui gambaran hematologis, fungsi hati, dan ginjal.

Penggunaan MMF harus disertai pengawasan ketat mengenai pengaruh obat terhadap pasien. Kontraindikasi dan efek samping MMF harus diperhatikan sebelum memulai terapi. Kontraindikasi absolut meliputi kehamilan dan alergi terhadap obat. Kontraindikasi relatif meliputi kondisi menyusui, ulkus peptikum, penyakit ginjal, penyakit hati, penyakit kardiopulmoner, dan obat yang mengganggu sirkulasi enterohepatik misalnya kolestiramin dan beberapa obat antibakteri.¹³ Pada pasien ini tidak terdapat kontraindikasi absolut maupun relatif untuk penggunaan MMF.

Umumnya MMF dosis terapeutik dapat ditoleransi dengan baik. Dibandingkan dengan immunosupresan lain yaitu metotreksat, azatioprin, dan siklosporin, MMF relatif tidak menimbulkan toksisitas pada hepar dan ginjal.¹⁴ Penelitian Akhyani dkk. (2010) membandingkan efikasi dan keamanan metotreksat dibandingkan dengan MMF terhadap 38 pasien psoriasis, didapat kenaikan ezim hati pada 5 pasien yang mendapat metotreksat dan 1 pasien yang mendapat MMF.¹⁵ Efek samping MMF paling umum (36-40%) adalah gangguan gastrointestinal (mual-muntah, diare, kram perut, konstipasi, dan anoreksia), serta saluran kemih (urgensi, frekuensi, disuria, dan hematuria). Efek samping lain berupa gejala neurologik (sakit kepala, tinitus, dan insomnia), gejala kulit (erupsi eksantema dan jerawat), kardiorespiratori (*dyspnea*, batuk, sakit dada, jantung berdebar, dan hipertensi) serta metabolik (hiperkolesterolemia, hiperglikemia, hipofosfat, dan hipo/hiperkalemia).^{14,15} Pada pekan ke-12 kontrol, pasien mengeluh mual dan tidak nafsu makan. Pemeriksaan fisis menunjukkan sklera ikterik pada sklera mata bilateral dan tidak didapatkan pembesaran hepar dan lien. Pada pemeriksaan darah didapatkan peningkatan SGOT, SGPT, gamma-GT, bilirubin total, direk, dan indirek. Hasil konsul ke bagian Penyakit Dalam disarankan untuk rawat bersama dan dilakukan pemeriksaan imunoserologik hepatitis dan USG abdomen. Hasil dalam batas normal sehingga menyingkirkan diagnosis banding ikterik akibat virus hepatitis dan obstruksi kantung empedu. Diagnosis DILI ditegakkan oleh bagian Penyakit Dalam. Terapi MMF dihentikan dan mendapat tablet kurkuma tiap 8 jam sebagai hepatoprotektor. Pasien dirawat selama 8 hari dan menunjukkan perbaikan klinis. Kadar SGOT, SGPT, gamma-GT, bilirubin total, direk, dan indirek kembali dalam batas normal. Perlu pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui penyebab DILI yang dialami.

SIMPULAN

Satu kasus psoriasis vulgaris derajat berat telah dilaporkan. Pasien diterapi sistemik MMF dan krim steroid topikal. Lesi membaik setelah 14 hari perawatan di rumah sakit. Selama pasien kontrol, lesi mengalami perbaikan dan dosis MMF turun bertahap. Dilakukan *monitoring* berkala untuk melihat gambaran hematologis, fungsi hati, dan ginjal. Setelah

pengobatan selama 12 pekan pasien mengalami perbaikan klinis, namun ditemukan komplikasi DILI. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai efikasi dan efek samping jangka panjang MMF dalam tata laksana psoriasis vulgaris.

DAFTAR PUSTAKA

- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edisi ke-8. New York: Mc Graw Hill Companies Inc; 2012. h.197-231.
- Buku Register Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang 2014-2016.
- Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, Schaver JV, penyunting. Dermatology. Edisi ke-3. Madrid: Mosby; 2012.h. 135-56.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, dkk. Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV. 2015;29:2277-94.
- Kanwar AJ, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: what is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics? Indian J Dermatol Venereol. 2010;76:622-30.
- Thaha MA. Terapi biologik pada pasien psoriasis. JKB. 2008;24(3):135-41.
- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis new insights into pathogenesis and treatment. Deutsches Ärzteblatt Int. 2009;106:11-9.
- Schadt CR, Zwerner JP. Mycophenolate mofetil and mycophenolic acid. Dalam: Wolverton S, penyunting. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Edisi ke-3. New York: Elsevier Company;2013.h.190-7.
- McAdam AJ, Milner DA, Sharpe AH. Diseases of the Immune System. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, penyunting. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. h.186-99.
- Page SJ, Tait CP. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. Australasian J Dermatol.2015;56:1-7.
- Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J, Ho V. Mycophenolate mofetil for psoriasis: a two-center, prospective open label clinical trial. J Cutan Med and Sur. 2003;193-7.
- Akhyani M, Toosi S, Robati RM. Treatment of chronic plaque type psoriasis with systemic mycophenolate mofetil. Acta Med Iran. 2006;44:383-5.
- Schadt CR, Zwerner JP. Mycophenolate mofetil and mycophenolic acid. Dalam: Wolverton S, penyunting. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Edisi ke-3. New York: Elsevier Company; 2013.h. 190-7.
- Mydiarski, PR. Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspective. Skin Ther Let. 2015;20:1-8.
- Akhyani M, Davatchi CC, Hermami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. JEADV. 2010;24:1447-51.