

REAKSI REVERSAL PADA MORBUS HANSEN TIPE BORDERLINE TUBERKULOID: TINJAUAN HISTOPATOLOGI

Fatimah Fitriani^{1*}, Budi Eko Prasetyorini¹, Nathania Amelinda¹, Putri Oktriana¹, Achmad Satya Negara¹, Triasari Oktavriana¹, Ambar Mudigdo²

¹Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr.Moewardi, Surakarta

²Bagian/KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

*) Corresponding author

Fatimah Fitriani*,

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr.Moewardi, Surakarta

fatimahfitrianiidv@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Morbus Hansen (MH) merupakan infeksi kronik akibat *Mycobacterium leprae* yang mengenai terutama kulit dan saraf. Reaksi reversal ditandai dengan bercak eritematosa keunguan, bercak lama menjadi lebih tampak serta muncul bercak baru. Risiko *silent* neuropati dapat terjadi pada reaksi reversal sehingga diperlukan deteksi kerusakan saraf dini. Pemeriksaan histopatologi sebagai salah satu metode pemeriksaan yang diperlukan untuk mendukung diagnosis dan tipe MH secara tepat.

Tujuan: Penulisan makalah ini bertujuan untuk melaporkan satu kasus reaksi reversal pada MH tipe borderline tuberkuloid berdasarkan tinjauan histopatologi

Kasus: Seorang wanita, berusia 55 tahun mengeluhkan bercak kemerahan yang mati rasa pada regio fasialis, trunkus anterior et posterior, ekstremitas inferior. Pasien memeriksakan ke dokter spesialis kulit dan mendapat terapi *multi drug therapy* (MDT) pausibasiler (PB) selama 3 bulan. Bercak kemudian menjadi lebih tampak dan bertambah disertai pengelupasan kulit, lecet, pembengkakan kedua tungkai. Pemeriksaan basil tahan asam (BTA) tidak didapatkan BTA. Pemeriksaan histopatologi pada lapisan epidermis tampak ortokeratosis tipe lamelar, atrofi epidermis dan pendataran rete ridge. Pada dermis tampak edema, granuloma dengan batas tidak tegas, histiosit epiteloid dan sel raksasa berinti banyak tipe langhans, tidak ada "gren zone". Pada pengecatan FF tidak didapatkan BTA.

Diskusi: Reaksi pada MH dapat terjadi sebelum, saat dan setelah pengobatan MDT ditandai dengan peningkatan inflamasi dan peninggian pada lesi sebelumnya. Keterlambatan dalam diagnosis dan tatalaksana pada MH dengan reaksi dapat menyebabkan kerusakan saraf yang berimplikasi pada disabilitas dan deformitas yang mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Kata kunci : morbus hansen, borderline tuberculoid, reaksi reversal

PENDAHULUAN

Morbus hansen (MH) merupakan penyakit infeksi bersifat kronik akibat *Mycobacterium leprae* yang melibatkan organ kulit dan saraf. Morbus hansen menjadi masalah kesehatan yang serius di sejumlah negara dengan angka mortalitas yang rendah namun dapat menyebabkan cacat fisik permanen, disabilitas dan stigma yang buruk pada masyarakat.¹ Klasifikasi MH berdasarkan jumlah lesi kulit dibedakan menjadi pausibasiler (PB) dengan lesi kulit berjumlah 1-5 dan multibasiler (MB) dengan jumlah lesi kulit lebih dari 5.² Berdasarkan derajat dan jenis imunitas MH dibedakan menjadi bentuk lepromatous (sebagian besar terdapat respon limfosit sel T *helper* (Th) 2) dan tuberkuloid yang sebagian besar akibat respon Th1.¹

Inflamasi lesi pada MH yang diawali dengan proses imunologis disebut sebagai reaksi dan dapat mengenai sekitar 40% pasien MH. Manifestasi klinis yang terjadi dapat sangat dramatis dan menyebabkan pasien harus rawat inap di rumah sakit.³ Jopling mengklasifikasikan reaksi MH menjadi reaksi tipe 1 atau reaksi reversal dan reaksi tipe 2 atau *eritema nodosum leprosum* (ENL). Reaksi dapat mengenai saraf perifer sehingga inflamasi pada organ yang terkena menyebabkan kondisi gawat darurat yaitu berupa

kerusakan saraf berat yang berkembang cepat, dengan hilangnya sensasi, paralisis dan deformitas. Tidak terdapat pemeriksaan klinis atau laboratorium yang dapat memprediksi secara akurat pada sebagian besar pasien yang terjadi reaksi MH.⁴

Douglas dkk menyebutkan insidensi reaksi MH banyak terjadi pada 3 bulan pertama pada saat terapi, hal ini berhubungan dengan efektivitas *multi drug therapy* (MDT) untuk menghancurkan *M. leprae* akibat pelepasan antigen. Reaksi reversal terjadi pada MH bentuk non-polar dan khususnya terjadi pada pasien dengan spektrum klinis tipe BT, BB dan BL, meskipun dapat juga terjadi pada sedikit pasien dengan tipe LL. Douglas melaporkan dalam studinya bahwa MH tipe *borderline tuberculoid* (BT), *Mid-borderline* (BB) dan *borderline lepromatous* (BL) dapat berkembang menjadi reaksi tipe 1 kecuali pada pasien BL yang berkembang menjadi reaksi tipe 1, campuran dan tipe 2. Insidensi reaksi MH yang terjadi pada spektrum klinis PB khususnya BT yaitu sekitar 35,1%, sedangkan pada MH MB khususnya tipe *lepromatous leprosy* (LL) reaksi dapat terjadi sekitar 26,1%.⁵ Mekanisme reaksi MH terjadi reaksi *upgrading* atau berhubungan dengan peningkatan *cell mediated immunity* (CMI), reaksi *downgrading* atau terkait dengan penurunan cepat CMI.⁶ Reaksi reversal ini hasil dari

aktivasi kekebalan sel bermanifestasi secara klinis dengan terjadinya peradangan kulit dan saraf.⁷ Gambaran histopatologi pada reaksi reversal kadang tidak spesifik dan tidak berhubungan dengan derajat keparahan temuan klinis. Pada reaksi reversal dapat terjadi edema dermis, peningkatan jumlah limfosit pada dermis, peningkatan granuloma, dan peningkatan jumlah *multinucleated giant cell* atau sel *Langhans giant*.⁸

Pada makalah ini melaporkan satu kasus MH tipe BT dengan reaksi reversal pada seorang perempuan berumur 55 tahun. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk meningkatkan kemampuan dalam menegakkan dan mendukung diagnosis reaksi reversal pada MH tipe BT berdasarkan tinjauan histopatologis.

KASUS

Pasien Ny. MS, usia 55 tahun, bekerja sebagai petani, datang ke Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan keluhan muncul bercak kemerahan yang mati rasa pada seluruh tubuh. Dari hasil anamnesis dari riwayat penyakit sekarang, sejak satu tahun yang lalu pasien mengeluh bercak kemerahan di jari tangan dan kaki yang mati rasa lalu pasien berobat di Puskesmas namun tidak terdapat perbaikan. Sepuluh bulan kemudian bercak merah

bertambah sehingga pasien memeriksakan ke dokter spesialis kulit dan didiagnosis sebagai MH tipe PB, kemudian pasien mendapat terapi *multidrug therapy* (MDT) pausibasiler (PB). Satu bulan sebelum periksa rumah sakit bercak merah menjadi lebih tampak disertai pengelupasan kulit yang semakin meluas hingga lengan bawah dan kedua tungkai bawah. Pasien mengoleskan minyak tradisional pada kulit namun kulit menjadi tambah mengelupas, lecet dan basah. Satu hari sebelum periksa rumah sakit karena keluhan dirasakan semakin memberat pasien dibawa ke RS untuk dilakukan penanganan lanjutan.

Riwayat Penyakit Dahulu tidak terdapat keluhan serupa, diabetes melitus dan hipertensi disangkal, riwayat atopi disangkal, alergi obat disangkal. Riwayat penyakit keluarga seperti keluhan serupa disangkal, tidak terdapat riwayat alergi obat. Riwayat penyakit sosial yaitu tetangga pasien terkena MH dan sedang dalam pengobatan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, kompos mentis dan tanda vital yaitu tekanan darah 170/100 mmHg, nadi 100x/menit, pernafasan 18x/menit, suhu tubuh 36,5⁰C. Berat badan pasien 50 kg, tinggi badan 155 cm (Indeks Masa Tubuh : 22,2 yaitu normal) dan skala nyeri 1. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening, terdapat

pembengkakan pada kedua tungkai. Pada pemeriksaan dermatovenereologi regio ekstremitas superior tampak plak eritem multipel dengan fisura, erosi sebagian tertutup krusta dan skuama di atasnya. Pada regio fasialis, trunkus anterior et posterior,

ekstremitas inferior tampak plak eritem, berbentuk diskoid, berbatas tegas, multipel diskret dengan skuama di atasnya (Gambar 1). Pemeriksaan Basil tahan asam (BTA) pada cuping telinga tidak ditemukan BTA.



Gambar 1. **Gambaran klinis pasien.** (A-H) Pada pemeriksaan dermatovenereologi regio ekstremitas superior et inferior tampak plak eritem multipel dengan fisura, erosi sebagian tertutup krusta dan skuama di atasnya. Pada regio fasialis, trunkus anterior et posterior, ekstremitas inferior tampak plak eritem, berbentuk diskoid, berbatas tegas, multipel diskret dengan skuama di atasnya

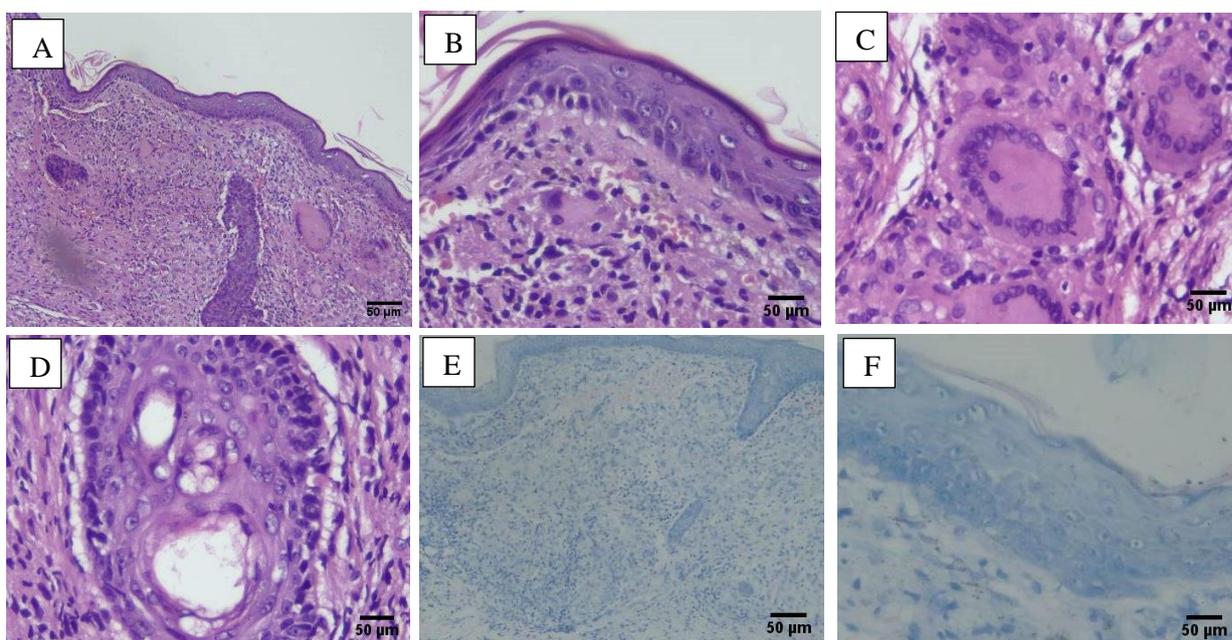
Pemeriksaan sensorik lesi di punggung didapatkan sensasi nyeri, tajam/tumpul, sentuhan sulit dinilai. Pemeriksaan pembesaran saraf tidak didapatkan pembesaran nervus auricularis magnus, nervus ulnaris, nervus peroneus comunis, nervus tibialis posterior.

Pemeriksaan sensoris sulit dinilai karena pasien kesakitan. Pemeriksaan motorik didapatkan nervus ulnaris, nervus medianus, nervus radialis, dan nervus peroneus comunis tidak terdapat kelainan.

Jaringan kulit diambil dengan cara biopsi kulit teknik plong, menggunakan alat

biopsi plong No.04 dan jaringan diambil secara tegak lurus hingga ke dalam subkutis pada daerah kulit dada, kemudian jaringan direndam di dalam larutan formalin *buffer*. Pada sediaan makroskopis jaringan berukuran 0,4x0,4x0,4 cm berwarna putih kecoklatan, sebagian kekuningan. Pada sediaan mikroskopis dengan menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE) tampak pada epidermis didapatkan ortokeratosis tipe lamelar, atrofi epidermis dan pendataran rete ridge, didapatkan eksositis limfosit sedikit. Pada dermis didapatkan edema dermis disertai

granuloma dengan batas tidak tegas. Pada perivaskular dan periadnexal dari dermis atas sampai subkutis terdiri dari limfosit, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe langhans (Gambar 2). Tidak didapatkan area “*gren zone*”. Gambaran histopatologi berupa edema dermis, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe langhans sesuai dengan reaksi reversal pada Morbus Hansen tipe BT. Pengecatan *fite faraco* (FF) didapatkan hasil negatif (-), tidak didapatkan basil tahan asam.



Gambar 2. Gambaran histopatologi. (A-F) Sediaan mikroskopis dengan pewarnaan HE tampak pada epidermis didapatkan ortokeratosis tipe lamellar, atrofi epidermis dan pendataran rete ridge, eksositis limfosit sedikit. Pada dermis didapatkan edema dermis, granuloma dengan batas tidak tegas. Pada perivaskular dan periadnexal dari dermis atas sampai subkutis terdiri dari limfosit sedikit, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe langhans. Tidak didapatkan area “*gren zone*”. Kesimpulan gambaran histopatologi berupa edema dermis, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe langhans sesuai dengan reaksi reversal pada Morbus Hansen tipe BT. Pada pengecatan FF menunjukkan tidak terdapat BTA.

Pada pemeriksaan laboratorium pada tanggal 22 Juni 2017 didapatkan nilai hemoglobin (Hb) 10,2 g/dl (↓), hematokrit 32,2% (↓), leukosit 4,37 ribu/ul (↓), trombosit 199 ribu/ul, eritrosit 3,50 juta/ul (↓), limfosit 10,1 %, monosit 2,1%, *serum glutamic oxaloacetic Transaminase* (SGOT) 57 U/L, *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) 51 U/L. gula darah sewaktu (GDS) 110 mg/dl, *blood urea nitrogen* (BUN) 10 mg/dl, kreatinin 0,66 mg/dl, albumin 3,61 g/dl.

PEMBAHASAN

Reaksi reversal merupakan perkembangan inflamasi akut dari lesi kulit atau saraf, maupun keduanya. Reaksi MH dapat terjadi sebelum, dalam pengobatan dan setelah pengobatan MDT. Douglas dkk menyebutkan insidensi reaksi MH banyak terjadi pada 3 bulan pertama terapi, hal ini berhubungan dengan efektivitas MDT untuk mendestruksi dari *M. leprae* terutama pada bentuk MB, dengan banyaknya pelepasan antigen akibat inisiasi terapi.¹⁰ Reaksi reversal dapat terjadi pada MH dengan spektrum klinis tipe BT, BB dan BL, namun tipe BL umumnya terjadi reaksi ENL.⁵ Pada pasien ini termasuk dalam MH tipe BT yang mengalami reaksi reversal, reaksi terjadi pada saat pasien 1 bulan mengkonsumsi MDT.

Karakteristik klinis reaksi reversal yaitu bercak eritematosa keunguan, terjadi peningkatan inflamasi dan edem pada lesi sebelumnya atau lesi lama menjadi lebih tampak serta muncul lesi baru.^{4,11} Makula hipopigmentasi menjadi berwarna merah keunguan hingga terjadi ulserasi, edem ekstremitas dan wajah dapat muncul dan menjadi kunci dari reaksi reversal. Penebalan dan inflamasi saraf perifer menyebabkan pasien nyeri, perburukan neuropati perifer berupa gangguan sensorik, motorik dan otonom. Pasien dapat mengalami sensasi terbakar, nyeri pada ekstremitas atau pada wajah, penurunan sensitivitas dan kekuatan otot.⁹ Kerusakan saraf pada wajah dapat menyebabkan paralisis wajah, termasuk tidak mampu menutup kelopak mata (lagofthalmus). Kerusakan saraf pada kaki dapat menyebabkan *foot drop*, sehingga terjadi disabilitas permanen pada kemudian hari.¹⁴ Pasien pada kasus ini muncul bercak merah yang dari lesi sebelumnya, pengelupasan kulit, mati rasa hingga lengan bawah dan kedua tungkai bawah dan pembengkakan pada kedua tungkai. Gangguan saraf motorik berupa paralisis wajah, lagofthalmus, *foot drop* maupun disabilitas tidak terjadi pada pasien ini.

Reaksi reversal termasuk dalam reaksi hipersensitivitas tipe lambat dan berhubungan dengan imunitas seluler

melalui mekanisme sel Th1 terhadap antigen *M. leprae*. Proses penghancuran *M. leprae* melalui aktivasi makrofag dapat menyebabkan inflamasi dan terjadi kerusakan saraf permanen sehingga menyebabkan gangguan fungsi indera dan motorik.⁹ Jose melaporkan bahwa selain peran Th1 juga terdapat peran interleukin (IL)-1 β , *tumor necrosis factor* (TNF), IL-2, *interferon* (IFN)- γ dalam reaksi reversal. Tingginya jumlah TNF- α , reseptor IL-2 dan perlekatan molekul juga menambah inflamasi lokal. Peningkatan ekspresi TNF- α pada saraf perifer dan kulit pasien telah diobservasi pada reaksi reversal. Hal ini memperkuat bahwa reaksi reversal dapat dimediasi melalui limfosit Th1, dan reaksi sel yang mengekspresikan sitokin pro inflamasi interferon-gamma (IFN- γ), interleukin 12 (IL-12), dan radikal bebas.⁹

Gambaran histopatologi reaksi reversal pada MH tipe BT dapat terjadi edem dermis, peningkatan jumlah limfosit pada dermis, peningkatan granuloma epiteloid, dan peningkatan jumlah *multinucleated giant cell*, sel *giant Langhans* atau yang disebut sebagai sel raksasa berinti banyak tipe *langhans*.^{8,14} Studi melaporkan bahwa edem dermis dan sel raksasa tipe *langhans* sebagai gambaran yang khas untuk reversal.^{6,10} Sarita melaporkan bahwa granuloma epiteloid difus dengan sel raksasa berinti banyak tipe

langhans yang terjadi pada MH tipe BT berasal dari pasien dengan MH tipe TT yang mengalami *upgrading* atau dari spektrum yang lebih rendah.⁷

Pasien dengan MH tipe BT umumnya mengandung sedikit basil *M. leprae* atau kadang tidak terdapat BTA.^{12,13,14} Pasien pada kasus ini berdasarkan gambaran histopatologis menunjukkan ortokeratosis tipe lamellar, atrofi epidermis, pendataran rete ridge. Pada dermis didapatkan edema dermis, granuloma dengan batas tidak tegas, tidak didapatkan “*gren zone*”, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe *langhans* atau *multinucleated giant cell* atau sel *Langhans giant* serta pada pengecatan FF tidak didapatkan basil tahan asam. Gambaran edema dermis, granuloma epiteloid dan sel raksasa berinti banyak tipe *langhans* pada pasien ini sesuai dengan reaksi reversal pada MH tipe BT. Pasien disarankan untuk tetap meneruskan pengobatan MDT secara rutin, memantau terjadinya reaksi serta memantau perkembangan agar tidak terjadi kecacatan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus reaksi reversal pada MH tipe BT pada seorang pasien wanita berusia 55 tahun.

Berdasarkan anamnesis didapatkan bercak kemerahan yang mati rasa di regio fasialis, trunkus anterior et posterior, ekstremitas inferior. Pemeriksaan fisik pada regio ekstremitas superior et inferior tampak plak eritem multipel dengan fisura, erosi sebagian tertutup krusta dan skuama di atasnya. Pada regio fasialis, trunkus anterior et posterior, ekstremitas inferior tampak plak eritem, berbentuk diskoid, berbatas tegas, multipel diskret dengan skuama di atasnya. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE pada lapisan epidermis didapatkan ortokeratosis tipe lamelar, pendataran rete ridge, eksositosis limfosit. Pada lapisan dermis didapatkan edema dermis, granuloma dengan batas tidak tegas, histiosit epiteloid dan banyak sel raksasa berinti banyak tipe langhans, pada pengecatan FF tidak didapatkan BTA yang menunjukkan gambaran reaksi reversal pada MH tipe BT.

DAFTAR PUSTAKA

- Marcia RS, Maria CR. Mycobacterial Infections. Dalam : Callen JP, Cerroni L, Heyman WR, Mancini AJ, et al. Bologna Dermatology. Elsevier. 2012, Edisi ke-3. Cina : Elsevier; 2012. h. 1221-41
- Casandra C, Marshman G. Leprosy: A Review On Elimination, Reducing The Disease Burden And Future Research. *Lepr Rev.* 2015. 86(4): 307-15.
- Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. *Front Immunol.* 2020. 567(11);1-15
- Sardana K dan Khurana A. Leprosy stigma & the relevance of emergent therapeutic options. *Indian J Med Res.* 2020.151(1); 1-5.
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Leprosy. Eighth report. 2012
- Douglas EA, Gabriela PF, Mariana VC, Sergio A, Carolina RC, Rafaela RG, Adeilson Viera Isabela MBG. Number of leprosy reactions during treatment: clinical correlations and laboratory diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016. 49(6):741-745
- Sarita S, Muhammed K, Najeeba R, Rajan GN. A study on histological features of lepra reactions in patients attending the Dermatology Department of the Government Medical College, Calicut, Kerala, India. 2013. *Lepr Rev.* 2013. 84(1):51-64.
- Walker SL, Lockwood DN. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev.* 2008.79(4): 372–386
- Prasannan R, George M, Binitha M, Lekha T. Clinical and histopathological study of lepra reactions from a tertiary care center in South India, *International Journal of Research in Dermatology.* 2017. 3(4);512-6.
- Nery JA, Filho FB, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SS, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013. 88(5); 787-92
- Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol.* 2008. 83(1);75-82

12. Dhanamjayarao T, Devojee M, Lalitha S. Histopathological Study of Skin Biopsies in Lepra Reaction. *JDMS*. 2016. 15(5); 134-161
13. Carla A, Mario FB, Maraya SB, Arival CB, Marília BX. Comparison between histopathologic features of leprosy in reaction lesions in HIV coinfectd and non-coinfectd patients. *An Bras Dermatol*. 2015. 90(1): 27-34.
14. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy. 2013. *Curr Opin Infect Dis*. 26(5):413-9.