

# Sindrom Hipersensitivitas Dapson pada Pasien Morbus Hansen Multi-Basiler: Laporan Kasus

Florescia Palimbong, Mellyanawati, Renate T. Kandou

<sup>1</sup>PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>KSM Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin/Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: Mikael0309@gmail.com

**Abstract:** Dapsone hypersensitivity syndrome (DHS) is a rare case. Classic triad consists of fever, exfoliative dermatitis, and internal organs involvement. Its pathogenesis is still unknown, thought to be caused by hydroxylamine, a toxic compound which plays a role in the incidence of haemolytic anemia. The diagnosis is made when the hypersensitivity reaction occurs in 2-8 weeks during dapsone therapy with at least two of these symptoms are present: fever, skin eruption, lymphadenopathy, and liver function disorder. Treatment of the DHS involves prompt discontinuation of dapsone. Corticosteroids have been proved helpful with doses of up to 1 g/day of methylprednisolone for 3 days and tapering off for 4-6 weeks. We reported a case of a 33-year-old female diagnosed as multibacillary leprosy and received multibacillary multi-drug therapy (MDT-MB) for the second month. Six weeks after starting the therapy, fever and exfoliating skin on almost the entire body appeared. On clinical examination, multiple erythematous to hyperpigmented macules were found with crusting and rough scales. There were also anemic conjunctiva, subicteric sclera, and hepatomegaly. Laboratory tests revealed anemia, lymphocytosis, and increased liver enzymes. Based on these clinical findings and investigations, diagnosis of DHS was established. After discontinuation of dapsone and oral administration of 32 mg/day of methylprednisolone which was reduced by 8 mg every 2 weeks, clinical and laboratory finding showed improvement. The clinical manifestations of DHS can resemble other drug allergy, however, DHS has fatal consequence if it is not handled properly.

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

**Abstrak:** Sindrom hipersensitivitas dapson merupakan kasus yang jarang terjadi. Trias klasik yaitu demam, dermatitis eksfoliatifa, dan keterlibatan organ internal. Patogenesis tidak diketahui, diduga disebabkan oleh hidrosilamin, senyawa toksik yang berperan dalam kejadian anemia hemolitik. Diagnosis dibuat ketika reaksi hipersensitivitas terjadi dalam 2-8 minggu selama terapi dapson dengan setidaknya timbul dua dari gejala berikut: demam, erupsi kulit, limfadenopati, dan gangguan fungsi hati. Pengobatan sindrom hipersensitivitas dapson ialah menghentikan segera obat dapson dan pemberian kortikosteroid yaitu metilprednisolon dengan dosis hingga 1 g/hari selama 3 hari dan penurunan dosis selama 4-6 minggu. Kami melaporkan kasus seorang perempuan berusia 33 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 dan kulit mengelupas di hampir seluruh tubuh. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan beberapa makula eritematosa hingga hiperpigmentasi dengan skuama kasar dan krusta kulitnya. konjungtiva anemis, sklera subikterik, dan hepatomegali. Pada uji laboratorium didapatkan anemia, limfositosis, dan peningkatan enzim hati. Berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang, diagnosis sindrom hipersensitivitas dapson ditegakkan. Setelah penghentian dapson dan pemberian metilprednisolon oral 32 mg/hari yang diturunkan 8 mg setiap 2 minggu, temuan klinis dan laboratorium menunjukkan perbaikan. Manifestasi klinisnya dapat menyerupai alergi obat lain dan memiliki konsekuensi fatal jika tidak ditangani dengan benar.

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

Dapson digunakan untuk pengobatan kusta dan berbagai peradangan dermatologis lainnya, seperti dermatitis herpetiformis, dermatosis bulosa kronis, serta profilaksis malaria.<sup>1</sup> Terapi dapson pada pasien kusta dapat diberikan secara oral dengan dosis dewasa 100 mg setiap hari.<sup>2</sup>

Sindrom hipersensitivitas dapson atau sindrom sulfon, biasanya berkembang dalam 2-8 minggu setelah terapi dapson sehingga disebut "*Five Week Dermatitis*". Trias klasik terdiri dari demam, dermatitis eksfoliativa, dan keterlibatan organ internal (paling sering pada hati).<sup>3</sup>

Sindrom hipersensitivitas dapson adalah jenis sindrom *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), yang merupakan kondisi serius terkait dengan berbagai obat, seperti antikonvulsan, sulfonamid, alopurinol, dan minosiklin.<sup>4</sup> Reaksi ini diklasifikasikan sebagai sindrom hipersensitivitas dapson ketika gejala mulai antara minggu kedua hingga kedelapan pengobatan dan setidaknya ada dua tanda atau gejala berikut: demam, erupsi kulit, limfadenopati, dan patologi hati (hepatomegali, ikterus, dan atau satu tes fungsi hati yang abnormal).<sup>1</sup>

Prinsip terapi ialah segera menghentikan dapson. Kortikosteroid telah terbukti membantu dengan dosis metilprednisolon hingga 1 g/hari selama 3 hari dan penurunan dosis untuk 4-6 minggu. Selain itu kerusakan pada organ lain harus dikelola secara suportif.<sup>5</sup>

Kami melaporkan satu kasus sindrom hipersensitivitas dapson pada seorang perempuan berusia 33 tahun yang didiagnosis dengan morbus hansen multibasiler dan sedang diterapi dengan MDT-MB (terdiri dari rifampisin, klofazimin, dan dapson) 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 dan manifestasi klinisnya menyerupai alergi obat lain, tetapi dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan tepat.

## LAPORAN KASUS

Seorang perempuan berusia 33 tahun dirujuk dari Rumah Sakit Gunung Maria dengan keluhan kulit mengelupas pada hampir seluruh tubuh sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Kulit mengelupas dimulai dari tangan, meluas ke kaki dan hampir ke seluruh tubuh, disertai gatal dan demam yang membaik dengan mengonsumsi parasetamol 2-3 kali per hari. Dua bulan sebelum dirawat di rumah sakit, pasien didiagnosis kusta dan mulai menerima obat paket (MDT-MB) yang terdiri dari rifampisin, klofazimin dan dapson dari puskesmas. Setelah 6 minggu mengonsumsi obat paket, kulit mulai mengelupas disertai dengan gatal dan timbul demam. Selama dirawat selama 2 hari di Rumah Sakit Gunung Maria, diberi metilprednisolon oral 3x8 mg, sulfas ferosus, parasetamol dan vitamin B-kompleks, tetapi keluhan tidak membaik, kemudian pasien dirujuk ke RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Kondisi ini merupakan yang pertama kali dialami oleh pasien. Riwayat penggunaan obat lain dan riwayat oles salep disangkal.

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 36,8°C. Konjungtiva anemis dan sklera subikterik, dan pada pemeriksaan abdomen teraba hepar 2 jari di bawah arkus kosta; limfadenopati generalisata tidak ditemukan. Pada status dermatologis terdapat beberapa makula eritematosa hingga hiperpigmentasi, batas tegas, ukuran bervariasi dari lentikuler sampai plakat, disertai dengan skuama kasar dan krusta (Gambar 1). Diagnosis kasus ini ialah sindrom hipersensitivitas dapson dengan diagnosis banding erupsi obat alergi *et causa* suspek sulfa, rifampisin, dan parasetamol.

Hasil pemeriksaan laboratorium ketika dirawat di rumah sakit ditemukan hemoglobin 8,7 g/dL, hematokrit 27,4%, eritrosit  $2,73 \times 10^6/\text{mm}^3$ , leukosit  $7900/\mu\text{L}$ , limfosit 50,3%, trombosit  $273 \times 10^3/\text{mm}^3$ , ureum 19 mg/dL, kreatinin 0,5 mg/dL, SGOT 68 U/

L, SGPT 130 U/L, gamma GT 94 U/L, bilirubin total 1,28 mg/dL sedangkan yang lainnya masih dalam batas normal.

Penatalaksanaan dengan penghentian dapson dan diberikan steroid, metilprednison oral dengan dosis awal 32 mg/hari. Pasien ini juga diberikan terapi suportif dengan obat-obatan seperti antihistamin oral, sulfas ferosus, omeprazole, steroid topical, dan emolien. Setelah 4 hari perawatan, perbaikan klinis dalam bentuk pengelupasan kulit di hampir seluruh tubuh berkurang, konjungtiva anemia dan sklera subikterik tidak ditemukan (Gambar 2). Pemeriksaan ulang laboratorium darah menunjukkan hemoglobin 9,3 g/dL, hematokrit 31,2%, eritrosit  $3,00 \times 10^6/\text{mm}^3$ , leukosit  $6300/\mu\text{L}$ , trombosit  $352 \times 10^3/\text{mm}^3$ , SGOT 25 U/L, dan SGPT 61 U/L. Pada perawatan hari ke-17 masih ditemukan makula hiperpigmentasi, batas tegas, ukuran bervariasi, tetapi tidak terdapat skuama lagi (Gambar 3).

## BAHASAN

Dapson ialah obat dengan harga murah dan memiliki masa kadaluwarsa yang lama, sehingga cocok untuk distribusi di daerah endemis kusta. Selain itu karakteristik dan rasio terapeutiknya yang sangat tinggi membuat obat ini dipertahankan menjadi rejimen *multidrugs* yang dikembangkan pada 1981.<sup>2</sup>

Dapson (4, 4-diamino-difenil sulfon) adalah kelompok sulfonamid, diserap dengan baik dari saluran cerna dan metabolisme utama di dalam hati. Nama lain untuk sindrom hipersensitivitas dapson ialah sindrom sulfon, sindrom dapson, dan *five week dermatitis*. Karena reaksi hipersensitivitas, sindrom dapson tidak tergantung dosis obat. Mekanisme patogenesis tidak diketahui pasti, tetapi diduga disebabkan oleh metabolit dapson yang merupakan hasil metabolik dari dua jalur yaitu N-asetilasi dan N-hidroksilasi. Jalur N-asetilasi tidak terkait dengan efek samping dapson tetapi jalur N-hidroksilasi akan menghasilkan metabolit hidroksilamin dan metabolit hidroksilasi lainnya yang merupakan senyawa beracun dan telah dianggap

menyebabkan efek samping hematologik terkait dengan dapson, termasuk methemoglobinemia dan anemia hemolitik. Dapson diekskresikan oleh ginjal, tetapi memiliki sirkulasi enterohepatik yang signifikan.<sup>5-9</sup>

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.<sup>9</sup> Dalam kasus ini, pasien menderita kusta dan sedang diobati dengan MDT-MB pada bulan kedua. Erupsi kulit dalam bentuk dermatitis eksfoliatifa terjadi ketika pasien mengonsumsi MDT-MB minggu ke-6. Selain manifestasi kulit, demam, konjungtiva anemis, sklera subikterik, dan hepatomegali juga ditemukan.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan sindrom dapson dapat ditemukan anemia, limfositosis, eosinofilia dan peningkatan enzim hati.<sup>9</sup> Dalam tes laboratorium pasien ini sesuai dengan karakteristik laboratorium sindrom dapson dengan ditemukannya anemia, limfositosis, serta peningkatan SGOT, SGPT, bilirubin dan *gamma-glutamyl transferase* (GGT).

Diagnosis banding kasus ini ialah erupsi obat alergi yang disebabkan oleh suspek alergi sulfa, rifampisin, dan parasetamol. Obat-obatan yang sering menyebabkan reaksi alergi ialah penisilin dan turunannya (ampisilin, amoksisilin, dll), sulfonamid, dan kelompok analgesik-antipiretik seperti parasetamol. Gambaran klinis dapat terjadi secara generalisata dan erupsi simetris yang terdiri dari eritema, pruritus, dan disertai demam.<sup>10</sup> Pada pasien ini, gejala klinis utamanya ialah dermatitis eksfoliatifa disertai dengan demam, anemia, ikterus, hepatomegali, dan perbaikan klinis setelah penghentian dapson, sehingga diagnosis yang tepat ialah sindrom hipersensitivitas dapson.

Pengobatan sindrom dapson yaitu dengan penghentian segera dapson. Kortikosteroid telah terbukti membantu, yaitu

metilprednisolon dengan dosis hingga 1 g/hari mungkin diperlukan selama 3 hari, diikuti dengan pengurangan dosis secara bertahap selama 4-6 minggu.<sup>5</sup> Pada pasien ini selain penghentian obat dapson, steroid sistemik juga diberikan metilprednisolon oral dengan dosis 32 mg/hari selama 2 minggu kemudian diturunkan perlahan karena dapson dapat bertahan selama 35 hari dalam darah.<sup>11</sup>

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.<sup>8</sup> Omeprazole juga diberikan untuk mengurangi beberapa efek samping dengan memblokir N-hidroksilasi dapson,<sup>5</sup> dan mencegah efek samping pada saluran cerna akibat steroid oral. Terapi suportif dengan obat-obatan seperti antihistamin oral untuk mengurangi rasa gatal, tablet sulfas ferosus untuk anemia, dan diberikan steroid topikal dan emolien untuk perawatan kulit.

Pada pasien morbus hansen dengan terapi MDT-MB, jika dapson menyebabkan reaksi hipersensitivitas, obat ini harus segera dihentikan. Pasien MB melanjutkan terapi dengan rifampisin dan klofazimin hingga memenuhi rejimen 12 bulan.<sup>8</sup> Pada

pasien ini terapi MDT-MB dilanjutkan dengan hanya menggunakan dua jenis obat, rifampisin dan klofazimin.

Prognosis umumnya baik walaupun terdapat beberapa laporan kematian pada pasien dengan sindrom dapson. Pada kasus ini prognosinya baik karena diagnosis dan perawatan yang cepat sehingga terdapat perbaikan pada kondisi pasien.

## SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus sindrom hipersensitivitas dapson yang terjadi pada seorang wanita berusia 33 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium.

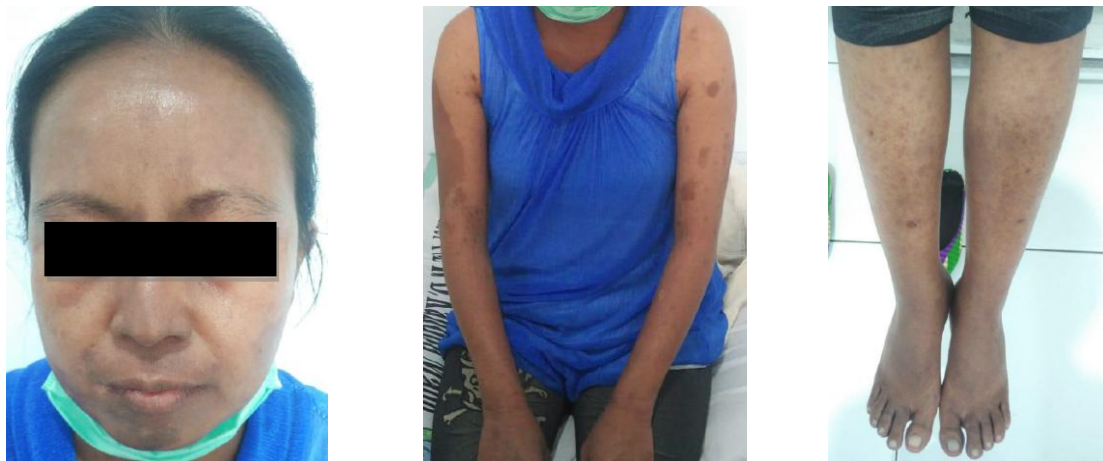
Dalam anamnesis ditemukan kulit mengelupas pada hampir seluruh tubuh dan demam, pasien sedang diterapi MDT-MB bulan kedua. Pemeriksaan fisik ditemukan dermatitis eksfoliativa, konjungtiva anemis, sklera subikterik dan hepatomegali. Hasil laboratorium menunjukkan anemia, limfositosis, dan peningkatan enzim hati. Setelah penghentian terapi dapson, diberikan kortikosteroid sistemik oral dan terapi suportif. Gambaran klinis dan hasil laboratorium menunjukkan perbaikan setelah 1 minggu perawatan. Terapi MDT-MB dilanjutkan tanpa dapson, dan dosis kortikosteroid dikurangi secara bertahap.



**Gambar 1.** Saat pasien masuk rumah sakit (sebelum perawatan); terdapat makula eritematosa sampai hiperpigmentasi, batas tegas, ukuran bervariasi, skuama kasar, dan krusta



**Gambar 2.** Setelah perawatan hari ke-4; terdapat perbaikan klinis yaitu skuama kasar dan krusta berkurang.



**Gambar 3.** Perawatan hari ke-17; makula hiperpigmentasi, batas tegas, ukuran bervariasi, tidak terdapat skuama

#### DAFTAR PUSTAKA

1. **Alungal J, Abdulla MC, Kunnummal NK, Sivadasan A.** Dapsone-induced hypersensitivity syndrome, hemolytic anemia, and severe agranulocytosis. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2015;5:113-6.
2. **Saunderson PR.** Chemotherapy of leprosy. In: Kar HK, Kumar B, editors. *IAL Textbook of Leprosy* (2nd ed). New Delhi : Jaypee Ltd, 2017; p. 422.
3. **Kesari HV, Gawali UP, Agharia MAM.** Dapsone hypersensitivity syndrome: a potentially fatal condition - case report. *J Clin Diag Res.* 2017;11(12):FD01-FD03.
4. **Shivanthan MC, Satgurunathan K.** An unusual case of dapsone syndrome with a prolonged remitting and relapsing course lasting eight months: a case report. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2011;21(4):292-4.
5. **Sago JG, Hall PR.** Dapsone. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed). New York: McGraw Hill Co, 2012; p. 2721-6.
6. **Grace M.** An unusual case of dapsone syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2011;2:88-90.
7. **Nunley JR, Wolverton SE.** Systemic drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology* (3rd ed). China: Elsevier, 2012; p. 2174-5.
8. **Pengobatan kusta.** In: *Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta.* Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan,

- 2014; p. 105-6.
- 9. Tian WW, Shen J, Zhou M, Yan L, Zhang G.** Dapson hypersensitivity syndrome among leprosy patients in China. *Lepr Rev.* 2012;83:370-7.
- 10. Hamzah M.** Erupsi obat alergik. In: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editors. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* (6th ed). Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2010; p. 154-8.
- 11. Jevangi SR, Saba A.** a case report of life threatening dapsone hipersensitivity syndrome. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2017;6(2):471.