

LEPROSY NEUROPATHY

Fahrani Yossa Prachika¹, Shahdevi Nandar Kurniawan²

¹Doctor Profession Study Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia.

²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang, Indonesia.

Correspondence : shahdevinandar@ub.ac.id

Abstract

Leprosy is a major cause of peripheral neuropathy in developing countries, affecting sensory, motor, and autonomic nerve function. Neuropathy complications can include sensory loss and muscle weakness. Impaired sensory nerve function is often the first symptom encountered in leprosy neuropathy. Early detection and treatment of neuropathy in leprosy are important to prevent disability.

Keyword : Leprosy, Neuropathy, Sensory Nerves

PENDAHULUAN

Kusta/Leprosy merupakan penyebab utama neuropati perifer pada negara-negara berkembang, mempengaruhi fungsi saraf sensorik, motorik dan otonom. Komplikasi neuropati dapat berupa kehilangan kemampuan sensorik dan kelemahan otot. Gangguan fungsi saraf sensorik seringkali menjadi gejala yang pertama ditemui pada neuropati kusta. Deteksi dini dan pengobatan neuropati pada kusta penting untuk mencegah kecacatan.

DEFINISI

Kusta/leprosy adalah penyakit menular menahun yang disebabkan oleh Mycobacterium leprae yang menyebabkan kerusakan pada saraf tepi, terutama sel Schwann. *M. leprae* merusak saraf tepi tubuh manusia. Tergantung pada kerusakan pada saraf tepi, akan terjadi gangguan fungsi saraf tepi seperti gangguan sensorik, motorik, dan otonom. Secara umum, jika ada kerusakan fungsi saraf yang tidak tertangani secara tepat dan tepat, kecacatan akan menjadi lebih parah. Kerusakan pada fungsi sensorik mengakibatkan mati rasa pada telapak tangan dan kaki, dan cedera dapat terjadi dengan mudah (1,2).

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi kusta di dunia masih cukup tinggi. WHO mencatat bahwa pada tahun 2014, 213.899 kasus baru kusta terdeteksi di seluruh dunia, dengan kasus tertinggi di wilayah Asia Tenggara dengan total 154.834 kasus.

Indonesia menduduki peringkat ketiga negara endemik kusta setelah India dan Brasil. Jawa Timur merupakan salah satu endemik daerah penderita kusta di Indonesia. Sementara itu,

menurut Survei Kementerian Kesehatan tahun 2013, sepertiga dari penderita kusta di Indonesia berada di Jawa Timur dan setara dengan 5620 pasien (14% dialami oleh anak cacat

tetap). Juga, sampai September 2014 terdapat 5622 kasus baru yang teridentifikasi (1,3).

ETIOLOGI

Penyebab neuropati ini adalah karena makrofag gagal memfagosit *M. leprae* di dalam tubuh, yang merusak sistem saraf sehingga saraf tidak bisa menghantarkan sinyal antara otak dan bagian tubuh lainnya (1).

PATOFISIOLOGI

Leprosy Neuropathy dianggap penyakit degeneratif perifer kronis yang paling umum yang berasal dari infeksi, seperti *M. leprae* salah satu dari sedikit bakteri patogen dengan kemampuan untuk memasuki sistem hemato-neuro, menginvasi sistem saraf perifer, dan menyebabkan infeksi.

M. leprae memasuki sistem saraf perifer dengan cara menyerang sel glial, seperti sel Schwann dan menginduksi kerusakan saraf oleh mekanisme langsung dan tidak langsung.

Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa pemrograman ulang sel terjadi selama interaksi antara *M. leprae* dan Sel Schwann untuk diubah menjadi sel-sel yang mirip dengan sel yang dikenal sebagai progenitor/stem-like cells (pSLCs), berkontribusi pada penyebaran basil secara sistemik. Sel Schwann bertransdiferensiasi menjadi myofibroblast yang memproduksi matriks ekstraseluler (ECM) di bawah rangsangan faktor pertumbuhan beta-1 (TGF-b1).

Article History:

Received: February 15, 2023; Accepted: February 27, 2023; Published: March 1, 2023

Cite As:

Prachika FY ID, Kurniawan SN. Leprosy neuropathy. Journal of Pain, Headache and Vertigo; 2023.4:12-15.
DOI:10.21776/ub.jphv.2023.004.01.3

M. leprae telah dilaporkan menginduksi peristiwa ini, karena basil memiliki kemampuan untuk meningkatkan ekspresi TGF- β 1 dan reseptornya di Sel Schwann yang dapat menyebabkan kerusakan saraf lebih lanjut melalui proses fibrosis. Infeksi *M. leprae* menginduksi demielinasi setelah kontak dengan serat mielin, menyebabkan kerusakan selubung mielin yang melindungi saraf (1,2).

MANIFESTASI KLINIS

Leprosy dapat didefinisikan sebagai pembesaran dan/atau nyeri tekan padasaraf perifer (termasuk kulit) dengan atau tanpa gangguan sensorik dan/atau motorik di area distribusi saraf yang umumnya terlibat dalam kusta tanpa adanya kulit yang khas lesi untuk kusta dan apusan kulit negatif (4).

Studi yang dilakukan oleh Trujillo-Ramirez menemukan bahwa nyeri pada cabang saraf medianus adalah manifestasi penyakit yang paling umum diikuti oleh nyeri pada cabang saraf radial. Penebalan saraf adalah presentasi langka secara keseluruhan, mencapai frekuensi maksimum 6,03% untuk cabang saraf sciatic-popliteal. Lebih umum menemukan rasa sakit dan penebalan daripada penebalan saja. Sangat sedikit pasien (3,55%) yang menunjukkan nyeri dan/atau penebalan batang saraf auricular. Pola penebalan yang ditemukan secara bersamaan pada ketiga saraf (radial, median, dan ulnaris) adalah yang paling umum (5).

DIAGNOSIS

Evaluasi klinis adalah langkah pertama dalam diagnosis kusta dan umumnya cukup dalam kebanyakan kasus. Memperoleh riwayat perjalanan atau keluarga (misalnya diadopsi atau bermigrasi dari daerah endemik) penting ketika mempertimbangkan diagnosis kusta. Selain itu, informasi praktis tentang langkah-langkah perlindungan dari tim perawatan (misalnya, indeks kecurigaan yang tinggi dan memakai sarung tangan) untuk mencegah penularan harus disertakan. Lesi kulit biasanya merupakan manifestasi klinis pertama yang diamati. Jika perawatan medis yang tepat tidak diterima, kusta dapat berkembang menjadi kerusakan permanen pada kulit, saraf, anggota badan, dan organ lainnya (3).

Para ahli WHO telah membuat daftar kriteria diagnostik utama sebagai berikut: (A) lesi kulit hipopigmentasi atau eritematosa atau bercak kulit kemerahan dengan kehilangan sensasi yang pasti; (B) saraf tepi yang menebal atau membesar dengan hilangnya sensasi dan/atau kelemahan otot yang dipersarafi oleh saraf tersebut; dan (C) apusan kulit tahan asam atau basil positif yang diamati pada apusan/biopsi kulit. Ketika ketiga tanda tersebut ada, akurasi diagnostik mencapai 95% (3).

Pemeriksaan Slit-Skin Smear

Pemeriksaan basiloskopi merupakan metode penting untuk diagnosis yang akurat. Situs yang disukai untuk pengumpulan sampel adalah lesi aktif atau lesi dengan sensitivitas yang berubah, serta lobus telinga dan siku kontralateral. Pemeriksaan ini memiliki spesifisitas 100% dan sensitivitas 50%. Setelah pengumpulan, pewarnaan Fite atau pewarnaan Ziehl-Neelsen yang dimodifikasi digunakan untuk memeriksa basil tahan asam dan menghitung skala logaritmik Ridley atau skor indeks bakteri. Hasil positif menunjukkan bahwa pasien memiliki MB. Namun, hasil negatif tidak mengesampingkan

diagnosis klinis kusta dan tidak serta merta mengklasifikasikan pasien sebagai penderita PB (3,6,7).

Pemeriksaan Biopsi Kulit dan Histopatologi

Biopsi kulit adalah alat diagnostik penting untuk kusta. Biopsi diperoleh dari tepi terdepan dari lesi kulit terbaru dan aktif dengan seluruh ketebalan dermis, setidaknya sebagian dari lesi lemak subkutan, dan diwarnai sesuai dengan metode Fite-Faraco (3).

Temuan histopatologi digunakan sebagai kriteria dalam klasifikasi spektral Ridley-Jopling yang mendefinisikan lima tipe spektral kusta (TL, BT, BB, BL, dan LL) (3).

Spesifisitas spesimen biopsi kulit dan pemeriksaan histopatologi berkisar antara 70% sampai 72%, tetapi sensitivitas berkisar antara 49% sampai 70%. Di antara 100 pasien kusta yang baru didiagnosis dan tidak diobati yang diklasifikasikan ke dalam kelompok PB dan MB menurut klasifikasi WHO, sensitivitas dan spesifisitas klasifikasi WHO masing-masing adalah 63% dan 85%, menggunakan hasil tes slit-skin smear dan tes kulit. pemeriksaan biopsi sebagai standar emas (3).

Pemeriksaan Lepromin

Tes lepromin adalah injeksi antigen lepromin intradermal (*M. leprae* yang dinonaktifkan yang diekstrak dari lepromas) ke permukaan flektor lengan bawah, dan reaksi hipersensitivitas tipe tertunda dibaca pada dua titik waktu. Pada inspeksi, ada reaksi awal (Fernandez) dan yang lainnya untuk reaksi lambat (Mitsuda). Reaksi Fernandez dilakukan selama 24 atau 48 jam. Reaksi Mitsuda dibaca pada 21 hari dan menunjukkan resistensi terhadap *Bacillus*. Nodul berukuran >5 mm menunjukkan hasil positif (3).

Sebuah uji klinis menunjukkan bahwa kedua antigen pada dosis rendah memiliki sensitivitas 20% dan 25% pada pasien kusta BT/TT, tetapi spesifisitasnya adalah 100% dan 95%; pada dosis tinggi kedua antigen, sensitivitas 10% dan 15%, spesifisitas 70% dan 60%, dan pasien kusta BL/LL anergik terhadap antigen kusta (3).

Test PCR

Polymerase chain reaction (PCR) adalah teknik molekuler yang digunakan untuk mendeteksi asam deoksiribonukleat (DNA) pada *M. leprae* dan *M. lepromatosis*. Sebagian besar kasus kusta awal pada anak-anak tetap BTA-negatif pada apusan kulit. PCR dilaporkan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (87-100%) pada pasien dengan tipe BI atau LL positif; namun, sensitivitas PCR bisa lebih rendah (30-83%) pada pasien dengan tipe BI atau TT negatif (3,8).

Pemeriksaan Serologis

Glikolipid fenolik 1 (PGL-1) adalah antigen yang paling sering dipelajari. Struktur kimia PGL-1 merupakan antigen spesifik dari *M. leprae*. Uji serologis bertujuan untuk mendeteksi antibodi PGL-1 yang mengindikasikan infeksi *M. leprae*. Tes ini dapat digunakan untuk memantau keefektifan terapi, menyelidiki prevalensi penyakit, dan mengeksplorasi distribusi infeksi dalam suatu populasi. Dari semua tes serologis yang tersedia, ringkasan sensitivitas ELISA adalah 63,8%, dan spesifisitasnya adalah 91,0% (3,8).

KLASIFIKASI

Tabel 1. Klasifikasi Lepra (3)

WHO	Ridley-Jopling	Lesi Kulit	Kerusakan Saraf	Kriteria bakteriologi mikroskopi
Pausi Basiler				
1 lesi kulit	Tuberculoid (TT)	Lesi unik dan terinfiltrat	Tidak ada kerusakan	Negatif
2-5 lesi kulit	Borderline tuberculoid (BT)	Stasis dan lesi hipopigmen-tasi sedikit atau banyak lesi dengan ukuran bervariasi	Sedikit kerusakan saraf sedikit atau tidak ada kerusakan saraf	Negatif/ 1+
Multibasiler (MB)				
>5 lesi	Borderline Borderline (BB)	Lesi multipel dan makulopapular	Penebalan saraf akhir	$\geq 2+$
	Borderline Lepromatous (BL)	Lesi multipel dan makulopapular dan nodul	Penebalan saraf akhir	$\geq 2+$
	Lepromatous (LL)	Lesi multipel dan makulopapular dan nodul	Penebalan saraf akhir	$\geq 2+$

TATA LAKSANA

Pengobatan kusta dibakukan di seluruh dunia dan berdasarkan rekomendasi WHO yang dikeluarkan pada tahun 1982. Serupa dengan tuberkulosis, pengobatan kusta melibatkan terapi multi-obat (MDT) Tiga obat pilihan pertama adalah: dapson, rifampisin, dan klofazimin. Monoterapi dengan hanya menggunakan salah satu obat ini sudah tidak digunakan karena adanya resistensi.

Dapson

Dapson (4,4'-diaminodiphenylsulfone) adalah yang pertama digunakan sebagai monoterapi dalam pengobatan kusta pada tahun 1941. Dengan menghambat sintesis asam folat bakteri, dapson memiliki efek bakteristatik pada *M. leprae*. Efek samping termasuk hemolisis tergantung dosis dan pembentukan methemoglobin, tingkat keparahan yang lebih jelas dalam kasus defisiensi dehidrogenase glukosa-6-fosfat. Efek samping lainnya adalah gejala gastrointestinal, sakit kepala, dan kelelahan. Efek samping yang jarang adalah reaksi fototoksik, urtikaria, erupsi obat tetap, eritema multiforme, sindrom DRESS, agranulositosis, dan hepatitis. Tidak diketahui teratogenisitas dan kehamilan bukan merupakan kontraindikasi. Dosis harian adalah 100 mg untuk semua bentuk kusta.

Rifampisin

Bekerja dengan menghambat RNA polimerase bakteri sehingga memiliki efek bakterisida pada mikobakterium.

Efek samping yang parah, yang diamati dalam kasus penyalahgunaan alkohol seperti hepatotoksitas dengan peningkatan tes fungsi hati dan kolestasis intrahepatik. Efek samping lainnya berhubungan dengan saluran cerna (mual, muntah, diare). Manifestasi kulit berupa makula eritematosa pada wajah dan kulit kepala dapat terjadi 2-3 jam setelah asupan. Rifampisin menyebabkan perubahan warna merah jingga pada cairan tubuh seperti air liur, urin, dan air mata.

Rifampisin bersifat teratogenik dan juga mengurangi efektivitas kontrasepsi oral. Dalam pengobatan kusta, dosis untuk orang dewasa adalah 600 mg sekali sebulan. Obat harus diminum bersamaan dengan makan.

Tabel 2. Regimen Pengobatan Lepra (3,8,9)

Diagnosis	Populasi	Medikasi	Dosis	Durasi
PB	Dewasa	Rifampisin	600 mg/ bulan	6 bulan
		Klofazimin	300 mg/ bulan + 50 mg/ hari	
		Dapson	100 mg/ bulan	
	Anak-anak (10-14 tahun)	Rifampisin	450 mg/ bulan	12 bulan
		Klofazimin	150 mg/ bulan + 50 mg/ hari	
		Dapson	50 mg/ hari	
MB	Anak-anak	Rifampisin	10 mg/ kg/ bulan	12 bulan
		Klofazimin	6 mg/kg/ bulan + 1 mg/ kg/ bulan	
		Dapson	2 mg/ kg/ bulan	
	Dewasa	Rifampisin	600 mg/ bulan	12 bulan
		Klofazimin	300 mg/ bulan + 50 mg/ hari	
		Dapson	100 mg/ bulan	
Anak-anak (10-14 tahun)	Rifampisin	450 mg/ bulan	12 bulan	
	Klofazimin	150 mg/ bulan + 50 mg/ hari		
	Dapson	50 mg/ hari		
Anak-anak	Rifampisin	10 mg/ kg/ bulan	12 bulan	
	Klofazimin	6 mg/kg/ bulan + 1 mg/ kg/ bulan		
	Dapson	2 mg/ kg/ bulan		

Tabel 3. Pengobatan Nyeri Neuropatik Lepra

Medikasi	Dosis Harian
Antidepresan trisiklik	
Amitriptilin	10-150 mg
Nortriptilin	10-50 mg
Imipramin	25-150 mg
Clomipramin	25-150 mg
Fenotiazin	
Klorpromazin	25-100 mg
Levomepromzin	10-100 mg
Antikonvulsan	
Carbamazepine	200-1200 mg
Oxcarbazepine	300-900 mg
Gabapentin	900-2400 mg
Topiramamat	25-800 mg

Klofazimin

Klofazimin memiliki antiinflamasi dan hanya efek bakterisidal kecil; itu adalah obat pilihan pertama dalam pengobatan kusta multibasiler dan juga cocok untuk mengobati reaksi kusta tipe 2. Lebih dari 75% pasien yang diobati dengan klofazimin mengalami hiperpigmentasi merah-coklat pada lesi kusta setelah hanya beberapa minggu, yang terutama menonjol pada ras kaukasia. Perubahan kulit ini sembuh dengan sangat lambat selama berbulan-bulan dan tahun, dan hanya setelah pengobatan dihentikan; mereka

sering menjadi penyebab penghentian pengobatan dini pada wanita muda, yang mengakibatkan kekambuhan dan terjadinya reaksi kusta. Selain konjungtiva, cairan tubuh juga berubah warna. Efek samping lainnya termasuk xerosis dan sering gejala gastrointestinal.

Regimen Tatalaksana

Asosiasi Medis Brasil (AMB) menganjurkan bahwa pengobatan nyeri neuropatik harus melibatkan penggunaan 3 kelas obat yaitu: antidepresan trisiklik (amitriptilin, nortriptilin, imipramin dan klomipramin), neuroleptik fenotiazin (klorpromazin, levomepromzin) dan antikonvulsan (karbamazepin, gabapentin, oxcarbazepine, topiramate, pregabalin) yang dapat dikaitkan dengan analgesik dan antiradang sesuai kebutuhan setiap pasien.

PROGNOSIS

Hasil penelitian deskriptif di Brazil pada tahun 2013 menunjukkan peningkatan yang signifikan pada gejala bagi mereka yang menerima pengobatan dibandingkan dengan mereka yang tidak, meskipun terdapat beberapa pasien yang tidak mengalami perbaikan kondisi, penyebabnya adalah: tingkat efek samping yang tinggi, dosis obat yang digunakan tidak mencukupi, dan tidak digunakannya politerapi dalam kasus di mana respons terapeutik untuk satu obat tidak memuaskan (6).

DAFTAR ISI

1. Widasmara D, Panjarwanto DA, Sananta P. The correlation of semmes–weinstein monofilament test with the level of p-75 neurotrophin as marker of nerve damage in leprosy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 2020. 13:399–404.
2. Oliveira JA da P de, Athaide MM de, Rahman AU, de Mattos Barbosa MG, Jardim MM, Moraes MO, et al. Kynurenes in the Pathogenesis of Peripheral Neuropathy During Leprosy and COVID-19. Vol. 12, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A; 2022.
3. Chen KH, Lin CY, Su S bin, Chen KT. Leprosy: A review of epidemiology, clinical diagnosis, and management, *Journal of Tropical Medicine*. Hindawi Limited; 2022. Vol 2022.
4. Brandsma W, Post E, Wagenaar I, Alam K, Shetty V, Husain S, et al. Pure neural leprosy—mind the diagnosis. *Lepr Rev*; 2021. 92(1):38–46.
5. Trujillo-Ramirez L, Palacios-Ariza MA, Pradilla I, Gamboa LA. Peripheral neuropathy in leprosy: Clinical manifestations and disability in a Colombian national referral center. *Dermatol Reports*; 2022. 14(2).
6. Arco R del, Nardi SMT, Bassi TG, Paschoal VDA. Diagnosis and medical treatment of neuropathic pain in leprosy. *Rev Lat Am Enfermagem*; 2016. Aug 8;24:e2731.
7. Giesel LM, Hökerberg YHM, Pitta IJR, Andrade LR, Moraes DB, da Costa Nery JA, et al. Clinical prediction rules for the diagnosis of neuritis in leprosy. *BMC Infect Dis*; 2021. Dec 1;21(1).
8. Fischer M. Leprosy. An overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*; 2017. Aug 1;15(8):801–27.
9. Reza R, Zamroni A, Dessika R, Rodhiyan R, Shahdevi NK. Diabetic Neuropathic Pain, *Journal of Pain, Headache and Vertigo*; 2021;2(1):8-12. DOI: 10.21776/ub.jphv.2021.002.01.3