

GAMBARAN HISTOPATOLOGI KHAS REAKSI REVERSAL PADA PASIEN MORBUS HANSEN MULTIBASILER

Anggun Putri Yuniaswan¹, Emy Kusumaningsih¹, Diah Prabawati Retnani²

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi

²Departemen Patologi Anatomi

FK Universitas Brawijaya/RSUD Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Reaksi morbus Hansen (MH) merupakan episode akut pada perjalanan kronis infeksi MH. Reaksi reversal (RR) pada MH ditandai oleh bertambahnya inflamasi pada lesi kulit dan/atau saraf. Dibutuhkan diagnosis tepat dan deteksi kerusakan saraf secara dini dikarenakan dapat terjadi suatu silent neuritis pada RR, yaitu terjadinya disfungsi sensorik atau motorik tanpa munculnya lesi kulit atau gejala neurologis. Seorang perempuan 55 tahun mengeluhkan bercak merah di bawah mata dan pipi kiri sejak 3 bulan. Bercak semakin melebar dan terasa baal. Sejak 1 bulan tepi bercak semakin merah, bengkak dan nyeri. Alis mata kiri rontok serta demam berulang. Dilakukan pemeriksaan slit skin smear dan didapatkan hasil indeks bakteri (IB) +4, dan indeks morfologi (IM) 100%. Pemeriksaan histopatologi memperlihatkan gambaran reaksi radang granulomatosa dibatasi grenz zone. Susunan sebagian granuloma mulai menghilang, dikelilingi infiltrat sel limfosit yang padat, serta tampak sel-sel neutrofil. Gambaran tersebut merupakan ciri khas RR pada MH. Pasien didiagnosis sebagai MH tipe multibasilis dengan RR. Reaksi reversal menandakan peningkatan imunitas seluler, sehingga terjadi pergeseran spektrum ke tuberkuloid. Hal ini dapat tampak pada gambaran histopatologi berupa peningkatan jumlah limfosit di dermis dan sekitar granuloma, serta hilangnya susunan granuloma yang normal. Gambaran histopatologi khas dan korelasi klinis dapat mengarahkan terapi yang tepat untuk mencegah komplikasi.

Kata kunci: morbus Hansen, reaksi tipe 1, histopatologi

PATHOGNOMONIC HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF REVERSAL REACTION IN MULTIBACILLARY MORBUS HANSEN PATIENT

ABSTRACT

Leprosy reaction is an acute episode in the chronic course of leprosy infection. Reversal reactions (RR) are characterized by increased inflammation of skin lesions and nerve. Precise diagnosis and detection of the nerve damage are essential, because in RR can occur a sensory or motor dysfunction without any appearance of skin or neurological symptoms, called silent neuritis. A 55-year-old woman complained of red spots under her eyes and left cheek three months prior to the consultation. The spots increased in size and felt numb. Since one month, the edge has become more reddish, swollen, and pain. She also experienced hair loss on her left eyebrow and recurrent fever. Slit skin smear was obtained and showed a bacterial index of +4 and a morphological index of 100%. Histopathological examination revealed granulomatous inflammatory reaction with restricting grenz zone, part of the granuloma of the composition began to disappear, surrounded by a dense lymphocyte and neutrophil infiltration. These descriptions are characteristic features of leprosy with a reversal reaction. The patient was diagnosed as multibacillary leprosy with type 1 reaction. Reversal reaction indicates an increase in cellular immunity resulting in a spectrum shift toward tuberculoid leprosy. It is well correlated with the histopathological features showing an increased number of lymphocytes in the dermal layer and surrounding the granuloma and diminished normal granuloma composition. Characteristic histopathological features combined with clinical information and bacteriological examination can direct an accurate therapy to prevent further complication.

Keywords: morbus Hansen, type 1 reaction, histopathology

Korespondensi:

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2,
Malang
Telp/fax: 0341-340991
Email: angg_yuniaswan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kusta atau morbus Hansen (MH) adalah penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*, dengan predileksi di kulit dan saraf. Penyakit ini secara klinis ditandai oleh satu atau lebih dari tiga tanda kardinal, yaitu: bercak hipopigmentasi atau eritematosa pada kulit disertai dengan hilangnya sensasi, saraf perifer yang menebal, dan ditemukannya bakteri tahan asam pada *slit skin smear* atau bahan biopsi. Pada tahun 2016, data WHO menunjukkan bahwa terdapat 205.304 kasus baru MH di 22 negara yang merupakan “*global priority countries*” dengan jumlah kasus baru terbanyak di India yaitu 135.485 kasus baru. Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah India dan Brazil. Kasus baru MH di Indonesia pada tahun 2016 tercatat 16.826.³

World Health Organization (WHO)¹ mengadakan implementasi program *multidrug therapy* (MDT) yang bertujuan untuk mengobati penyakit MH sejak tahun 1981. Terapi MDT ini sangat efektif, akan tetapi reaksi imunologis dapat terjadi dan neuropati dapat menyebabkan disabilitas dan deformitas.² Reaksi MH dapat terjadi sebelum, selama, dan setelah pengobatan MDT. Reaksi diklasifikasikan sebagai reaksi tipe 1 (reaksi reversal, selanjutnya disebut RR) dan reaksi tipe 2. Pada RR bisa terjadi *silent neuritis*, yang ditandai dengan disfungsi sensorik atau motorik tanpa lesi kulit, penebalan saraf, nyeri, atau keluhan neurologis lainnya. *Silent neuritis* menjadi masalah diagnosis yang bermakna karena hanya dapat dideteksi melalui tes sensorik-motorik berulang atau elektromiografi.⁴

Reaksi reversal dihubungkan dengan imunitas yang diperantarai oleh sel *T-helper* (Th)1, ditandai oleh adanya perluasan granuloma, edema, infiltrasi limfosit CD4⁺, serta peningkatan reseptor interleukin (IL)-2, ekspresi reseptor *human leukocyte antigen-D*, interferon-gamma, dan *tumour necrosis factor alpha* (TNF- α).⁵ Secara histopatologi, RR ditandai oleh edema, peningkatan infiltrasi dan jumlah limfosit pada lesi. Terdapat peningkatan diferensiasi makrofag menjadi sel epiteloid, dan peningkatan sel *giant* menjadi sel Langhans. Selain itu didapatkan juga penurunan jumlah bakteri dan indeks morfologi. Kadangkala pada RR dapat dijumpai nekrosis granuloma dengan penyembuhan berupa fibrosis.⁶ Deteksi terjadinya reaksi imunologis sejak dini diharapkan dapat mengurangi terjadinya disabilitas dan deformitas pada pasien MH.

Berikut ini dilaporkan satu kasus MH multibasiler dengan RR pada perempuan umur 55 tahun. Diagnosis RR ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi yang

menunjukkan gambaran khas RR. Pasien diterapi dengan MDT MB dan kortikosteroid dosis tinggi yang diturunkan bertahap.

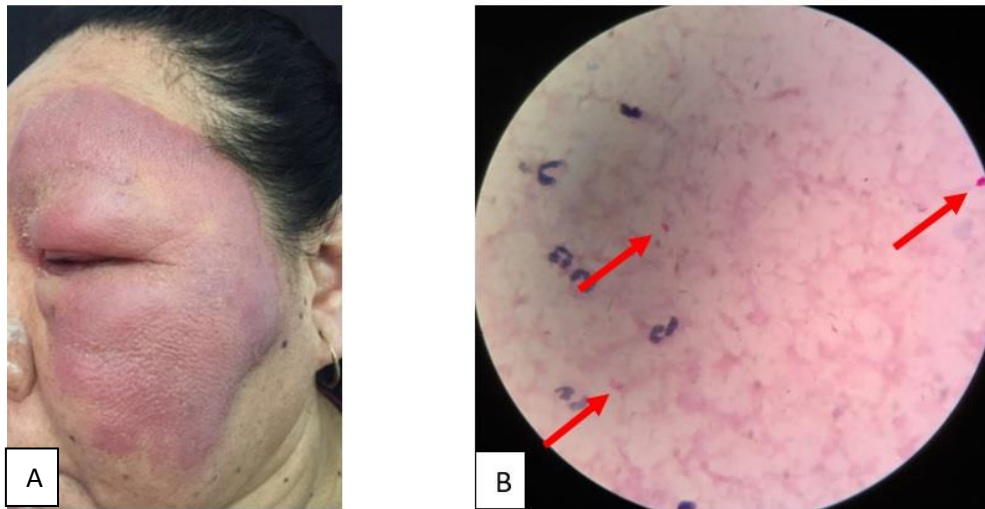
KASUS

Seorang perempuan 55 tahun datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dengan keluhan bercak merah di wajah yang mati rasa. Bercak merah awalnya muncul di bawah mata dan pipi kiri sekitar 3 bulan yang lalu. Bercak awalnya hanya kecil, kemudian semakin lama semakin melebar. Sejak 1 bulan ini bercak tersebut semakin merah, bengkak dan nyeri, namun tidak terasa gatal. Alis mata sebelah kiri rontok. Tidak didapatkan bercak merah serupa di bagian lain tubuh. Pasien juga mengeluhkan demam berulang. Pasien tidak pernah kesemutan dan mengalami kelemahan otot. Awal periksa di poliklinik Kulit dan Kelamin RSSA pasien didiagnosis erisipelas, namun tidak ada perbaikan setelah terapi antibiotik oral selama 2 minggu, kemudian dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada pasien. Pasien lahir di Lamongan, dan pernah tinggal di Jayapura selama 1 tahun. Riwayat mengonsumsi obat MH sebelumnya disangkal.

Pemeriksaan fisik umum menunjukkan tanda-tanda vital dalam batas normal. Didapatkan konjungtivitis mata kiri. Pemeriksaan dermatologis regio fasialis sinistra didapatkan plak eritematosa, batas tegas, tepi meninggi, permukaan kasar, multipel, lesi terbesar berukuran 8 x 7 cm, bentuk ireguler, dengan skuama putih tipis halus di atasnya. Didapatkan madarosis pada alis mata kiri dan tidak didapatkan *facies leonina* (Gambar 1. A).

Pemeriksaan sensibilitas menunjukkan penurunan sensasi terhadap suhu, rasa, dan raba pada lesi di wajah. Pemeriksaan saraf perifer, yaitu: nervus aurikularis magnus, ulnaris, radialis, medianus, peroneus komunis serta tibialis posterior, tidak ditemukan pembesaran dan tanda-tanda neuritis. Pemeriksaan motorik menunjukkan penurunan kekuatan otot orbikularis palpebrarum. Pada pemeriksaan sensoris tidak didapatkan anestesi pada tangan dan kaki (*glove and stocking anesthesia*), serta tidak tampak kecacatan pada tangan maupun kaki.

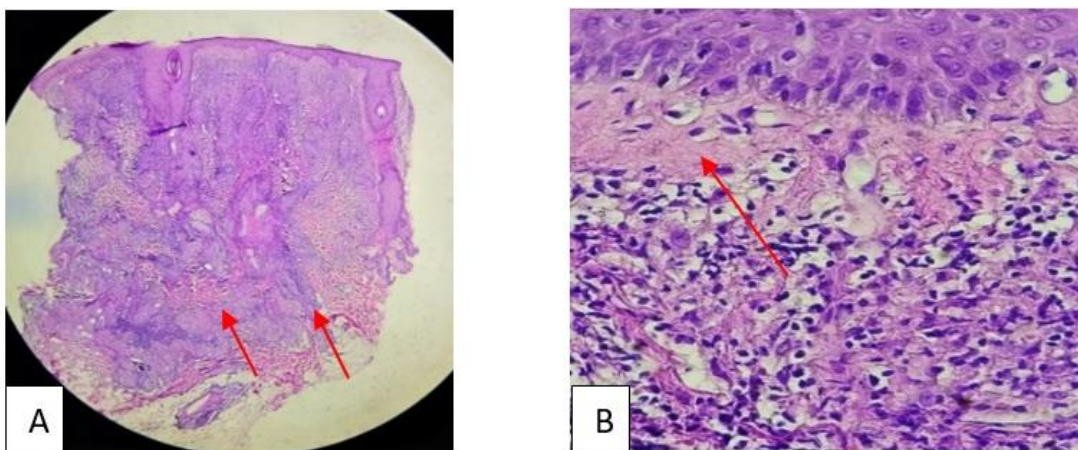
Pemeriksaan bakteriologis *slit skin smear* dari cuping telinga kanan, cuping telinga kiri, dan lesi kulit pada wajah didapatkan basil tahan asam (BTA) dengan indeks bakteri (IB) +4 pada lesi wajah, dan indeks morfologi (IM) sebesar 100 % (Gambar 1. B).



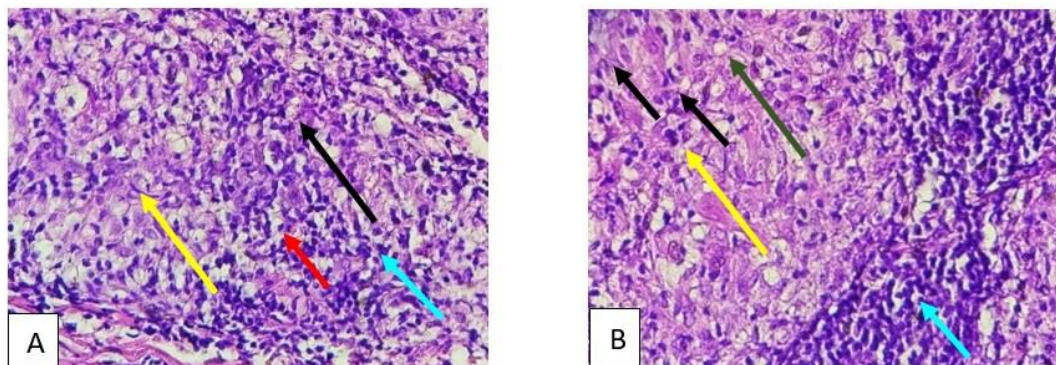
Gambar 1 A. Regio fasialis tampak plak eritematosa, batas tegas, permukaan kasar, ukuran bervariasi, multipel, dengan skuama tipis putih kasar. Bila latar foto berwarna biru akan lebih bagus B. *Slit skin smear* didapatkan BTA (panah merah) (Ziehl Neelsen, 100x)

Pemeriksaan histopatologis dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis MH beserta subtipe dan menyingkirkan diagnosis banding, sehingga dapat membantu menentukan prognosis pasien. Dilakukan biopsi plang pada lesi plak eritematosa di wajah pasien. Gambaran histopatologi menunjukkan bahwa pada dermis terdapat reaksi radang granulomatosa yang dibatasi oleh *grenz zone*. Granuloma tampak relatif difus terdiri atas sejumlah sel

epiteloid, dan sel Virchow yang jumlahnya seimbang dengan sel epiteloid. Gambaran ini sesuai dengan gambaran morbus Hansen tipe *borderline lepromatous* (BL). Pada dermis didapatkan gambaran sebagian granuloma yang susunannya mulai menghilang, dikelilingi infiltrat sel limfosit yang padat di tepinya. Tampak neutrofil dan sel plasma yang sedikit. Gambaran tersebut menandakan suatu RR.



Gambar 2A. Gambaran reaksi granuloma letak tinggi (↗), papila dermis melebar dan *rete ridges* mendatar (H&E, 40x). B. Area *grenz zone* (↗) (H&E, x100).



Gambar 3A. Tampak granuloma yang difus terdiri atas sejumlah sel epitelioid (), sel Virchow (), limfosit () dan neutrophil () (H&E, 200x). **B.** Tampak granuloma berisi sel Virchow (), dan sel epitelioid () yang dikelilingi mantel limfosit () (H&E, 400x).

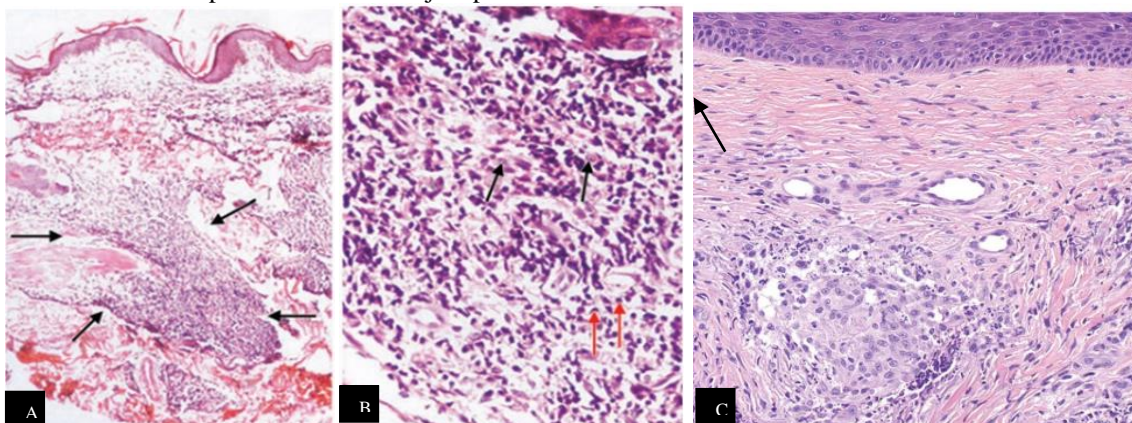
Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis sebagai morbus Hansen multibasiler dengan reaksi reversa. Pasien di-educasi untuk istirahat total dan diterapi dengan MDT multibasiler (MB) yang direncanakan selama 12 bulan dan metil prednisolon 32 mg dosis tunggal pagi hari. Dosis kortikosteroid diturunkan bertahap jika sudah terjadi perbaikan klinis.

DISKUSI

Diagnosis pasien ini, sesuai kriteria WHO, adalah multibasiler karena salah satu parameter untuk klasifikasi Pausibasiler atau Multibasiler adalah ukuran lesi yang terbesar. Bila terdapat lesi berukuran 5 cm atau lebih diklasifikasikan sebagai MB.⁷ Pemeriksaan *slit skin smear* juga menunjukkan adanya BTA, sehingga mendukung diagnosis MH multibasiler. Pemeriksaan histopatologi yang diambil dari lesi plak eritema di wajah pasien

menunjukkan gambaran yang sesuai dengan tipe BL yaitu infiltrat sel Virchow (*Lepromatous Leprosy*/LL) dan granuloma tuberkuloid (*Tuberculoid Leprosy*/TT) serta juga terdapat *grenz zone* yang merupakan ciri khas dari tipe LL dan BL.⁹ (Gambar 4)

Komplikasi MH yaitu dapat terjadi reaksi MH sebelum, selama dan sesudah pengobatan. Reaksi MH merupakan episode inflamasi akut atau subakut diperantarai oleh proses imunologis pada perjalanan penyakit MH yang bersifat kronis. Reaksi ini dapat mengenai kulit, saraf, membran mukosa, dan lokasi lain.⁸ Terdapat 3 jenis reaksi pada MH yaitu reaksi tipe 1 atau RR, reaksi tipe 2 atau reaksi eritema nodosum leprosum (ENL), dan fenomena Lucio. Reaksi reversa umumnya ditemukan pada MH tipe *borderline*. Faktor risiko terjadinya RR antara lain vaksinasi, kemoterapi, infeksi kambuhan, stres, trauma, penggunaan kontrasepsi oral, dan masa nifas.¹⁰ Pasien adalah seorang pembantu rumah tangga yang mungkin mengalami kelelahan sehingga mencetuskan reaksi.



Gambar 4. Morbus Hansen tipe BL. **A.** Granuloma yang bercabang dan *grenz zone* () (H&E, x40). **B.** Tampak makrofag yang melimpah () (H&E, x100).⁷ **C.** *Grenz zone* () (H&E, x100).⁹

Reaksi reversal (RR) dapat bersifat *upgrading* apabila terjadi peningkatan imunitas seluler, sehingga terjadi pergeseran spektrum ke arah tuberkuloid atau *downgrading* apabila terjadi pergeseran spektrum ke arah lepromatosa. Pada RR, lesi kulit yang telah ada menjadi lebih eritematosa dan dapat timbul lesi baru. Lesi kulit dapat disertai neuritis ringan hingga berat.⁸ Pada kasus, bercak merah di wajah pasien sejak 1 bulan ini semakin memerah pada tepinya, bengkak dan nyeri. Terdapat pula demam yang naik turun dan alis mata sebelah kiri rontok. Secara klinis hal ini menandakan terjadinya reaksi, yaitu reaksi reversal. Pada beberapa kasus MH awal dan tipe *borderline*, sulit untuk mendiagnosis hanya berdasarkan klinis, seperti pada pasien ini yang awalnya didiagnosis sebagai erisipelas. Erisipelas merupakan suatu infeksi bakteri pada epidermis atas dan limfatik superfisial yang sebagian besar kasus disebabkan oleh eksotoksin dari *Streptococcus pyogenes*.¹¹ Jika infeksi primer bakteri hingga epidermis dalam dan dermis, maka disebut selulitis. Gambaran klinis pada erisipelas berupa lesi kulit merah terang yang meninggi dari kulit di sekitarnya dan memiliki batas yang tegas, sedangkan selulitis timbul secara akut sebagai lesi eritematosa, panas dan nyeri tekan, dengan margin yang tidak jelas.¹² Untuk konfirmasi diagnosis yang tepat pada pasien ini, maka dilakukan pemeriksaan histopatologis. Korelasi klinis-histopatologis dapat berperan dalam diagnosis dini RR.¹³

Reaksi reversal adalah reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Gambaran histopatologi RR menunjukkan edema dalam granuloma dengan limfosit padat di dermis.^{14,15} Edema dermis, perenggangan granuloma diikuti hilangnya susunan granuloma yang normal, dan dominasi limfosit digambarkan sebagai ciri khas RR. Didapatkan beberapa ciri khas tambahan berupa peningkatan jumlah sel raksasa Langhans,¹⁴ dan piknosis/pegecilan inti limfosit yang terkadang sulit didapatkan karena dipengaruhi oleh variasi antar-pengamat. Terdapat juga epidermotropisme, yaitu infiltrasi epidermis oleh limfosit tanpa banyak spongiosis. Meskipun begitu, kemaknaan epidermotropisme pada RR tidak diketahui.¹⁵

Pada pasien ini, gambaran histopatologis yang didapatkan berupa reaksi radang granulomatosa pada dermis dan dibatasi oleh *grenz zone*. Granuloma tampak relatif difus, terdiri dari sejumlah sel epiteloid dan sel Virchow dengan jumlah yang seimbang. Sebagian granuloma berlapis infiltrat sel limfosit padat dan samar-samar tampak neutrofil dan sel plasma, sehingga disimpulkan sebagai RR.

Adhe, dkk.¹⁴ melakukan observasi histopatologi pada RR yang menunjukkan bahwa temuan yang paling konsisten pada RR adalah akumulasi limfosit dalam granuloma. Hal ini sesuai dengan hasil histopatologi pada semua spesimen pasien, yaitu terlihat adanya akumulasi limfosit pada tepi granuloma. Hasil observasi yang kemudian juga sering didapatkan pada RR adalah edema

papila dermis, piknosis limfosit, edema pada granuloma kemudian diikuti oleh folikultropisme dan panikulitis limfositik.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan dermatologis dan pemeriksaan histopatologis, pasien didiagnosis sebagai Morbus Hansen multibasiler dengan RR. Meskipun pasien belum pernah mendapat terapi untuk MH, reaksi tetap dapat terjadi. Hal tersebut menandakan perubahan pada sistem imun pasien.^{6,7} Reaksi reversal biasanya terjadi pada MH tipe *borderline* (BT, BB dan BL), dan sangat jarang pada tipe LL. Faktor risiko RR pada tipe *borderline* lebih besar hal ini akibat peningkatan respons imunitas seluler terhadap antigen *M. leprae* pada kulit dan saraf yang dipresentasikan oleh makrofag di kulit dan sel Schwann di saraf.⁷

Pada saat reaksi, peningkatan jumlah bakteri yang terwarnai solid terkadang bisa diamati, namun akan hilang setelah reaksi sembuh. Hal ini mungkin karena reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang efektif dalam membersihkan *bacillary load*, sehingga disebut sebagai reaksi *upgrading*. Untuk membedakan antara reaksi *upgrading* dan *downgrading* secara histopatologi diperlukan pemeriksaan biopsi serial.¹⁵

Pengobatan kortikosteroid (prednison/prednisolon) dengan dosis awal 30 sampai 40 mg masih dianggap sebagai pengobatan pilihan untuk RR. Namun, lama pengobatannya masih menjadi perdebatan.¹⁶ Pada kasus ini pasien didiagnosis sebagai morbus Hansen multibasiler dengan RR. Pasien diedukasi untuk istirahat total dan diterapi dengan MDT MB serta kortikosteroid dosis tinggi yang diturunkan secara bertahap. Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi pada awal terapi bertujuan untuk mencegah kemungkinan timbulnya kecacatan seumur hidup pada pasien dengan RR. Setelah tercapai resolusi klinis, maka dosis kortikosteroid perlu diturunkan secara bertahap, hal ini bertujuan untuk mencegah berulangnya RR.¹⁶

SIMPULAN

Pemeriksaan histopatologi lesi kulit pada RR dapat dijadikan suatu alat untuk penegakan diagnosis RR awal yang dapat menyerupai penyakit lainnya. Deteksi dini terjadinya reaksi dan terapi yang tepat diharapkan dapat menurunkan risiko kecacatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2012; 2012:181089.
2. Walker SL, Lockwood DN. The clinical and immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77:103-21.
3. World Health Organization. Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:501-19.
4. Stefani MM, Guerra JG, Sousa AL, Costa MB, Oliveira ML, Martelli CT, dkk. Potential plasma markers of type 1

- and type 2 leprosy reactions: a preliminary report. *BMC Inf Dis*. 2009;9:75.
5. Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, Cunha AC, Costa AV, Gonçalves MA, dkk. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *em Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108:901-8.
 6. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Introduction. Dalam: Bryceson A, Pfaltzgraff RE, penyunting. *Leprosy*. Edisi ke-3. London: Churchill Livingstone;1990.h.1-4.
 7. Kumar B, Dogra S. Case definition and clinical types of leprosy. Dalam: Kumar B, Kar HK, penyunting. *IAL Textbook of Leprosy*. Edisi ke-2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2016.h.236-53.
 8. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012. h.2253-63. Gunakan edisi ke-9 (yang terbaru)
 9. Abbas O, Mahalingam M. The grenz zone. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:83-91.
 10. Nery JA, Bernardes FF, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SD, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An. Bras. Dermatol*. 2013;88:787-92.
 11. MAXWELL-SCOTT, Hector; KANDIL, Hala. Diagnosis and management of cellulitis and erysipelas. *Br J Hosp Med*. 2015; 76.8: C114-C117.
 12. STEVENS, Dennis L. Cellulitis, Pyoderma, Abscesses, and Other Skin and Subcutaneous Infections. In: *Infectious diseases*. Elsevier. 2017; p. 84-94. e1.
 13. Manandhar U, Adhikari RC, Sayami G. Clinico-histopathological correlation of skin biopsies in leprosy. *J Pathol Nepal*. 2013;3:452-8.
 14. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An. Bras. Dermatol*. 2008;83:75-82.
 15. Adhe V, Dongre A, Khopkar U. A retrospective analysis of histopathology of 64 cases of lepra reactions. *Indian J Dermatol*. 2012;57:114-7.
 16. Naafs B, van Hees CL. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *J Clin Dermatol*. 2016;34:37-50.