

Peran TNF- α pada Immunopatogenesis ENL dan Kontribusinya pada Penatalaksanaan ENL

(The Role of TNF- α in Immunopathogenesis of ENL and the Contribution in Management of ENL)

Renata Prameswari, M. Yulianto Listiawan, Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo

Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) adalah reaksi kusta tipe II. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang diduga kuat berperan pada ENL, walaupun TNF- α bukan merupakan satu-satunya sitokin yang terlibat pada immunopatogenesis terjadinya kondisi ini. **Tujuan:** Memahami immunopatogenesis ENL secara menyeluruh, khususnya peran TNF- α pada terjadinya reaksi ini, serta memahami peran TNF- α dalam penatalaksanaan ENL. **Telaah Kepustakaan:** Adanya pelepasan antigen dari kuman *Mycobacterium leprae* akan menstimulasi reaksi kompleks imun dan produksi TNF- α pada ENL. Selain itu terdapat keterlibatan respons imun yang diperantarai oleh limfosit T, sehingga dapat memberikan gambaran peningkatan rasio CD4+/CD8+ pada lesi ENL dibandingkan dengan lesi non-reaktif. **Kesimpulan:** TNF- α sangat berperan pada immunopatogenesis ENL, namun demikian pemberian obat anti TNF- α seperti thalidomide masih kontroversial dan penuh resiko. Penelitian klinis lebih lanjut masih diperlukan untuk menguatkan hal ini.

Kata kunci: ENL, imunologi, TNF- α , penatalaksanaan

ABSTRACT

Background: *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL) is a type II leprosy reaction. *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) is a proinflammatory cytokine that strongly plays a role in ENL, even though not the sole cytokine in immunopathogenesis of ENL. **Purpose:** To conceive immunopathogenesis of ENL in general, particularly the role of TNF- α in this reaction, and increase the understanding of TNF- α role in management of ENL. **Review:** The antigen releasing of *Mycobacterium leprae* may stimulate the formation of complex immune and product of TNF- α in ENL. Moreover, T-lymphocyte mediated immune response represent the increase of CD4+/CD8+ ratio in lesion of ENL compared with non-reactive lesion. **Conclusion:** TNF- α have a major role in immunopathogenesis of ENL, but administration of these inhibitor agent, such as thalidomide, is still controversial and has a risk. Controlled clinical trial is still required to confirmed it.

Key words: ENL, immunology, TNF- α , management

Alamat korespondensi: Renata Prameswari, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, e-mail: nena_prameswari@yahoo.com

PENDAHULUAN

Erythema Nodosum Leprosum (ENL) adalah komplikasi imunologi yang serius serta sukar ditangani yang terjadi pada penyakit kusta, khususnya pada spektrum *borderline lepromatous* (BL) dan *lepromatous leprosy* (LL). Sebagian besar penderita dengan ENL akan mengalami beberapa kali episode ENL selama bertahun-tahun, yaitu sebagai episode multipel akut atau kronik.¹

Terdapat adanya variasi geografik pada prevalensi ENL. Di Brazil, 37% kasus baru kusta tipe BL dan LL mengalami ENL, sedangkan di Asia (Nepal, India, Thailand) prevalensi bervariasi antara 19-26%. Reaksi ENL terjadi sebagian besar selama satu tahun pengobatan dengan *Multi Drug Therapy* (MDT), tetapi dapat juga terjadi pada kusta yang tidak diobati. Sepertiga penderita ENL didiagnosis dengan kusta bersamaan dengan terjadinya ENL. Pfaltzgraff dan

kawan-kawan melaporkan bahwa lebih dari 50% penderita kusta tipe LL dan 25% penderita tipe BL mengalami episode ENL.^{1,2}

Mekanisme imunologi ENL belum sepenuhnya dapat dimengerti. Diawali oleh Wemambu dan kawan-kawan, ENL diduga merupakan suatu reaksi yang diperantarai oleh adanya reaksi imun kompleks disertai dengan vaskulitis. Peningkatan TNF- α serta *Interleukin-6* (IL-6) pada kasus yang lebih berat menunjukkan bahwa respon *cell-mediated immune* (CMI) juga mempunyai peranan terjadinya ENL. Adanya peningkatan TNF- α ini sangat penting terhadap patogenesis terjadinya ENL serta terjadinya gejala sistemik yang timbul pada kondisi ini.^{3,4} ENL merupakan reaksi kusta yang sukar untuk ditangani, sering kambuh serta perjalanannya tidak dapat diprediksi.⁵

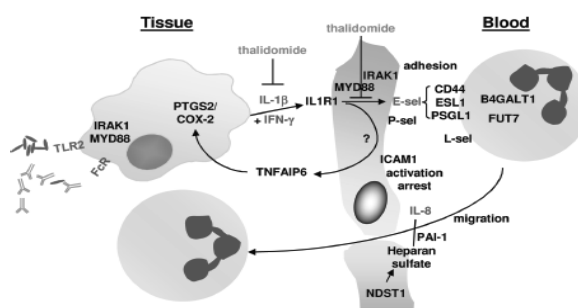
Sebagian besar terapi pilihan dapat mengontrol gejala akut ENL, namun belum ada terapi untuk pencegahan terhadap kekambuhan.⁵ TNF- α sangat berperan pada imunopatogenesis ENL, namun pengobatan menggunakan agen penghambat TNF- α seperti *thalidomide*, *infliximab*, *etanercept* masih kontroversial, karena tidak semua studi mendukung peran TNF- α pada keadaan ini.^{3,4} Oleh karena itu perlu dilakukan kajian lebih lanjut untuk menentukan peran sitokin ini pada ENL.⁴

TELAAH KEPUSTAKAAN

Konsep klasik terjadinya ENL adalah terjadinya fenomena *Arthus*, di mana terjadi kompleks antigen-antibodi yang selanjutnya akan mengendap di sepanjang pembuluh darah yang akhirnya menimbulkan vaskulitis. Kadar TNF- α yang berlebihan dan IL-6 yang meningkat pada serum penderita ENL menandakan bahwa respon imun seluler sangat berperan terhadap mekanisme terjadinya ENL.⁶ TNF- α berasal dari beragam sel terutama fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan oleh antigen, *natural killer cell* (sel NK) dan sel mast. Efek biologinya dapat berpengaruh baik secara lokal maupun sistemik, serta dapat bersifat protektif maupun patologis tergantung pada konsentrasi, lama paparan, dan tersedianya mediator lain pada lingkungan seluler.^{7,8} Produksi lokal dapat meningkatkan pertahanan tubuh terhadap patogen dengan memberikan respon inflamasi yaitu menyebabkan datangnya neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk membunuh mikroba, memacu ekspresi *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), merangsang makrofag mensekresi kemokin dan

menginduksi kemotaksis, merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek yang sama dengan TNF- α dan sebagainya.^{6,9} Seperti diketahui bahwa neutrofil berguna untuk pergerakan sel, meliputi *E-selectin* yang diregulasi oleh IL-1 β . Aktivasi *Toll-Like Receptor 2* (TLR2) secara *in-vitro* menginduksi IL-1 β yang bersama dengan *Interferon gamma* (IFN- γ) akan merangsang ekspresi *E-selectin* dan perlekatan neutrofil pada sel endotel (Gambar 1).¹⁰ Sedangkan bila dihasilkan secara luas, kadar TNF- α dapat membahayakan pejamu karena dapat menimbulkan terjadinya trombus sel endotel, lebih jauh lagi dapat terjadi sindroma klinis yang sangat fatal yang dinamakan syok septik.^{6,9}

Sekresi TNF- α yang berlebihan pada ENL diduga berasal dari dinding bagian dalam *Mycobacterium leprae* yang dapat merangsang kekebalan alamiah pada tubuh manusia, yaitu *Triacylated Lipoprotein* (TLP) dan merupakan *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs). TLP merupakan komponen membran lipoprotein pada semua genus mikobakteria dan diduga merupakan indikator utama sekresi TNF- α oleh makrofag.¹¹ IFN- γ yang diproduksi oleh sel T dan sel NK juga merangsang makrofag untuk meningkatkan sintesis TNF- α . Sitokin pro inflamasi, diantaranya TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β telah dilaporkan berperan dalam mekanisme terjadinya reaksi kusta baik reaksi tipe I (reaksi reversal) maupun reaksi tipe 2 (termasuk ENL).^{12,13} Pada ENL, kadar TNF- α yang dilepaskan oleh sel mononuklear darah tepi lebih banyak dibandingkan penyakit lain. Disalah satu pihak TNF- α dapat bekerja sinergis dengan IFN- γ sebagai protektif imunitas dengan memperantarai terbentuknya granuloma dan menghambat pertumbuhan *M. leprae* secara *in-vitro*. Sedangkan dilain pihak, TNF- α dapat menimbulkan kerusakan saraf dan terjadinya nekrosis jaringan.^{6,8} Pada percobaan klinis, injeksi intralesi IFN- γ untuk terapi penderita kusta, didapatkan bahwa injeksi IFN-



Gambar 1. Peran neutrofil pada ENL.¹⁰

γ hingga 6–12 bulan dapat menimbulkan terjadinya ENL pada 6 dari 10 penderita kusta tersebut. Ternyata diketahui 6 dari penderita tersebut adalah penderita kusta tipe LL sedangkan sisanya adalah tipe BL atau LL subpolar. Hal ini menunjukkan bahwa penderita kusta tipe BL/LL subpolar tidak memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem imunitas selulernya, sehingga yang berperan adalah sistem imunitas humoral. Selain itu injeksi IFN- γ dapat menginduksi makrofag untuk memproduksi TNF- α sehingga makrofag akan menjadi lebih aktif. Hal ini dapat menjadi penjelasan mengenai terjadinya ENL setelah injeksi menggunakan IFN- γ .^{14,15}

Lesi pada ENL ditandai dengan nodul berwarna merah yang keras pada kulit, sangat nyeri dan bisa terjadi di superfisial atau dermis (Gambar 2). Dapat terjadi ulserasi dan mengeluarkan pus yang tersusun polimorf serta berisi batang tahan asam pada kultur pus.¹⁶

Gejala sistemik yang terjadi pada ENL seperti demam, penurunan berat badan, peningkatan laju endap darah (LED), nekrosis serta lesi yang nyeri berhubungan dengan kadar sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-1) yang tinggi dalam serum.¹² Fenomena *Lucio* termasuk dalam reaksi kusta tipe 2 atau ENL dengan gejala yang lebih berat (Gambar 3). Sebutan lain Fenomena *Lucio* adalah "*Latapi's lepromatosis*" atau "*Lepra Bonita*".^{16,17} Patofisiologi terjadinya fenomena ini belum sepenuhnya dimengerti. Terdapat dugaan terjadinya perubahan sel endotel pembuluh darah oleh karena adanya TNF- α . Adanya sitokin ini menyebabkan pembentukan suatu trombus dan terjadinya koagulopati. TNF- α juga meningkatkan agregasi dan perlekatan leukosit PMN sehingga menyebabkan respons inflamasi baik secara langsung maupun melalui stimulasi endotel oleh IL-1. Mekanisme inilah yang berperan pada patogenesis

terjadinya vaskulitis sistemik yang disertai nekrosis pada ENL.¹⁸ Membaiknya klinis ENL ditandai dengan penurunan suhu yang signifikan, hal ini dihubungkan dengan penurunan kadar IL-1. Begitu juga dengan kadar IL-6 dan TNF- α yang merupakan suatu pirogen endogen. Sehingga dapat disimpulkan bahwa IL-1, TNF- α dan IL-6 memiliki peran pada imunopatogenesis terjadinya demam.¹³

PEMBAHASAN

Adanya peningkatan kadar TNF- α pada ENL menyebabkan penggunaan obat-obat anti TNF- α menjadi rasional untuk digunakan sebagai terapi ENL.^{2,4} Tabel 1 adalah pilihan terapi untuk ENL.

Thalidomide adalah obat pilihan dalam penatalaksanaan ENL. *Thalidomide* bekerja sebagai anti inflamasi kuat.¹⁴ *Thalidomide* merupakan analog *racemic glutamic acid* yang terdiri dari dua enantiomer R- dan S-*thalidomide*. Dua enantiomer ini memiliki properti yang berbeda, di mana salah satunya memiliki efek supresi yang lebih poten terhadap pelepasan TNF- α dari sel darah tepi, sementara yang lain memiliki efek sedatif. Mekanisme *thalidomide* ini masih belum jelas, tetapi TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-12, siklooksigenase-2 dan mungkin pro-inflamasi faktor transkripsi (NF- γ B) menjadi target kerja *thalidomide*. Salah satu mekanisme kerja yang diduga terjadi pada *thalidomide* adalah efek penekanan terhadap TNF- α yang poten. Mekanisme ini sangat penting untuk mengontrol ENL. Pada studi *in-vitro* menunjukkan bahwa *M. leprae* dapat menginduksi aktivasi NF- γ B pada sel *Schwann*, sehingga terjadi penekanan faktor transkripsi oleh TNF- α . Kondisi inilah yang dapat dihambat oleh *thalidomide*.¹⁹ Studi terbaru mengatakan bahwa *thalidomide* juga dapat menghambat respon *Immunoglobulin G* (IgG) dan menyebabkan apoptosis



Gambar 2. Lesi ENL pada penderita kusta tipe LL.¹⁶



Gambar 3. Ulserasi fenomena lucio karena vaskulitis subkutan yang dalam.¹⁷

Tabel 1. Penatalaksanaan ENL¹⁶

Penatalaksanaan Medis Reaksi				
	THALIDOMIDE	PREDNISONE ATAU PREDNISOLONE	LAMA PEMBERIAN	AGEN LAIN YANG BELUM TERBUKTI
Reaksi reversal (reaksi tipe I)	Tidak memberikan hasil	0,5–1 mg/kg. Rifampisin dapat meningkatkan katabolisme obat ini. Turunkan perlahan- lahan, dosis selang sehari mungkin dapat ditoleransi dengan baik.	Biasanya antara 6 bulan– 2 tahun. Bisa lebih lama/lebih pendek.	Agensi anti- inflamasi non-steroid
Eritema nodosum leprosum (reaksi tipe II)	Obat yang efikasinya paling tinggi bila tersedia dan tidak ada kontraindikasi. Dimulai dengan dosis 4 × 100–200 mg/hari. dosis pemeliharaan antara 50 mg tiap 2 hari hingga 500 mg/hari	Jika <i>thalidomide</i> tidak tersedia, 0,5–1 mg/ kg/hari	<i>Pentoxifylline</i>	
Fenomena <i>Lucio</i>	Tidak memberikan hasil	Mungkin dapat membantu	–	<i>Plasmapheresis</i> dilaporkan membantu pada penderita yang tidak membaik

neutrofil yang juga terlibat pada proses patofisiologi ENL.^{10,14,19} Pada kasus ENL berat, dosis *thalidomide* dapat diberikan mulai 400 mg sebelum tidur atau 4 × 100 mg sehari. Dosis ini dapat mengontrol reaksi ENL dalam waktu 48 jam. Bila terjadi perbaikan klinis, dosis *thalidomide* diturunkan menjadi 300 mg/hari. Setelah itu dosis *thalidomide* dapat diturunkan perlahan-lahan menjadi 100 mg setiap bulan. Pemberian *thalidomide* tidak diindikasikan pada wanita usia reproduktif. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah efek teratogenik, neuropati, tromboembolisme, somnolen dan lain-lain.¹⁹

Selain *thalidomide*, agen penghambat TNF- α yang lain adalah *pentoxifylline* (PTX). PTX adalah derivat *methylxanthine* yang memiliki aktivitas hemoragik dan digunakan pada kondisi di mana terdapat defek mikrosirkulasi serta di mana TNF- α berperan pada terjadinya penyakit tersebut. Pemberian PTX oral pada penderita ENL dapat menghambat produksi TNF- α baik secara *in-vivo* maupun *in-vitro*. Hambatan pada TNF- α ini terjadi melalui stimulasi produksi IL-10, di mana IL-10 ini dapat menghambat sitokin yang disintesis di monosit, diantaranya TNF- α , IL-1, IL-6,

IL-8 dan IL-12.²⁰ PTX dapat memberikan perbaikan klinis yang signifikan bila digunakan selama lebih dari dua minggu. Walaupun pengobatan dengan PTX lebih inferior dibandingkan *thalidomide*, namun PTX memiliki kelebihan yaitu dapat digunakan pada penderita wanita usia reproduktif karena tidak ada efek teratogenik serta dapat diberikan pada penderita yang tidak dapat mentoleransi kortikosteroid.^{20,21} PTX dapat diberikan pada dosis 400 mg tiap 8 jam.²¹ Salah satu studi *double-blind* di Brazil menunjukkan bahwa dosis PTX 1200 mg/hari untuk pengobatan ENL tidak se-efektif dibandingkan dengan dosis *thalidomide* 300 mg/hari. Kekambuhan dapat terjadi dalam waktu satu bulan setelah PTX dihentikan.¹⁹

Infliximab merupakan *human-murine chimeric monoclonal antibody* terhadap TNF- α itu sendiri, sedangkan *etanercept* adalah protein dimerik yang terdiri dari reseptor TNF- α p75 yang bergabung dengan IgG G1 manusia. Keduanya efektif dalam menghambat kadar TNF- α . *Infliximab* memiliki afinitas lebih tinggi terhadap TNF- α transmembran dibandingkan *etanercept*. Selain itu, hambatan TNF- α transmembran yang dilakukan oleh *infliximab* sebagai

respon imun pejamu lebih baik daripada *etanercept*. Ikatan *infiximab* dengan TNF- α yang lebih stabil serta ukurannya yang lebih kecil dibanding *etanercept* menyebabkan *infiximab* mampu meningkatkan penetrasi hingga ke dalam granuloma. Lisis granuloma yang diakibatkan oleh *infiximab* menyebabkan makrofag yang mengandung TNF- α melepaskan basil ke sirkulasi darah sehingga dapat terjadi reaktivasi tuberkulosis, sehingga penggunaan *infiximab* harus disertai dengan monitoring penderita secara ketat.^{4,19} Kelebihan *etanercept* adalah efek immunosupresannya yang lebih ringan dibandingkan *infiximab*.⁴

Selain agen penghambat TNF- α , pengobatan ENL yang tidak kalah penting dan dapat diandalkan adalah kortikosteroid, karena selain memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresan, kortikosteroid juga memiliki efek hambatan terhadap aktivitas berbagai sitokin seperti IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 dan ekspresi reseptor IL-2. Kortikosteroid oral yang direkomendasikan oleh WHO adalah prednisolon, dimulai dengan dosis 0,5–1 mg/kg/hari (40–60 mg) sampai terjadi perbaikan klinis, kemudian diturunkan 5–10 mg setiap minggu selama 6–8 minggu. Dosis perawatan 5–10 mg/hari dapat diberikan beberapa minggu untuk mencegah kekambuhan ENL.^{13,19} Prednison 0,5 mg/kg/hari dapat diberikan sebagai kombinasi dengan PTX, di mana bila telah terjadi perbaikan klinis dosis prednison dapat diturunkan perlahan dan PTX dapat dilanjutkan hingga 2–3 bulan.²¹

Produksi sitokin juga dapat turun dengan pemberian MDT, bahkan sitokin dapat turun ke kadar yang sama dengan penderita sehat apabila semua antigen *M. leprae* dapat tereliminasi. Turunnya kadar TNF- α juga ditemukan pada penderita setelah mendapat MDT, di mana hal ini menunjukkan penurunan jumlah bakteri akibat terapi. Klofazimin memiliki efek anti-inflamasi dan dapat menghambat mitogen yang distimulasi oleh sel darah tepi. Bersama dengan dapson, klofazimin dapat menurunkan produksi sitokin, terutama sitokin pro-inflamasi. Dengan demikian, penentuan kadar IL-1, TNF- α dan IFN- γ sebelum terapi menggunakan MDT dapat menjadi nilai prognostik untuk terjadinya reaksi ENL dikemudian hari. Oleh karena itu, MDT tetap harus diberikan saat terjadi ENL, karena MDT juga dapat mengontrol episode ENL.¹³

KEPUSTAKAAN

1. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema Nodosum Leprosum. *An Bras Dermatol* 2008; 83(1): 75–82.
2. Meyerson M. Erythema nodosum leprosum. *Int J of Dermatol* 1996; 35(6): 389–92.
3. Haslett P, Roche P, Butlin C, Macdonald M, Shrestha N, Kaplan G, et al. Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. *The J of Infect Dis* 2005; 192(12): 2045–53.
4. Ramien M, Wong A, Keystone J. Severe refractory erythema nodosum leprosum successfully treated with the tumor necrosis factor inhibitor etanercept. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(5): e133–35.
5. Van veen N, Lockwood DNJ, Van Brakel W, Ramirez J, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum leprosum. A cochrane review. *Lepr Rev* 2009; 80: 355–72.
6. Agusni I. *Imunologi Penyakit Kusta*. 2000. Dalam: Sudigdoadi, Sutedja E, Agusni YH, Sugiri U, editor. buku makalah legkap kursus Immunodermatologi I Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin. Bandung: RSUP Hasan Sadikin; 231–44.
7. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Immunologi dasar*. Fakultas Kedokteran Univesitas Indonesia; Jakarta: 2009.
8. Barnes PF, Chattierjee D, Brennan PJ, Rea Th, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patient with leprosy. *Infect Immun* 1992; 60(4): 1441–6.
9. Abbas AK, Licht AH. *Basic immunology*. 3rd Beijing: Saunders Elsevier; 2011.
10. Lee D, Li H, Ochoa M, Tanaka M, Carbone R, Modlin R. Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. *The J of Infect Dis* 2010; 201(4): 558–69.
11. Listiawan MY. Perbandingan ekspresi TLR1/2, NF- κ B p150/50, NF- κ B p65 dan TNF- α pada makrofag penderita eritema nodosum leprosum dengan kusta multibasiler sebagai tanda aktivitas kekebalan alamiah BIK 3 2011; 23(3): 207–15.
12. Moubasher A, Kamel N, Zedan H, Raheem D. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J of Dermatol* 1998; 37(10): 733–40.
13. Moubasher A, Kamel N, Zedan H, Raheem D. Cytokines in leprosy, II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J of Dermatol* 1998; 37(10): 741–6.
14. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Micro Rev* 2006; 338–81.

15. Sampaio E, Moreira A, Sarno E, Malta A, Kaplan G. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *The J of Exp Med* 1992; 175(6): 1729–37.
16. Rea TH, Moldlin RL. Leprosy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1786–96.
17. Lockwood DNJ. Leprosy In: Burns T, Breathnach SB, Cox N, Griffiths C, Rook's TB, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 32.1–20.
18. Sarno EN, Grau GE, Vieira LMM, Nery JA. Serum Level of Tumor Necrosis Factor – Alpha and Interleukin – 1 β during Leprosy Reactional States. *Clin. Exp Immunol* 1991; 84: 103–8.
19. Kar HK, Sharma P. Management of Leprosy In: Kar HK, Kumar B, editors. *IAL Textbook of Leprosy*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2010. p. 386–99.
20. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JAC, Santos AR, Matos HC, Sarno EN. Pentoxifylline decreases in vivo and in-vitro tumour necrosis alpha (TNF- α) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 300–8.
21. Nery JAC, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Machado AM. Contribution to diagnosis and management of reactional states: a practical approach. *An Bras Dermatol* 2006; 81(4): 367–75.