Laporan Kasus

KOINFEKSI MORBUS HANSEN MULTIBASILER DAN TUBERKULOSIS PARU

Noor Hidayah*✉, Anggun Putri Yuniaswan*, Sinta Murlistyarini*

Abstrak

Koinfeksi lepra dan tuberkulosis (TB) paru pada satu individu jarang terjadi, tercatat 2-6 per 100.000 penduduk per tahun di dunia. Koinfeksi dapat terjadi akibat kondisi imunokompromais. Seorang perempuan berusia 51 tahun datang dengan keluhan benjolan kemerahan yang nyeri di seluruh tubuh, hilang timbul sejak 1 tahun. Pasien minum metilprednisolon 2 kali sehari selama setahun. Pemeriksaan fisik didapatkan nodul dan plak eritem multipel di seluruh tubuh, konjungtiva hiperemis dan penebalan saraf *common perineus* kiri. Tidak didapatkan bercak mati rasa dan *slit skin smear* negatif. Biopsi kulit tampak gambaran infiltrat limfosit dan neutrofil di dermis, *foam cells*, *grenz zone* dan panniculitis lobular yang sesuai dengan *lepromatous leprosy* dan eritema nodosum leprosum. Radiologi thorak tampak fibroinfiltrat dan konsolidasi, dicurigai TB paru. Pemeriksaan sputum Tes Cepat Molekuler menunjukkan *very low detected* untuk kuman tuberkulosis yang sensitif rifampisin. Pasien mendapatkan *multidrug therapy* untuk Morbus Hansen Multibasiler, metilprednisolon serta Obat Anti Tuberkulosis kategori 1 dan memperlihatkan perbaikan klinis. Koinfeksi lepra dan TB jarang terjadi, diduga karena adanya kekebalan silang. Biasanya infeksi lepra mendahului TB, karena periode inkubasi lepra lebih lama. Mekanisme koinfeksi pada kasus diduga akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Terapi koinfeksi TB paru dan lepra dilakukan secara bersamaan dengan dosis rifampisin mengikuti dosis terapi tuberkulosis.

Kata kunci: lepra, koinfeksi, tuberkulosis.

MULTIBACILLARY HANSEN'S DISEASE AND PULMONARY TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Abstract

Leprosy and pulmonary tuberculosis (TB) that occur together in one individual are rarely found and reported 2-6 cases in every 100.000 population worldwide in a year. Coinfection can occur due to immunocompromised conditions. A 51-year-old woman complained generalized reddish lumps, appear occasionally since 1 year ago. Patient took methylprednisolone twice a day for 1 year. Physical examination revealed multiple nodules and erythematous plaques throughout the body and thickening left common perineal nerve. Slit skin smear was negative and no hypoesthesia spots were found. Skin biopsy demonstrated lymphocyte and neutrophil infiltrate in dermis, foam cells, grenz zone and panniculitis lobular, suggesting lepromatous leprosy and erythema nodosum leprosum. Thoracic radiology examination shows fibroinfiltrates and consolidation, suggesting pulmonary TB. Gene Expert Examination from sputum showed very low detection tuberculosis sensitive rifampicin. Patient received multidrug therapy for Multibacillary Morbus Hansen, methylprednisolone and Anti-Tuberculosis Drug category 1, and getting better. Coinfection leprosy and TB is rare, presumably because of cross-immunity. In coinfection, leprosy infection usually precedes TB. This is due to longer incubation period of leprosy than TB. The mechanism of coinfection in these patient due to long-term corticosteroid use. Therapy coinfection is performed simultaneously, with rifampicin dose suitable for tuberculosis treatment doses.

Keywords: coinfection, leprosy, tuberculosis.

* Departemen/SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya-RSUD dr. Saiful Anwar Malang

✉ E-mail: dayah.14pink@gmail.com

Pendahuluan

Lepra dan tuberkulosis (TB) paru adalah dua patogen yang sudah lama diidentifikasi mampu menginfeksi manusia. Kasus koinfeksi tercatat 2-6 per 100.000 penduduk dalam satu tahun. Kasus tuberkulosis paru dan lepra yang terjadi bersamaan merupakan kejadian yang tidak umum, bahkan di negara-negara di mana kedua infeksi mikro bakteri tersebut bersifat endemik. Data dari tiga pusat rujukan lepra di Hyderabad, India, dari tahun 2000-2013, terdapat tiga kasus koinfeksi yang teridentifikasi.¹

Kejadian koinfeksi lepra dan TB pada satu individu jarang terjadi, hal ini disebabkan oleh adanya kekebalan silang. Periode inkubasi bervariasi antara 6 bulan sampai 40 tahun untuk lepra dan 4 minggu untuk TB. Koinfeksi dapat terjadi dengan jarak waktu sekitar 2 bulan sampai 10-15 tahun, dan biasanya lepra mendahului TB. Mekanisme terjadinya koinfeksi lepra dan TB masih belum jelas, namun diduga imunitas seluler menurun pada lepra, terutama tipe multibasiler, mengakibatkan reaktivasi dari infeksi TB laten sehingga individu menjadi rentan terhadap infeksi TB. Selain itu, faktor kejadian koinfeksi lepra dengan TB paru juga dipengaruhi oleh penggunaan kortikosteroid jangka panjang yang biasa digunakan untuk terapi pada reaksi lepra.²

Berikut dilaporkan kasus koinfeksi Morbus Hansen (MH) Multibasiler (MB) dengan TB paru pada pasien perempuan berusia 51 tahun yang menggunakan kortikosteroid jangka panjang.

Kasus

Seorang perempuan usia 51 tahun dengan keluhan benjolan kemerahan yang nyeri di seluruh tubuh dengan nilai *Visual Analogue Scales* (VAS) 10. Benjolan kemerahan mulai muncul sejak 3 minggu sebelum dirawat di Rumah Sakit Umum

Daerah (RSUD) dr. Saiful Anwar Malang. Benjolan pertama muncul di wajah, kemudian di dada, perut, kedua lengan dan kedua kaki. Tidak terdapat benjolan yang pecah. Benjolan kemerahan yang dialami pasien bersifat hilang timbul sejak 1 tahun terakhir. Setiap muncul, pasien mengonsumsi metilprednisolon. Sepuluh hari sebelum dirawat di rumah sakit, pasien berobat ke Poli Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Saat di poliklinik, dilakukan pemeriksaan *slit skin smear* pada kedua telinga dan pada nodul, namun tidak didapatkan adanya bakteri tahan asam (BTA). Pasien tidak memiliki riwayat batuk lama ataupun batuk berdarah, keringat dingin pada malam hari, dan penurunan berat badan.

Pada pemeriksaan umum, pasien tampak sakit sedang dan tanda vital dalam batas normal. Pada pemeriksaan fisik pada bagian kepala, madarosis negatif (-) dan *saddle nose* negatif (-), konjungtiva anemis negatif (-), sklera ikterik negatif (-), dan pada mata kiri didapatkan konjungtiva hiperemis. Pada seluruh tubuh didapatkan nodul eritem multipel, dengan batas tegas, bentuk bulat, ukuran bervariasi antara 1-3 cm, plak eritem dan *patch* hiperpigmentasi dengan batas tegas, tepi irregular, bentuk dan ukuran bervariasi antara 0,5-1,5 cm. Pemeriksaan sensoris pada nodul di kedua tangan dan kaki didapatkan hasil hipostesia. Pada tubuh pasien tidak didapatkan bercak mati rasa. Kulit kering tampak pada kedua telapak tangan dan kaki, disertai atrofi otot-otot *thenar*, *hypothenar* dan *plantar pedis* (Gambar 1).

Pada pemeriksaan motorik saraf tidak didapatkan adanya kelemahan. Pemeriksaan sensoris pada 10 titik di telapak tangan dan kaki didapatkan hasil normal. Pemeriksaan saraf autonom didapatkan kulit kering (*xerosis cutis*) pada telapak tangan kanan dan kiri serta telapak kaki kanan dan kiri, namun tidak didapatkan adanya sianosis pada ujung jari-jari.

Pemeriksaan saraf tepi didapatkan adanya penebalan saraf *common perineus* kiri dengan konsistensi lunak, tanpa disertai adanya nyeri. Tidak didapatkan adanya kelemahan otot dalam 5 bulan terakhir, penurunan sensasi pada lebih dari 2 tempat dalam 6 bulan terakhir, rasa seperti kesemutan, ataupun ada nodul yang pecah, namun didapatkan lesi yang aktif di sekitar saraf perifer yaitu di wajah (saraf *facialis*). Pada pasien didapatkan kecacatan tingkat 1 berupa kelainan anatomi (atrofi otot) dan hipostesia pada tangan dan kaki. Tidak didapatkan kelainan ataupun penurunan visus mata pasien. Pada kornea mata tidak dilakukan tes swab.

Pemeriksaan radiologis thorak tampak fibroinfiltrat dan konsolidasi pada lapang paru kanan atas yang dicurigai TB paru. Pemeriksaan bakteri tahan asam dengan pewarnaan Ziehl Neelsen pada cuping telinga kanan dan kiri, *galabella*, dan nodul pada lengan atas kanan tidak didapatkan adanya BTA. Pemeriksaan histologi dari nodul yang diambil dengan cara plong biopsi pada lokasi lengan kanan didapatkan gambaran

epidermis yang intak dengan *woven* keratosis, pada lapisan dermis terdapat infiltrat limfosit dan neutrofil di sekitar lemak subkutan. Lapisan dermis retikuler sampai profundus mengandung limfosit, *foamy cells* yang berada di dekat saraf dan adneksa, tampak daerah yang mengesankan *grenz zone* dan dilatasi vaskuler. Tidak tampak adanya vaskulitis. Kesimpulan pemeriksaan histopatologi sesuai dengan gambaran lepra tipe *Lepromatous Leprosy* (LL) serta panniculitis lobular yang mendukung eritema nodosum leprosum (Gambar 2).

Pemeriksaan laboratorium, didapatkan leukositosis (23.250/ μ L), neutrofilia, limfositopenia, peningkatan prokalsitonin, dan hipokalemi ringan. Pemeriksaan urinalisa tidak didapatkan adanya infeksi saluran kencing. Pemeriksaan *Fecal Occult Blood Testing* (FOBT) didapatkan hasil negatif. Diagnosis pada pasien ini ialah Morbus Hansen (MH) Multibasiler (MB) dengan Eritema Nodosum Leprosum (ENL) dan TB paru. Pasien mendapatkan terapi MDT MB selama 12 bulan, metilprednisolon 32 mg/hari pemberian direncanakan selama 14 hari. Pemberian metilprednisolon diindikasikan karena adanya lesi aktif di dekat saraf *facialis*.

Gambar 1. Gambaran lesi pada seluruh tubuh.

Keterangan: Terdapat nodul eritema multipel (↗), plak eritema (↗) dan patch hiperpigmentasi (↗) dengan distribusi tersebar.

Gambar 2. Pemeriksaan biopsi patologi anatomi pada nodul di lengan.

Keterangan: Tampak epidermis yang intact dengan *woven* keratosis panah warna hijau (➡), lapisan dermis terdapat serbukan sel-sel limfosit, *foam cells* berada di dekat saraf dan adneksa panah warna merah (➡), tampak daerah *grenz zone* panah warna kuning (➡), lemak subkutan dengan limfosit dan neutrofil, yang terdapat di sekitar lobules panah warna biru (➡) (dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin, perbesaran 100x (A), 200 (B), 400x (C), dan 1000x (D))

Pada hari ke-9 perawatan terdapat perbaikan klinis. Dilakukan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) pada sputum. Pemeriksaan TCM bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya *deoxyribonucleic acid* (DNA) *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensinya terhadap rifampisin. Pemeriksaan TCM didapatkan hasil kuman TB terdeteksi *very low* dan sensitif rifampisin. Terapi ditambahkan OAT kategori 1 yang terdiri dari isoniazid 300 mg, rifampisin 450 mg, pirazinamid 500 mg, dan etambutol 250 mg (fase intensif selama 2 bulan), terapi lain-lain dilanjutkan. Pada hari ke-12 perawatan sudah tidak didapatkan keluhan dan keadaan klinis pasien membaik.

Pembahasan

Diagnosis lepra dapat ditegakkan berdasarkan 3 tanda kardinal, yaitu lesi kulit

anestesi, penebalan saraf perifer, dan ditemukan *M. leprae* sebagai bakteriologis positif. Jika terdapat satu dari 3 tanda kardinal sudah dapat ditegakkan diagnosis kusta.³ Pada pasien ini terdapat dua tanda kardinal, yaitu lesi yang hipostesia pada nodul di kaki dan tangan, serta penebalan saraf *common perineus* kiri. Penegakkan diagnosis lepra juga dapat dilakukan dengan pemeriksaan histopatologis.

Gambaran histopatologis tipe LL didapatkan *foamy* makrofag, terdapat *grens zone* yang memisahkan epidermis dan dermis. Berdasarkan pewarnaan Fite dapat dilihat bakteri tahan asam yang banyak. Pada tipe *borderline* didapatkan campuran unsur-unsur tersebut.^{4,5} Gambaran histopatologi ENL berupa infiltrat neutrofil dan *foamy cells* pada subkutis. Selain itu, ditemukan eosinofil, plasma sel, dan sel mast. Pada ENL juga didapatkan panniculitis lobular yang dapat disertai vaskulitis.

Gambaran vaskulitis tidak selalu ada dan lebih sering ditemukan pada lesi yang sangat awal.⁶ Pada pasien didapatkan gambaran epidermis yang intak dengan *woven* keratosis, pada lapisan dermis terdapat infiltrat limfosit dan neutrofil di sekitar lemak subkutan. Lapisan dermis retikuler sampai profundus mengandung limfosit, *foamy cells* yang berada di dekat saraf dan adneksa, tampak daerah yang mengesankan *grenz zone* dan dilatasi vaskuler serta panniculitis lobular. Berdasarkan pemeriksaan histopatologis pasien pada kasus sesuai dengan lepra tipe LL dan ENL. Pasien didiagnosis morbus MH MB dengan ENL.

Umumnya, pada pemeriksaan *slit skin smear* MH MB didapatkan BTA positif.⁷ Apusan negatif tidak akan menyingkirkan diagnosis lepra secara otomatis. Hal ini karena sensitivitas *slit skin smear* untuk diagnosis lepra rendah (10-50%) jarang lebih dari 50%, namun spesifisitasnya hampir 100%. Masalah pada pemeriksaan *slit skin smear* adalah logistik dan reliabilitas atau kepercayaan dari teknik pengambilan, pewarnaan, dan interpretasi slide.⁸ Beberapa kesalahan yang mungkin dan harus dihindari pada pemeriksaan *slit skin smear*, antara lain adalah jika potongan kulit tidak cukup dalam untuk mencapai granuloma dan goresan dari permukaan potongan tidak dilakukan dengan benar, sampel jaringan yang mengandung basil yang cukup mungkin tidak diperoleh, jika spesimen yang diperoleh tidak segera terfiksasi, maka basil akan terdegenerasi dan hilang. Serta, jika sumber cahaya mikroskop tidak memadai dan tidak dengan penerangan yang sesuai, maka identifikasi basil yang solid akan keliru.⁹

Salah satu hipotesis yang mendasari hubungan antara lepra dan TB paru adalah adanya kekebalan silang, individu yang sebelumnya sudah terinfeksi tuberkulosis akan memperoleh kekebalan terhadap lepra. Hipotesis ini masih belum disepakati, karena ada bukti yang menunjukkan adanya kejadian

lepra dan tuberkulosis pada individu yang sama. Menurut Lazaro *et al*, sekitar 5% dari individu yang terinfeksi *M. leprae* di daerah endemik memiliki kecenderungan terinfeksi TB paru.¹⁰ Ada beberapa hal yang mempengaruhi infeksi kedua penyakit tersebut, di antaranya adalah respons imun pada *host*.¹¹ Interaksi antara lepra dan TB dan dampaknya pada insiden satu sama lain masih tetap menjadi perdebatan. Suatu teori menyebutkan adanya gangguan respons imun seluler pada *M. leprae* pada pasien LL akan mengakibatkan *M. tuberculosis* menjadi lebih virulen.¹² Hal ini bertentangan dengan hipotesis sebelumnya, yaitu bahwa orang-orang dengan kekebalan yang didapat terhadap *M. leprosy* akan kurang rentan terhadap TB paru dibandingkan populasi umum karena adanya kekebalan silang.¹¹

Pada pasien didapatkan adanya koinfeksi lepra dan TB paru. Pasien belum pernah didiagnosis lepra ataupun TB paru sebelumnya. Keluhan pasien awalnya adalah sering muncul nodul kemerahan yang terasa nyeri dan panas selama 1 tahun. Setelah pasien dirujuk ke RSSA dan dilakukan pemeriksaan baru diketahui pasien menderita lepra dengan reaksi tipe 2 (ENL), bersamaan dengan itu dari pemeriksaan radiologis thoraks dicurigai ada TB paru yang kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan sputum. Dari hasil pemeriksaan sputum TCM didapatkan hasil kuman tuberkulosis yang sensitif rifampisin terdeteksi *very low*. Berdasarkan hasil pemeriksaan tersebut pasien didiagnosis MH MB dengan ENL dan TB paru.

Telah diketahui bahwa infeksi tuberkulosis dapat berkembang dengan faktor risiko tertentu di antaranya infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) dan penggunaan agen immunosupresif atau glukokortikosteroid. Dalam kasus lepra, kortikosteroid digunakan untuk mengobati reaksi tipe 1 dan reaksi tipe 2 serta *silent neuropati*.

Rawson *et al.* melaporkan adanya koinfeksi tuberkulosis paru setelah mendapat terapi dengan kortikosteroid pada 2 pasien lepra.¹³ Trindade *et al.* melaporkan 1 pasien didiagnosa TB paru setelah 3 bulan mendapatkan kortikosteroid untuk terapi reaksi tipe 1 lepra.¹⁴ Pada pasien ada riwayat penggunaan kortikosteroid jangka panjang (sekitar 1 tahun), hal ini dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya koinfeksi TB paru.

Imunitas seluler menurun pada lepra, terutama tipe MB yang mengakibatkan reaktivasi dari infeksi TB laten sehingga individu menjadi rentan terhadap infeksi baru.² Pasien LL memperlihatkan respons TNF- α yang rendah serta menurunnya molekul induksi sinyal seperti *chemokine ligand-2* (CCL-2). Hal ini mungkin menjelaskan penyebab meningkatnya penyebaran dan pertumbuhan tuberkulosis pada penderita lepra multibasiler.^{2,13}

Berdasarkan Pedoman Nasional Program Pengendalian Kusta yang dikeluarkan tahun 2012, pasien lepra yang menderita TB, maka pengobatan OAT dan MDT dapat diberikan bersamaan, dengan dosis rifampisin yang diberikan mengikuti dosis rifampisin untuk terapi tuberkulosis. Untuk pasien MH MB dengan TB, pengobatan kusta cukup dengan dapson dan klofazimin/lampren, rifampisin tidak perlu diberikan karena sudah diberikan dari obat TB. Lama pengobatan tetap disesuaikan dengan jangka waktu pengobatan MB. Jika pengobatan TB sudah selesai, maka pengobatan kusta kembali sesuai blister MDT.⁷ Pada pasien ini sebelumnya saat di poli telah mendapatkan MDT MB pada bulan pertama, maka rifampisin untuk hari pertama sudah diminum. Saat pasien didiagnosis TB paru dan diberikan OAT, pemberian MDT MB tetap dilanjutkan sesuai dengan Pedoman Nasional Program Pengendalian Kusta. Untuk MDT bulan kedua akan dilanjutkan

tanpa rifampisin, karena pasien telah mendapatkan rifampisin dari OAT.

Kesimpulan

Telah dilaporkan kasus koinfeksi lepra dan tuberkulosis paru pada perempuan berusia 51 tahun. Pasien merupakan penderita MH MB dengan ENL dan TB paru. Selama dirawat pasien mendapatkan terapi MDT MB bulan pertama dan OAT, serta metilprednisolon tablet 32 mg/hari untuk ENL. Setelah dirawat selama 12 hari pasien mengalami perbaikan klinis. Koinfeksi lepra dan TB paru pada pasien ini disebabkan oleh penggunaan metilprednisolon jangka panjang. Terapi pada keadaan ini dapat dilakukan secara bersamaan (MDT MB dan OAT kategori 1), dengan dosis rifampisin sesuai untuk dosis tuberkulosis.

Daftar Pustaka

1. Sendrasoa FA, Ranaivo IM, Raharolahy O, Andrianarison M, Ramarozatovo LS, Rapelanoro Rabenja F. Pulmonary Tuberculosis and Lepromatous Leprosy Coinfection. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2015; 2015.
2. Choubey S, Sharma M, Agrawal B. Pulmonary Tuberculosis and Lepromatous Leprosy Co-Infection in a Single Individual: A Case Report. *The Journal of Association of Chest Physicians*. 2014; 2 (1):40.
3. Widasmara D. *Penyakit Kusta Sebuah Perspektif Klinis*. Malang: UB Press; 2018. Hlm. 1-20.
4. Kumar H, Chauhan A. Leprosy Reactions: Pathogenesis and Clinical Features. Dalam: Kumar B, Kar HK. *IAL Textbook Of Leprosy*. 2th Edition. New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2017. Hlm. 416-440.

5. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012. P. 2253-62.
6. Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. *Clinics in Dermatology*. 2015; 33 (1):38-45.
7. Kementrian Kesehatan RI. Buku Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2012. Hlm. 72-74.
8. Naveed T, Shaikh ZI, Anwar MI. Diagnostic Accuracy of Slit Skin Smears in Leprosy. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2015; 1(5):649.
9. Joyce Ponnaiya. Laboratory Diagnosis. Dalam: Kumar B, Kar HK. *IAL Textbook Of Leprosy*. 2th Edition. New Delhi: The Health Sciences Publisher. 2017. P. 278-289.
10. Sauer ME, Salomão H, Ramos GB, DEspindula HR, Rodrigues RS, Macedo WC, Sindeaux RH, Mira MT. Genetics of Leprosy: Expected and Unexpected Developments and Perspectives. *Clinics in Dermatology*. 2015; 33(1):99-107.
11. de Rijk A. Combining Tuberculosis and Leprosy Services in One Programme. *The Ethiopian Journal of Health Development*. 2017; 1(2).
12. Mendum TA, Schuenemann VJ, Roffey S, Taylor GM, Wu H, Singh P, Tucker K, Hinds J, Cole ST, Kierzek AM, Nieselt K. *Mycobacterium leprae* Genomes from a British Medieval Leprosy Hospital: Towards Understanding an Ancient Epidemic. *BMC Genomics*. 2014; 15 (1):270.
13. Rawson TM, Anjum V, Hodgson J, Rao AK, Murthy K, Rao PS, Subbanna J, Rao PV. Leprosy and Tuberculosis Concomitant Infection: a Poorly Understood, Age-Old Relationship. *Lepr Rev*. 2014; 85(4):288-95.
14. Trindade MÂ, Miyamoto D, Benard G, Sakai-Valente NY, Vasconcelos DD, Naafs B. Leprosy and Tuberculosis Co-Infection: Clinical and Immunological Report of Two Cases and Review of the Literature. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013; 88 (2):236-40.