



# Reaksi Kusta

Vionni,<sup>1</sup> Jonathan Arifputra,<sup>1</sup> Yoshua Arifputra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Maranatha, Bandung, Indonesia

## ABSTRAK

Reaksi kusta merupakan reaksi imunologi yang merupakan aspek penting pada penderita kusta di mana secara bermakna berdampak pada perjalanan penyakit dan berhubungan dengan disabilitas. Reaksi *reversal* (reaksi tipe 1) dan eritema nodosum leprosum (reaksi tipe 2) merupakan reaksi yang paling sering dijumpai, sedangkan fenomena Lucio merupakan reaksi tipe berat yang lebih jarang. Reaksi kusta dapat terjadi sebelum, saat, dan setelah pengobatan lengkap *multi-drug treatment* (MDT). Pengobatan MDT seharusnya dimulai atau dilanjutkan pada reaksi kusta tanpa mengurangi dosis. Pemberian terapi lebih awal diharapkan dapat membantu mengurangi gejala dan mencegah disabilitas lebih lanjut.

**Kata kunci:** Eritema nodosum leprosum, kusta, morbus hansen, reaksi kusta, reaksi reversal

## ABSTRACT

Leprosy reaction is an immunologic reactions that are an important aspect of leprosy that significantly impacts the course of the disease and the associated disabilities. Reversal reaction (type 1) and erythema nodosum leprosum (type 2) are the most commonly seen reactions, Lucio phenomenon is severe and less common. The reactions may occur before, during, or after treatment with multidrug therapy. The multidrug therapy should be continued without decreasing doses. Early treatment may help improve symptoms and prevent further disability. **Vionni, Jonathan Arifputra, Yoshua Arifputra. Leprosy Reactions**

**Keywords:** Erythema nodosum leprosum, hansen disease, leprosy, leprosy reaction, reversal reaction

## PENDAHULUAN

Reaksi kusta pada penderita kusta merupakan fenomena imunologi yang dapat terjadi sebelum, saat, dan setelah pengobatan lengkap *multi-drug treatment* (MDT). Terdapat 2 jenis reaksi kusta, yaitu reaksi tipe 1 atau reaksi *reversal* dan tipe 2 atau eritema nodosum leprosum (ENL). Kedua jenis reaksi kusta ini dapat terjadi terpisah, tetapi dapat timbul pada pasien yang sama di saat berbeda. Fenomena Lucio sering dianggap sebagai reaksi kusta tipe 3 atau dikenal sebagai reaksi kusta sangat berat.<sup>1,2</sup>

Reaksi kusta merupakan penyebab terbesar kerusakan saraf dan kematian sebagian besar penderita kusta; jika dapat terdeteksi pada saat yang tepat, komplikasi dapat dicegah.

Reaksi tipe 1 umumnya terjadi pada kusta tipe *Borderline Tuberculoid* (BT), *Mid Borderline* (BB), dan *Borderline Lepromatosa* (BL). Pada reaksi tipe ini, sistem imunologis seluler berperan penting. Sedangkan pada reaksi tipe

2, peranan sistem imunologis humoral lebih dominan dan umumnya terjadi pada kasus kusta tipe BL dan *Lepromatosa* (LL).<sup>1-4</sup>

Prevalensi reaksi kusta tipe 1 dan tipe 2 bervariasi antar negara; 26 % penderita kusta di Brasil mengalami reaksi kusta tipe 1 dalam 2 tahun pengobatan MDT.<sup>2</sup> Sebuah studi di Brasil pada pasien reaksi kusta tipe 1 menunjukkan bahwa 59,5% tipe BL, 33,4% tipe BB, dan 7,1% tipe LL.<sup>5</sup> Sedangkan reaksi kusta tipe 2 (ENL) sebanyak 37% di Brasil dan 19-26% di Asia terjadi pada pasien tipe BL dan LL.<sup>6</sup>

## DEFINISI

Reaksi kusta adalah episode akut dalam perjalanan kronis penyakit kusta, merupakan reaksi kekebalan (*cellular response*) atau reaksi antigen antibodi (*humoral response*) yang merugikan, terutama jika mengenai saraf tepi karena menyebabkan gangguan fungsi (cacat).<sup>1-4</sup>

Reaksi ini dapat terjadi sebelum pengobatan,

tetapi terutama selama atau setelah pengobatan. Meskipun gambaran klinis, bakteriologis, histopatologis, ataupun faktor pencetus reaksi kusta sudah diketahui jelas, penyebab pasti belum diketahui. Reaksi ini mungkin menggambarkan episode hipersensitivitas akut terhadap antigen basil yang mengganggu keseimbangan imunitas.<sup>1,2</sup>

## FAKTOR RISIKO

Faktor risiko yang diduga berperan terhadap terjadinya reaksi kusta adalah sebagai berikut:

### 1. Umur saat didiagnosis kusta lebih dari 15 tahun

Hal ini karena dalam sistem imun anak, Th2 (*T-helper 2*) diduga kuat mampu mengatasi infeksi, sehingga frekuensi reaksi kusta lebih kecil pada anak. Pada orang dewasa, ketersediaan sel T memori lebih banyak, menyebabkan frekuensi reaksi kusta lebih tinggi dan dapat memicu reaksi silang antara antigen *M. leprae* dan antigen non-*M. leprae* seperti *M. tuberculosis*.<sup>7</sup>

## 2. Lama sakit lebih dari 1 tahun

Lama pasien menderita kusta mulai dari sebelum diagnosis, sesudah didiagnosis, dan diobati sampai RFT (*release from treatment*), diduga berhubungan dengan terjadinya reaksi kusta. Makin lama menderita sakit memungkinkan banyak *Mycobacterium leprae* yang mati atau pecah dan menjadi antigen, sehingga memicu reaksi kusta. Reaksi tipe 2 juga dapat terjadi pada kusta yang tidak diobati dalam jangka lama.<sup>7</sup>

## 3. Kelelahan fisik

Kelelahan fisik merupakan bentuk stres fisik yang akan mempengaruhi respons imun dan dapat berupa respons non-spesifik proliferasi limfosit atas pengaruh mitogen, timbulnya sel Tc antigen spesifik, aktivasi makrofag, perubahan keseimbangan Th1 dan Th2, serta sekresi sitokin. Kelelahan fisik dapat menyebabkan kerentanan terhadap penyakit dan infeksi, diduga dipengaruhi oleh hormon kortisol yang berperan menekan sistem imun serta dapat menimbulkan depresi limfosit, makrofag, leukosit, dan IL-2.<sup>7</sup>

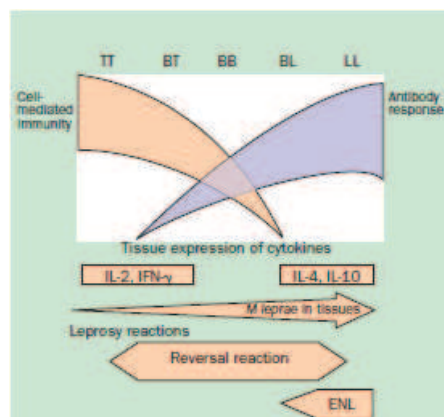
## JENIS

Reaksi kusta dapat diklasifikasikan menjadi:<sup>1-4</sup>

- Reaksi kusta tipe 1 (reaksi *reversal* *upgrading*)
- Reaksi kusta tipe 2 (ENL/eritema nodosum leprosum)

Fenomena Lucio, bentuk reaksi kusta yang lebih berat.

Terdapat perbedaan prinsip imunologis antara reaksi tipe 1 dan tipe 2, yaitu pada reaksi tipe 1 yang memegang peranan adalah



**Gambar 1.** Hubungan tipe reaksi dan jenis imunitas serta sitokin yang mempengaruhi pada pasien kusta menurut Ridley – Jopling<sup>1</sup>

sistem imunitas seluler (SIS), sedangkan pada reaksi tipe 2 yang memegang peranan adalah imunitas humoral.<sup>1,2</sup>

## REAKSI KUSTA TIPE 1

Reaksi tipe 1 mempunyai ciri khas, yaitu timbulnya inflamasi akut dari lesi kulit atau saraf ataupun keduanya. Kusta bentuk *borderline* (BT, BB, BL) merupakan risiko kuat terjadinya reaksi tipe 1, namun dapat terjadi pada kusta bentuk polar. Reaksi kusta tipe 1 mempunyai *onset* cepat, sering berulang, dan dapat merusak saraf.<sup>1,2</sup>

## Patogenesis

Reaksi kusta tipe 1 merupakan *delayed hypersensitivity reaction* seperti halnya reaksi hipersensitivitas tipe IV. Infeksi *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) dapat memicu ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel. Hal ini akan memicu limfosit CD4 membunuh sel terinfeksi dengan mediasi sitokin, seperti TNF. Pada dasarnya reaksi tipe 1 terjadi akibat perubahan keseimbangan antara imunitas dan basil; hasilnya dapat terjadi *upgrading/reversal* ataupun *downgrading*. Reaksi tipe 1 ini diartikan reaksi *reversal* karena paling sering dijumpai terutama pada kasus-kasus yang mendapatkan pengobatan, sedangkan *downgrading reaction* lebih jarang dijumpai karena berjalan lebih lambat dan umumnya dijumpai pada kasus-kasus yang tidak mendapat pengobatan.<sup>2,3,4,8</sup>

Meskipun teoritis reaksi tipe 1 dapat terjadi pada semua bentuk kusta subpolar, jauh lebih sering terjadi pada bentuk BB, sehingga disebut *reaksi borderline*. Reaksi ini ditandai dengan lesi yang bertambah aktif dan/atau timbul lesi baru dalam waktu relatif singkat. Lesi hipopigmentasi menjadi eritema, lesi makula menjadi infiltrat dan lesi meluas.<sup>2</sup>

## Gejala Klinis

Gejala berupa perubahan lesi kulit ataupun saraf akibat peradangan karena antigen *M. leprae* terdapat pada saraf dan kulit, khususnya sel Schwann dan makrofag. Manifestasi lesi kulit berupa kemerahan, bengkak, nyeri, dan panas. Pada saraf dapat terjadi neuritis dan gangguan fungsi saraf. Gejala konstitusi umumnya lebih ringan dibanding reaksi tipe 2.<sup>1-4,8,11</sup>



**Gambar 2.** Reaksi tipe 1/ reaksi reversa<sup>9</sup>

Reaksi tipe 1 dapat dibedakan menjadi reaksi ringan dan berat (**Tabel 1**).

**Tabel 1.** Perbedaan reaksi ringan dan berat pada reaksi kusta tipe 1.<sup>1-4,8,11</sup>

Gejala	Reaksi Ringan	Reaksi Berat
Lesi Kulit	Tambah aktif, menebal, merah, panas, nyeri, makula membentuk <i>plaque</i>	Lesi bengkak sampai pecah, merah, panas, nyeri, kaki dan tangan bengkak, ada kelainan kulit baru, sendi nyeri
Saraf Tepi	Tidak ada nyeri dan gangguan fungsi	Nyeri tekan dan/atau gangguan fungsi

## Pengobatan

Pasien kusta harus diedukasi mengenai risiko reaksi kusta tipe 1 saat mendapatkan pengobatan MDT, sehingga dapat mencari pertolongan.<sup>2-4,8,10</sup> Pengobatan reaksi kusta tipe 1 bertujuan untuk mengatasi inflamasi akut, rasa nyeri, dan kerusakan saraf. Pengobatan MDT seharusnya dimulai atau dilanjutkan pada pasien dengan reaksi kusta tipe 1 tanpa mengurangi dosis. Pasien reaksi kusta tipe 1 ringan diobati dengan analgetik dan sedatif bila perlu, reaksi kusta tipe 1 berat diobati dengan kortikosteroid oral 30-40 mg setiap hari selama satu bulan dan diturunkan 5 mg tiap bulan.<sup>2,3,4,8,10</sup>



**Gambar 3.** Reaksi tipe 2/ ENL<sup>9</sup>



## REAKSI KUSTA TIPE 2

ENL atau reaksi kusta tipe 2 merupakan komplikasi imunologi BL dan LL yang sulit diatasi. Sebagian besar pasien dengan reaksi tipe 2 mengalami beberapa episode dalam beberapa tahun, baik sebagai episode akut yang multipel maupun ENL kronis.<sup>2</sup>

Manifestasi kulit reaksi tipe 2 berupa lesi eritema luas, nodul inflamasi, dan papul superfisial atau dalam. Ulkus, nekrosis, pustul, dan bulae juga ditemukan. Neuritis dapat terjadi sebagai bagian dari reaksi tipe 2, namun neuritis pada reaksi tipe 2 tidak seberat pada reaksi tipe 1. Reaksi tipe 2 dapat diikuti gejala sistemik seperti demam tinggi, edema perifer, dan proteinuria transien.<sup>2,3,4</sup>

### Patogenesis

Reaksi tipe 2 berhubungan dengan bakteri yang hancur, antigen serta intensitas produksi antibodi. Patogenesis reaksi tipe 2 belum jelas. Konsentrasi antigen bakteri yang tinggi dalam jaringan akan meningkatkan kadar antibodi IgM dan IgG penderita tipe lepromatosa. Mekanisme imunopatologi penting pada reaksi tipe 2 berupa formasi dan berkurangnya kompleks imun serta aktivasi sistem komplemen dengan meningkatnya mediator inflamasi.<sup>2-4,8,11</sup> Pada kusta tipe lepromatosa aktivasi limfosit Th2 mempengaruhi produksi interleukin (IL) - 4 dan IL -10, yang akan menstimulasi respons imun humoral dan intensitas produksi antibodi limfosit B. Sebanyak 15% – 50% kusta tipe lepromatosa berkembang menjadi reaksi tipe 2.<sup>2-4,8,11</sup>

Beratnya reaksi tipe 2 disebabkan oleh meningkatnya produksi sitokin oleh limfosit Th2 sebagai respons imun tubuh untuk mengatasi peradangan. *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) merupakan komponen sitokin spesifik pada ENL. Sirkulasi TNF yang tinggi terjadi pada reaksi tipe 2, diduga akibat sel mononuklear pada darah tepi yang dapat meningkatkan jumlah TNF.<sup>2-4,8,11</sup>



Gambar 4. Fenomena Lucio<sup>9</sup>

### Gejala Klinis

Reaksi tipe 2 sering timbul dengan gejala lesi menjadi lebih eritema, mengilap, sebagian kecil berupa nodul atau plak, dengan ukuran bermacam – macam, namun pada umumnya kecil. Lesi terdistribusi bilateral dan simetris, terutama di daerah tungkai bawah, wajah, lengan, dan paha, dapat muncul di hampir seluruh bagian tubuh, kecuali daerah kepala yang berambut, aksila, lipatan paha, dan perineum. Selain itu, didapatkan nyeri, pustulasi, dan ulserasi, disertai gejala sistemik seperti demam dan malaise. Perlu juga memperhatikan keterlibatan organ lain seperti saraf, mata, ginjal, sendi, testis, dan kelenjar limfe.<sup>1-4,8,11</sup>

Perbedaan reaksi tipe II ringan dan berat dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbedaan reaksi berat dan ringan pada reaksi kusta tipe 2.<sup>1-4,8,11</sup>

Gejala	Reaksi Ringan	Reaksi Berat
<b>Lesi Kulit</b>	Nodul nyeri tekan, jumlah sedikit, hilang 2-3 hari	Nodul nyeri tekan, pecah, jumlah banyak, berlangsung lama
<b>Keadaan Umum</b>	Tidak demam atau demam ringan	Demam ringan sampai berat
<b>Saraf Tepi</b>	Tidak nyeri saraf dan gangguan fungsi	Ada nyeri saraf dan gangguan fungsi
<b>Organ Tubuh</b>	Tidak gangguan	Peradangan pada mata, testis, limpa, gangguan pada tulang hidung dan tenggorokan

### Pengobatan

Tujuan pengobatan ENL adalah mengendalikan inflamasi, rasa nyeri, dan pencegahan kecacatan. Kasus ringan dapat diobati tanpa kortikosteroid.

#### ■ Kortikosteroid

Prednison sering dipakai untuk pengobatan reaksi kusta tipe 2 berat, namun WHO tidak menetapkan dosis. Pada umumnya dosis awal prednison 15 – 30 mg per hari, dikurangi bertahap berdasarkan respons pasien.<sup>1</sup>

#### ■ Thalidomide

Sangat efektif untuk reaksi kusta tipe 2 berat. *Thalidomide* mempunyai onset kerja cepat. *Thalidomide* bekerja melalui TNF dan juga beberapa mekanisme lain. Penggunaan *thalidomide* dapat mengurangi dosis kortikosteroid pada pasien reaksi kusta tipe 2 yang berat. Dosis awal *thalidomide* 400 mg, dikurangi menjadi 300 mg secepat

mungkin, dosis dapat dikurangi 100 mg per bulan. Pemberian *thalidomide* pada wanita hamil harus hati-hati karena mempunyai efek teratogenik. Di Indonesia obat ini tidak ada.<sup>1-4,8,12-14</sup>

#### ■ Klofazimin

Merupakan anti-inflamasi yang dapat digunakan untuk reaksi kusta tipe 2 berat. Klofazimin mempunyai onset kerja lambat. Dosis 300 mg per hari dapat mengontrol reaksi kusta tipe 2; dosis ini tidak boleh diberikan lebih dari 12 bulan.<sup>2-4,8,12-14</sup>

## FENOMENA LUCIO

Fenomena Lucio merupakan reaksi kusta sangat berat pada kusta tipe lepromatosa non-nodular difus. Gambaran klinis berupa plak atau infiltrat difus, merah muda, bentuk tidak teratur, dan terasa nyeri. Lesi terutama di ekstremitas, kemudian meluas ke seluruh tubuh. Lesi yang berat tampak lebih eritema disertai purpura, bulae kemudian dengan cepat terjadi nekrosis serta ulserasi yang nyeri. Penyembuhan lesi lambat dan akhirnya terbentuk jaringan parut.<sup>3,4,15,16</sup>

Gambaran histopatologi menunjukkan nekrosis epidermal iskemik dengan nekrosis pembuluh darah superfisial, edema, dan proliferasi endotel pembuluh darah lebih dalam. Didapatkan basil *M. leprae* di endotel kapiler. Walaupun tidak ditemukan infiltrat polimorfonuklear seperti pada ENL, namun dengan imunofluoresen tampak deposit imonoglobulin dan komplemen di dalam dinding pembuluh darah. Titer kompleks imun yang beredar dan krigobulin sangat tinggi pada semua penderita.<sup>3,4,15,16</sup>

MDT harus dimulai atau dilanjutkan pada pasien kusta dengan fenomena Lucio. Terapi tambahan berupa kortikosteroid dosis tinggi dan diturunkan perlahan sesuai kondisi pasien. Terapi suportif memegang peranan penting untuk memperbaiki keadaan umum pasien dan menghindari komplikasi infeksi lain. Plasmaferesis dapat dilakukan pada pasien yang mengalami reaksi persisten.<sup>9</sup>

## SIMPULAN

Reaksi kusta adalah suatu episode akut dalam perjalanan kronis penyakit kusta, yang merupakan reaksi kekebalan (*cellular response*) atau reaksi antigen antibodi (*humoral response*) dengan akibat merugikan, terutama jika mengenai saraf tepi karena menyebabkan



kecacatan. Dua jenis reaksi kusta yang sering, yaitu reaksi tipe 1 atau reaksi *reversal* dan tipe 2 atau eritema nodosum leprosum (ENL). Fenomena Lucio sering dikenal sebagai reaksi kusta tipe 3 yang lebih berat dan jarang ditemui.

tipe BT, BB, dan BL. Pada reaksi tipe ini sistem imunologis seluler memiliki peran penting. Sedangkan pada reaksi tipe 2 sistem imunologis humoral memiliki peranan lebih dominan dan umumnya terjadi pada kasus kusta tipe BL dan LL.

untuk mengatasi inflamasi akut, rasa sakit, dan kerusakan saraf, sedangkan tujuan pengobatan ENL adalah mengendalikan inflamasi, rasa nyeri, dan pencegahan episode selanjutnya. Kasus ringan dapat diobati tanpa kortikosteroid.

Reaksi tipe 1 umumnya terjadi pada kusta

Pengobatan reaksi kusta tipe 1 bertujuan

### DAFTAR PUSTAKA :

1. Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES, Menaldi SL. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7<sup>th</sup> ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015.
2. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2008;83:75-82.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2014.
4. James WD, Berger T, Elston D. *Andrews' diseases of the skin*. 12<sup>th</sup> ed. San Fransisco: Elsevier; 2015.
5. Nery JA, Bernardes Filho F, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira S, Sales AM, et al. 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.
6. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and new insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79.
7. Prawoto. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya reaksi kusta. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
8. Burns T, Breathrich S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatotology*. 8<sup>th</sup> ed. London: Wiley-Blackwell; 2010.
9. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *Amer Acad Dermatol*. 2014;71(4): 795-803.
10. Shen JP, Liu M, Zhou M, Wengzhongl. Occurrence and management of leprosy reaction in China in 2005. *Lepr Rev*. 2009; 80(2): 164-9
11. Eickelmann M, Steinhoff M, Metze D, Tomimari-Yamashita J, Sunderkotter C. Erythema leprosum-after treatment of lepromatous leprosy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(6): 450-3.
12. Van Veen N, Lockwood DN, Van Brakel WH, Braminez JJr, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum. A cochrane review. *Lepr Rev*. 2009; 80: 355-72.
13. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM.. Erythema nodosum leprosum in Nepal: A retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev*. 2008; 79: 256-64.
14. Walker SL, Waters MFR, Lockwood DN. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev*. 2007; 78:197-215.
15. Choon SE, Tey KW. Lucio's phenomenon: A report of three cases seen in Johor, Malaysia. *Internat J Dermatol*. 2009; 48: 984-8.
16. Sehgal VN. Lucio's phenomenon/ erythema necroticans. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 602-5.