

LAPORAN KASUS

SINDROM HIPERSENSITIVITAS DAPSON PADA PASIEN MORBUS HANSEN MULTI-BASILER: LAPORAN KASUS

Fitri Kadarsih Bandjar

Bagian Dermatology dan Venereology Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura, Ambon.

Corresponding author email: achybandjar@gmail.com

Abstrak

Sindrom dapson adalah sindrom yang terjadi setelah terapi dapson dalam rentang waktu 48 jam sampai dengan 6 bulan setelah penggunaan dapson dan tidak tergantung pada dosis obat. Manifestasi klinis sindrom dapson dapat menyerupai alergi obat lain dan memiliki risiko fatal jika tidak ditangani dengan benar. Trias klasik sindrom dapson terdiri dari demam, keterlibatan organ internal dan erupsi kulit (dermatitis eksfoliativa). Diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson ditegakkan jika terjadi reaksi hipersensitivitas setelah terapi dapson selama 2-8 minggu diikuti dua dari gejala berikut: demam, erupsi kulit, limfadenopati, dan gangguan fungsi hati. Pengobatan sindrom hipersensitivitas dapson adalah menghentikan segera obat dapson dan pemberian kortikosteroid yang adekuat. Seorang laki-laki berusia 17 tahun didiagnosis dengan morbus hansen multibasiler dan menerima terapi *multi drug therapy*-multibasiler (MDT-MB) untuk bulan kedua. Enam minggu setelah memulai terapi, muncul demam, bentol dan luka pada hampir seluruh tubuh disertai mata kuning. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan makula hiperpigmentasi, nodul, ulkus, konjungtiva anemis dan sklera ikterik. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia, leukositosis, dan peningkatan enzim hati. Berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang, diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson ditegakkan. Setelah penghentian dapson dan pemberian desoksimeson 5 mg per 24 jam secara intravena yang kemudian diturunkan secara bertahap, temuan klinis dan laboratorium menunjukkan perbaikan.

Kata kunci : sindrom hipersensitivitas dapson, morbus hansen multibasiler, kortikosteroid

Abstract

Dapsone syndrome is a syndrome that occurs after dapsone therapy within a period of 48 hours to 6 months after dapsone use and does not depend on the drug dose. The clinical manifestations can resemble other drug allergies and have a fatal risk if not treated properly. The classic triad of dapsone syndrome consists of fever, internal organ involvement and skin eruption/exfoliative dermatitis. The diagnosis of dapsone hypersensitivity syndrome is made if a hypersensitivity reaction occurs after dapsone therapy for 2-8 weeks followed by two of the following symptoms: fever, skin eruption, lymphadenopathy, and impaired liver function. Treatment of dapsone hypersensitivity syndrome is to immediately stop the dapsone drug and administer adequate corticosteroids. We report the case of a 19-year-old male diagnosed with multibacillary leprosy and receiving multidrug therapy-multibacillary (MDT-MB) therapy for the second month. Six weeks after starting therapy, fever, bumps and sores appeared almost all over the body accompanied by yellow eyes. On physical examination, hyperpigmented macules, nodules, ulcers, anemic conjunctiva and icteric sclera were found. Laboratory examination revealed anemia, leukocytosis, and increased liver enzymes. Based on clinical findings and supporting examinations, a diagnosis of dapsone hypersensitivity syndrome was made. After starting dapsone and administering desoxymethasone 5 mg per 24 hours intravenously, then tapered, clinical and laboratory findings showed improvement.

Keywords: *dapsone hypersensitivity syndrome, multibacillary leprosy, corticosteroids.*

PENDAHULUAN

Obat-obatan merupakan penyebab penting kerusakan hati (*Drug Induced Liver Injury/DILI*) termasuk dalam pengobatan pasien Morbus Hansen. DILI akibat *multi drug therapy* (MDT) diakibatkan oleh 2 obat utama, yaitu dapson dan rifampisin. Meskipun dapson umumnya ditoleransi dengan baik dan cocok untuk pengobatan jangka panjang, reaksi obat yang merugikan dapat terjadi. Efek samping obat yang dapat terjadi adalah anemia hemolitik dan methemoglobinemia. Selain itu, reaksi obat merugikan yang penting, jarang terjadi namun berpotensi fatal dan mengancam nyawa dengan patomekanisme yang tidak diketahui yaitu *Dapsone Hypersensitivity Syndrome* (DHS) atau Sindrom Sulfon.¹⁻³

Sindrom dapson adalah sindrom yang terjadi setelah terapi dapson dengan rentang waktu 48 jam sampai dengan 6 bulan setelah penggunaan dapson dan tidak tergantung pada dosis obat. Trias klasik sindrom dapson terdiri dari demam, keterlibatan organ internal (hati, ginjal, sistem hematologi, dan sebagainya), dan erupsi kulit (dermatitis eksfoliativa).^{4,5}

Diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson ditegakkan jika terjadi reaksi hipersensitivitas setelah terapi dapson selama 2-8 minggu yang diikuti oleh dua dari gejala

berikut yaitu: demam, erupsi kulit, limfadenopati, dan gangguan fungsi hati baik secara klinis seperti ikterik dan hepatomegali, serta hasil tes laboratorium seperti tes fungsi hati abnormal.^{6,7} Pada prinsipnya, terapi sindrom hipersensitivitas dapson adalah dengan segera menghentikan dapson. Kortikosteroid yang diturunkan dosisnya secara bertahap dalam 6 hingga 8 minggu telah terbukti membantu dalam pengobatan terhadap infeksi yang terjadi dan pengobatan terhadap lesi akibat sindrom hipersensitivitas dapson.^{8,9}

Kami melaporkan satu kasus sindrom hipersensitivitas dapson pada seorang laki-laki berusia 17 tahun yang didiagnosis dengan Morbus Hansen Multibasiler dan sedang diterapi dengan *multi drug therapy-multibasiler* (MDT-MB) yang terdiri dari rifampisin, klofazimin, dan dapson pada bulan kedua. Tujuan pembuatan laporan kasus ini untuk mengetahui dan memahami manifestasi klinis sindrom dapson dan dapat menegakkan diagnosis serta memberi terapi yang tepat, karena walaupun sindrom dapson merupakan kasus yang jarang tetapi dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan tepat.⁸

KASUS

Seorang laki-laki berusia 17 tahun, datang ke unit gawat darurat RSUP Dr. J. Leimena Ambon dengan keluhan bintik-bintik pada wajah dan badan serta luka pada tangan dan kaki sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS) disertai mata berwarna kuning. Awalnya pasien merasa muncul bentol-bentol pada wajah dan badannya sejak kurang lebih 1 tahun lalu. Selain itu, pasien juga merasakan mati rasa pada wajahnya sehingga pasien ke puskesmas 1 bulan yang lalu dan mendapat obat program kusta MDT-MB yang terdiri dari rifampisin, klofazimin dan dapson. Setelah mengonsumsi obat program kusta, muncul luka pada tangan yang lama-kelamaan muncul luka lainnya pada kaki. Pasien mengonsumsi obat selama kurang lebih 1 bulan, kemudian mata pasien berubah menjadi warna kuning sehingga pengobatan programnya dihentikan. Pasien mengaku merasa demam dan lemas saat sebelum masuk rumah sakit. Riwayat penyakit dahulu tidak ada, riwayat penyakit keluarga ditemukan bahwa kakak kandung pasien meninggal karena kusta pada tahun 2015, riwayat alergi tidak diketahui, riwayat pengobatan ditemukan pasien mengonsumsi obat program MDT-MB 1 bulan lalu.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan kondisi umum tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 100/60 mmHg, denyut nadi 100x/menit, respirasi 20x/menit, suhu tubuh 36,8oC. Konjungtiva anemis dan sklera subikterik, terdapat limfadenopati pada axilla. Pada status dermatologis terdapat beberapa nodul eritematosa, makula hiperpigmentasi, ulkus dan krusta (Gambar 1).

Hasil pemeriksaan laboratorium ditemukan leukosit $25.50 \times 10^3/\mu\text{l}$; Hemoglobin 8.0 g/dl; Eosinofil 1.3% SGOT 205,49 U/L; SGPT 630,11 U/L; Albumin 2.92gr/dl; Creatinin 0.59mg/dl HBsAg non reaktif; Anti HCV Rapid negatif.

Pasien didiagnosis banding sebagai sindrom hipersensitivitas dapson, koinfeksi hepatitis dan *vasculonecrotic erythema nodosum*. Penatalaksanaan yang diberikan berupa infus ringer laktat (20 tetes per menit), Ranitidin 1 amp/12 jam/IV, Ceftriaxone 1gr/12 jam/IV, Inj Dexamethasone 5mg/24 jam/IV tiap pagi, Paracetamol 1gr/12 jam/IV (kalau perlu), krim asam fusidat oles pada luka. Pasien kemudian dikonsul ke Bagian Penyakit Dalam dan mendapat terapi Stronger Neo Minophagen C (SNMC) 1 ampul dalam NS 250 cc untuk 2 kali, Curcuma 3x2 tab PO,

Heparmin 3x1 PO, Asam ursodeoksikolat 3x250 mg/PO.

Diagnosis akhir berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pada pasien ini adalah sindrom hipersensitivitas dapson. Pada hari ke-9 perawatan, luka pada tangan dan kaki sudah mulai mengering, mata kuning mulai berkurang, bentol-bentol pada wajah mulai berkurang. Terapi sistemik dan topikal tetap dilanjutkan.



Gambar 1. Saat pasien masuk rumah sakit (sebelum perawatan); terdapat nodul, makula hiperpigmentasi, ulkus dan sklera ikterik.



Gambar 2. Setelah perawatan hari ke-9: terdapat perbaikan, nodul berkurang, sklera ikterik berkurang

PEMBAHASAN

Diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson pada kasus ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinis, dan

pemeriksaan laboratorium. Dari hasil anamnesis diketahui bahwa penderita seorang pria berusia 17 tahun dengan keluhan utama timbul bintik-bintik pada wajah dan badan serta luka pada tangan dan kaki dan mata berwarna kuning setelah mengonsumsi obat program kusta MDT-MB selama kurang lebih 1 bulan.

Menurut tinjauan kepustakaan, diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson ditegakkan ketika reaksi hipersensitivitas terjadi setelah terapi dapson selama 2-8 minggu yang diikuti oleh dua dari gejala berikut yaitu: demam, erupsi kulit, limfadenopati, dan gangguan fungsi hati baik secara klinis seperti ikterik dan hepatomegali, serta hasil tes laboratorium seperti tes fungsi hati abnormal. Pada pemeriksaan fisik dijumpai sklera ikterik, konjungtiva anemis, lesi nodul pada wajah, ulkus dan makula hiperpigmentasi pada ekstermitas superior dan inferior. Menurut kepustakaan, pemeriksaan fisik pasien DILI biasanya menampilkan gambaran mirip gangguan hati lain (ikterik, demam, hepatomegali, nyeri tekan hati, atau gambaran penyakit hati kronis). Diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson didasarkan pada temuan klinis atau trias klasik yaitu demam, ruam kulit, limfadenopati, hepatitis dan gambaran sistemik lainnya, bersama

dengan riwayat paparan dapson sebelumnya. Gejala klinis terlihat setelah penggunaan dapson selama 2-8 minggu setelah mengelak konsumsi obat lainnya.^{6,7}

Pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan sindrom dapson dapat ditemukan anemia, limfositosis, eosinofilia dan peningkatan enzim hati.⁶ Dalam tes laboratorium, pasien ini sesuai dengan karakteristik laboratorium sindrom dapson. Gangguan fungsi hepar yang ditandai dengan peningkatan enzim transaminase dapat terjadi akibat dari berbagai penyebab, yaitu efek samping obat yang bersifat hepatotoksik, koinfeksi kusta dengan virus hepatitis, pembentukan granuloma di hepar dari proses patologis penyakit kusta, ataupun akibat proses imunologik reaksi *erythema nodosum leprosum* (ENL) yang melibatkan organ hepar.¹⁰

Diagnosis banding koinfeksi virus hepatitis B atau C dapat disingkirkan dengan anamnesis tidak ada ikterus sebelum penggunaan obat MDT. Selain itu, pada pemeriksaan HbsAg dan anti-HCV pada pasien yang didapatkan hasilnya non-reaktif.¹⁰ Diagnosis banding *vasculonecrotic erythema nodosum* dapat disingkirkan karena pada kusta dengan *vasculonecrotic erythema nodosum* lesi berupa ulkus dalam, bulat, bekas luka besar, sebagian besar hipertrofik

dengan nyeri iskemik pada tungkai atas, kemudian menyebar ke batang tubuh dan tungkai bawah. Selain itu juga dapat menyebabkan kerusakan pada saraf, mata, dan juga organ sistemik, terutama hepar. keterlibatan organ hepar tidak selalu diikuti oleh peningkatan enzim transaminase dalam serum, atau mungkin hanya terjadi peningkatan ringan dari enzim transaminase.¹⁰⁻¹²

Penatalaksanaan umum mencakup penghentian dapson sebagai obat yang diduga menjadi pemicu, steroid sistemik prednisone oral 1 mg/kg/hari atau metilprednisolon dosis ekuivalen, dan terapi suportif serta meminimalkan penggunaan obat lain. Kortikosteroid telah terbukti membantu dengan dosis untuk kasus yang ringan dapat diberikan kortikosteroid sistemik dosis 0,5 hingga 1 mg/kg/hari dan diturunkan bertahap dalam 6 hingga 8 minggu. Pada kasus berat dapat diberikan metilprednisolon 1 hingga 2 mg/kg/hari. Selain penghentian dapson dan pemberian steroid oral, perawatan suportif untuk menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit, suhu, nutrisi, perawatan lesi kulit, dan manajemen sepsis penting dalam pengelolaan sindrom dapson.^{6,9}

Ulkus yang besar memerlukan antibiotik untuk mencegah sepsis. analgesik

diberikan untuk mengurangi rasa sakit dan Vitamin B Kompleks untuk roborants dan multivitamin neurotropik. Luka dibersihkan dan dirawat setiap hari dengan membersihkan jaringan nekrotik dan menjaga kebersihan lingkungan luka. Dilakukan kompres NaCl 0.9% dengan tujuan terjadi penguapan cairan kompres disusul oleh absorpsi eksudat atau pus, permukaan kulit menjadi dingin, terjadi vasokonstriksi, dan eritema berkurang. Asam fusidat diberikan sebagai antibiotik topikal. Mekanisme kerjanya yaitu dengan menghambat sintesis protein. Salep atau krim asam fusidat 2% aktif melawan bakteri gram positif. Tersedia dengan vehikulum salep, sedang vehikulum krim berupa natrium fusidat dengan konsentrasi 2%.^{13,14}

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus sindrom hipersensitivitas dapson pada pasien seorang laki-laki berusia 17 tahun dengan morbus hansen tipe multibasiler yang telah mendapatkan terapi MDT MB selama 1 bulan. Diagnosis ditegakkan dari anamnesis, gambaran klinis, dan pemeriksaan laboratorium.

Pada anamnesis ditemukan pasien demam disertai bentol serta luka pada

tangan dan kaki dan juga mata kuning sejak 1 minggu SMRS, pasien sedang diterapi MDT-MB bulan kedua. Pemeriksaan fisik ditemukan adanya sklera ikterik, konjungtiva anemis, multipel nodul pada wajah, ulkus pada ekstremitas superior dan ekstremitas inferior. Hasil laboratorium menunjukkan anemia, leukositosis, dan peningkatan enzim hati. Setelah penghentian terapi dapson, pemberian kortikosteroid sistemik dan terapi suportif, gambaran klinis dan hasil laboratorium menunjukkan perbaikan setelah 9 hari perawatan. Terapi MDT-MB diganti dengan terapi ROM (rifampicin, ofloxacin dan minosiklin) yang diberikan 3 kali seminggu, dan dosis kortikosteroid dikurangi secara bertahap.

REFERENSI

1. Lee J, An HK, Sohn M, Kivela P, Oh S. 4,4-Diaminodiphenyl Sulfone (DDS) as an Inflammasome Competitor. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5953):2–3.
2. Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L. Medical Therapy: Other Systemic Drugs. In: Callen JP, Cowen EW, Hruza G, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, et al., editors. *Dermatology.* 4th ed. China: Elsevier; 2018. p. 2288–9.

3. Lockwood DNJ. Leprosy. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. UK: Wiley Blackwell; 2016. p. 1913–5.
4. Kesari HV, Gawali UP, Agharia MAM. Dapsone hypersensitivity syndrome: a potentially fatal condition - case report. *J Clin Diag Res.* 2017;11(12):FD01-FD03.
5. Kusumastanto VA, Esti PK. Laporan kasus sindrom dapson pada pasien morbus hansen. *CDK-225*;2015; 42 (2): 123-5.
6. Alungal J, Abdulla MC, Kunnummal NK, Sivadasan A. Dapsone induced hypersensitivity syndrome, hemolytic anemia and sever agranulocytosis. *Internasional Journal of Nutrition Pharmacology. Neurological Diseases.* 2015;5:113-6
7. Goh CL, Pan JY. Dapsone. In: Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. United States: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 3423–9.
8. Gunturu LN, Sunaina V, Santhosh R, Kiran H. Dapsone Hypersensitivity Syndrome: a Complication of Dapsone Therapy. *Innovare J Med Sci.* 2021;9(2):7–8.
9. Kumar B, Kar HK, editors. Therapeutics (Medical and Surgical), Prophylaxis and Vaccines. In: IAL Textbook of Leprosy. second. New Delhi: Jaype Brothers Medical Publisher; 2016. p. 442.
10. Hartanto F, Esti PK. Elevation of Transaminase Enzyme Levels in Leprosy. *Media Dermato-Venerologica Indones.* 2019;46(3):116–66. [LSEP]
11. Goh CL, Pan JY. Dapsone. In: Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. United States: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 3423–9. [LSEP]
12. Kar KH, Chauhan A. Leprosy Reaction: Pathogenesis and Clinical Features. In: Kumar B, Kar H, editors. IAL Textbook of Leprosy. 2nd ed. New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2017. p. 416–34.
13. Halim KC, Aisyah PB, Tan ST. Neurotropic ulcer on Morbus Hansen multibacillary type Morbus patient: A challenging case to detect Neurotropic ulcer on Morbus Hansen multibacillary type Morbus patient : A challenging case to detect. 2020;(September):3–6.
14. Fernandes T, Lopes R, Santos T. Leg ulcer in lepromatous leprosy - Case report. *An Bras Dermatol.* 2017;91(5):673–5.