

## Defisiensi antibodi primer dan hubungannya dengan kelainan kulit

Maria Magdalena<sup>1)</sup>, Alwi Mappiasse<sup>2)</sup>

### Abstract

<sup>1-2)</sup>Sub Bagian Alergi dan Imunologi, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

### Correspondence

Dr. Maria Magdalena, Sub Bagian Alergi dan Imunologi, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/ RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Indonesia

Primary antibody deficiency is the most abnormality found in primary immunodeficiency. It is caused by function defect and cell B development which antibody production. It is commonly found on baby and children, except *common variable immunodeficiency* (CVID) which mostly on adult. Cutaneous manifestaion caused by primary antibody deficiency, not specific, and not as many as other defeciency like cell T deficiency. Cutaneous abnormality caused by bacterial infection is the main problem beside atopy and autoimmune disease. Immunoglobulin replacement therapy has a important role in primer antibody deficiency management.

Key words : Primary antibody deficiency, B cell, Immunoglobulin replacement therapy

### Pendahuluan

Defisiensi antibodi primer merupakan kelainan diakibatkan defek yang menyebabkan ketidakmampuan untuk memproduksi antibodi efektif untuk berespon terhadap patogen (Wood *et al.*, 2007). Defek pada fungsi atau perkembangan sel B menyebabkan sintesa antibodi yang abnormal (Abbas *et al.*, 2010b). Kelainan pada defisiensi antibodi mencakup sebuah spektrum penyakit yang dapat diamati dengan menurunnya kadar antibodi, mulai dari bentuk penyakit dengan tidak dihasilkan imunoglobulin dari semua kelas antibodi sama sekali sampai dengan defisiensi selektif, yaitu defisiensi untuk antibodi kelas tertentu saja. Derajat keparahan penyakit tergantung pada derajat kekurangan antibodi bersangkutan (Wood *et al.*, 2007).

Sebagian besar defisiensi antibodi yang telah didefinisikan pada tingkat molekuler berasal dari defek intrinsik perkembangan dan fungsi sel B. Mengingat sel plasma yang berasal dari sel B, hanya merupakan satu-satunya sel di dalam tubuh yang mensekresi imunoglobulin. Meski demikian, beberapa kelainan yang bermanifestasi akibat gangguan produksi antibodi mungkin juga timbul akibat defek sel T atau sel lain yang saling bekerja sama dengan atau membantu sel B pada proses perkembangan sel B (Francisco *et al.*, 2005). Lebih jauh lagi, sebagian besar pasien penderita defisiensi antibodi menderita sindrom

yang didefinisikan melalui kriteria klinis dan laboratorium dan yang dasar molekulernya masih belum diketahui.

Insiden dan prevalensi imunodefisiensi primer yang sebenarnya juga masih belum diketahui, karena tidak adanya pelaksanaan penelitian prospektif berskala besar. Insiden dan prevelensi seluruh bentuk imunodefisiensi primer diperkirakan berasal dari laporan survei atau registrasi di lebih dari 40 negara yang berkisar dari 1:10000 hingga 1:2000 individu (Rezaei *et al.*, 2008). Meski demikian, hal ini masih kurang dari yang telah diperkirakan sebelumnya karena kebanyakan kasus imunodefisiensi primer masih belum terdiagnosis. Defisiensi antibodi bertanggung jawab pada sekitar 50 hingga 60 % kasus imunodefisiensi secara keseluruhan (Rezaei *et al.*, 2008). Penelitian di Amerika Serikat didapatkan insidensi imunodefisiensi primer tahun 2000-2006 sebesar 10,3 per 100000 populasi, jauh meningkat dari tahun 1976-1980 yang hanya 2,4 per 100000 populasi (Anni *et al.*, 2009).

Sistem imun manusia yang kompleks berpotensi menimbulkan kelainan genetik, dengan derajat variasi yang berbeda. Pada 20 tahun terakhir ini, lebih dari 150 sindrom imunodefisiensi primer telah berhasil diidentifikasi, dan lebih dari 100 berhasil diidentifikasi pada level molekuler. Beberapa defek diantaranya terlibat dalam produksi antibodi (Notarangelo *et al.*, 2006a). Pembagian secara mayor defisiensi antibodi primer dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1.** Pembagian defisiensi antibodi primer (Wood *et al.*, 2009)

(a)					
Disease	B cells	Immunoglobulins (Ig)	Inheritance	Gene defect	Mechanism
XLA	Absent/low	All reduced	X-linked	Btk	B-cell differentiation failure
Abnormalities in pre-B cell receptor complex	Absent/low	All reduced	Autosomal recessive	Ig $\mu$ (mu) heavy chain CD79 $\alpha$ , CD79 $\beta$ , $\lambda$ 5 surrogate light chain BLNK	B-cell differentiation failure
(b)					
Disease	B cells	Immunoglobulins (Ig)	Inheritance	Gene defect	Mechanism
CVID-like syndromes	$\geq 1\%$	LOW IgG and IgA with normal/raised IgM	Not consistently defined	Homozygous defects eg ICOS, TACI Heterozygosity/polymorphism eg TACI, Msh5	B-cell function failure
Ig-CSR deficiencies	Normal	Normal/raised IgM LOW IgG and IgA	AR	CD40	T-cell cooperation failure
			AR	AID	
			AR	UNG	
			X-linked	CD40 ligand	

AID = activation-induced cytidine deaminase; BLNK = B cell linker; CVID = common variable immunodeficiency disorders; ICOS = inducible co-Stimulatory receptor; IG-CSR = immunoglobulin class switch recombination; TACI = transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor; UNG = uracil-N-glycosylase; XLA = X-linked agammaglobulinaemia.

Gejala umum yang dijumpai pada defisiensi antibodi adalah berulangnya kejadian infeksi terutama yang bersifat piogenik (Fried dan Bonilla, 2009). Keterlambatan diagnosis dan penanganan yang kurang tepat, dapat menyebabkan seriusnya morbiditas dan cepatnya mortalitas. Komplikasi infeksi dan non infeksi dapat terjadi (Wood *et al.*, 2007). Keterlambatan diagnosis diakibatkan jaranganya kelainan ini, sehingga menurunkan kewaspadaan di luar komunitas imunologis. Sebagian besar kasus defisiensi antibodi primer dapat diidentifikasi pada masa infant atau kanak-kanak, terkecuali common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) yang umumnya tidak bermanifestasi sampai dewasa muda atau remaja (Paller dan Abrams, 2008; Claudia *et al.*, 2008).

Pada kajian pustaka ini dimulai dengan pembahasan perkembangan sel B, pembagian defisiensi antibodi primer dan akan dibahas hubungan dengan kelainan kulit pada setiap penyakit defisiensi antibodi.

### Perkembangan Limfosit B

Limfosit B berkembang dalam sumsum tulang dan limpa melalui serangkaian tahap dari sebuah sel prekursor pluripotensial hingga menjadi sel B matur. Proses ini tidak memerlukan sel B untuk berkontak dengan antigen. Setelah stimulasi antigen dimulai dengan sinyal lain, sebuah sel B akan berkembang menjadi sel efektor penghasil antibodi (sel plasma) atau sel memori (Abbas *et al.*, 2010a). Lesi genetik yang mempengaruhi perkembangan dan fungsi sel B akan menyebabkan terjadinya defisiensi antibodi.

### Perkembangan sel B tidak bergantung dengan Antigen

Pembentukan sel B matur tidak bergantung pada kontak dengan antigen, terutama berlangsung dalam organ limfoid primer, dalam hepar fetus selama gestasi, dan selanjutnya, di sumsum tulang selama sisa kehidupan manusia. Kunci utama perkembangan berbagai spesifitas antibodi merupakan penyusunan fungsional rantai berat immunoglobulin (IgH) dan segmen rantai pendek immunoglobulin (IgL) pada gen reseptor sel B (BCR) (Fried dan Bonilla, 2009).

Penyusunan ulang gen reseptor sel B dan perkembangan awal sel B. penyusunan gen reseptor mengikuti urutan sekuensial, yang dimulai dengan rekombinasi segmen gen variable (V), diversitas (D), dan joining (J) (VDJ) pada lokus IgH, yang dilanjutkan dengan penyusunan V dan J di lokus IgL. gen aktivasi rekombinasi 1 (RAG1) dan enzim RAG2 memainkan peran penting dalam proses kompleks ini seperti pada penyusunan segmen gen reseptor sel T. sebuah mutasi pada RAG1 atau RAG2 dapat mengakibatkan imunodefisiensi (sel B dan sel T) yang berat (LeBien dan Tedder, 2008; Fried dan Bonilla, 2009).

Rekombinasi rantai panjang (u) immunoglobulin M (IgM) produktif berujung pada progresi tahap sel pro B menjadi tahap sel pre B, yang ditandai dengan ekspresi pre-BCR. Dalam rangka menyusun reseptor sebelum penyusunan lokus rantai pendek, bentuk rantai panjang U immunoglobulin yang mirip reseptor dengan protein heterodimer  $\lambda$ 5 dan VpreB, yang memiliki homologi erat dengan daerah konstan rantai pendek lagi dan berfungsi sebagai pengurai rantai pendek. Pre-BCR dibentuk melalui asosiasi

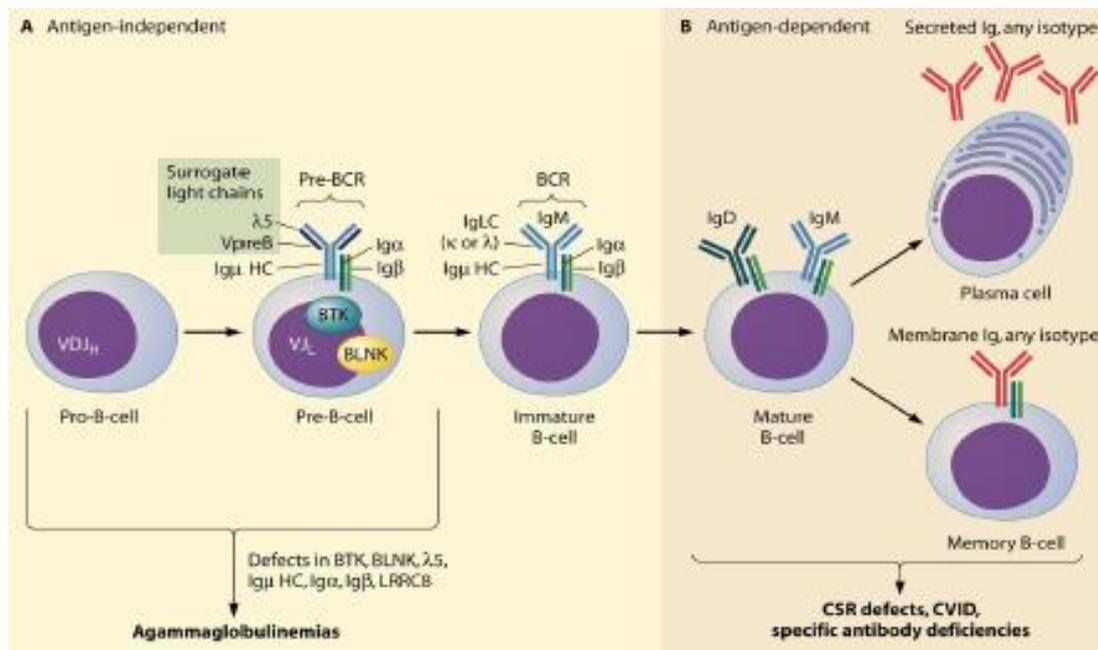
rantai panjang  $\mu$ , heterodimer rantai pendek, dan sinyal transduksi protein  $Ig\alpha$  dan  $Ig\beta$  (Fried dan Bonilla, 2009).

Pre – BCR merupakan titik penting regulasi perkembangan sel B, karena ekspresi pre-BCR dan sinyal yang melaluinya diperlukan untuk ekspansi dan diferensiasi pada proses berikutnya. Sinyaling nampaknya diperantarai oleh oligomerisasi independent ligand pre-BCR. Bruton tirosin kinase (BTK) sitoplasmik kinase, yang dikode pada kromosom X, memainkan peran yang tidak kalah pentingnya pada transduksi sinyal ke pre-BCR dan, nantinya, ke BCR matur. BTK diekspresikan pada sel B pada semua tahap perkembangan kecuali tahap sel plasma dan juga diekspresikan dalam sel myeloid dan platelet (Fried dan Bonilla, 2009).

Mutasi gen BTK pada manusia yang berujung pada kegagalan maturasi sel B awal, menyebabkan agammaglobulinemia terkait X (XLA) (Justin *et al.*, 2008; Paller dan Abrams, 2008; Baron *et al.*, 2010). Mutasi pada komponen pre BCR dan sinyaling intraseluler bertanggung jawab pada sebagian besar subtype agammaglobulin yang tersisa, yang diidentifikasi pada manusia.

Hal ini meliputi mutasi pada gen rantai panjang  $\mu$ ,  $\lambda 5$ ,  $Ig\alpha$ ,  $Ig\beta$ , dan protein linker sel B (BLNK), sebuah adaptor protein downstream Btk pada kaskade sinyaling sel B. bentuk agammaglobulinemia lain yang berasal dari gangguan fungsi protein leucine-rich repeat containing 8 (LRR8). Perannya pada perkembangan sel B masih belum diketahui. (Sawada *et al.*, 2005).

Setelah penyusunan gen rantai panjang, prekursor sel B selanjutnya mengalami perangkaian segmen V dan J pada lokus rantai pendek K atau  $\lambda$  untuk menghasilkan protein rantai pendek, yang berkaitan dengan rantai panjang  $IgM$  yang disintesis sebelumnya. Sel B imatur, yang mengekspresikan  $IgM$  meninggalkan sumsum tulang untuk menyempurnakan maturasinya di limpa, menjadi sel B matur, atau sel B muda yang mengekspresikan  $IgM$  dan  $IgD$ . perkembangan sel B selanjutnya untuk membentuk sel B memori atau sel plasma berlangsung dalam organ limfoid sebelum terpapar dengan antigen (LeBien dan Tedder, 2008; Melchers, 2005).

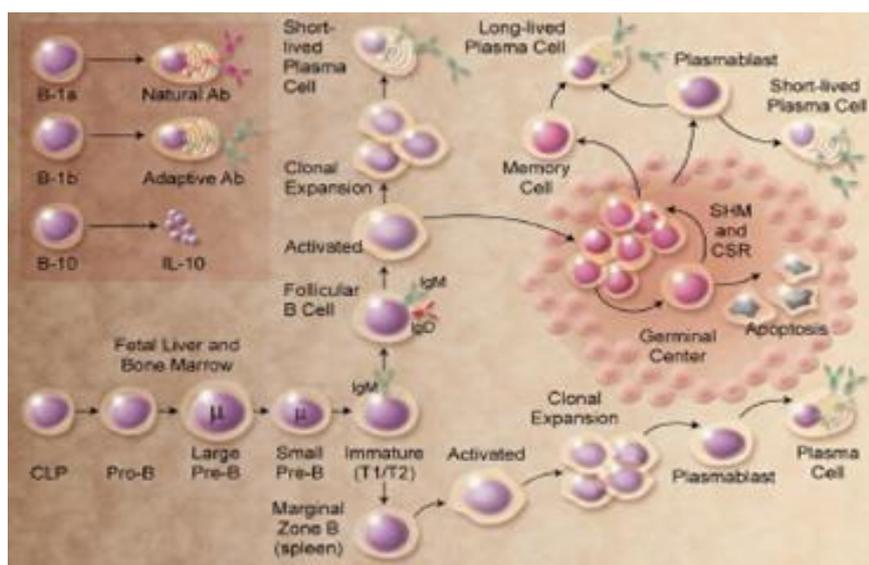


**Gambar 1.** Perkembangan sel B dan defek yang menyebabkan defisiensi antibodi. (Fried dan Bonilla, 2009)

### Perkembangan sel B yang Bergantung pada antigen

Dikendalikan oleh paparan terhadap antigen dan sel T, sel B menjalani diversifikasi selanjutnya menjadi penghasil antibodi dalam organ limfoid perifer, utamanya melalui proses class switch recombination (CSR) dan somatic hypermutation (SHM), yang bertanggung jawab terhadap

akuisisi berbagai isotope immunoglobulin berbeda dan meningkatkan spesifisitas antigen, secara berurutan. Pusat germinal limfonodus merupakan lokasi utama pembentukan CSR, SHM, sel B memori, dan sel plasma (Fried dan Bonilla, 2009; LeBien dan Tedder, 2008).



**Gambar 2.** Perkembangan sel B dengan pusat germinal limfonodus sebagai lokasi utama pembentukan CSR, SHM (LeBien dan Tedder, 2008).

### Agammaglobulinemia

Agammaglobulinemia merupakan defisiensi antibodi langka yang disebabkan oleh defek perkembangan sel B dan ditandai dengan rendahnya atau tidak adanya sel B, hipogammaglobulinemia, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Fried dan Bonilla, 2009).

#### X-linked Agammaglobulinemia (XLA)

X-Linked Agammaglobulinemia bertanggung jawab pada sekitar 85% kasus agammaglobulinemia dan disebabkan oleh defisiensi tirosin kinase BTK (Luigi, 2010). Mutasi BTK telah diketahui melalui 5 domain gen fungsional, yang terletak di bagian tengah kromosom X pada Xq22. gen ini biasanya bersifat penetran sepenuhnya, kelainan resesif terkait X. meski demikian, telah dipaparkan mengenai fenotipe atipikal yang sifatnya lebih ringan.

Beberapa mutasi memungkinkan produksi protein fungsional BTK yang menyebabkan penyakit yang lebih ringan, tetapi korelasi fenotipe – genotif konsisten seluruhnya masih belum ditemukan (Conley *et al.*, 2005).

Sejak 1952 ketika penyakit ini pertama kali dideskripsikan oleh Bruton, insidensi XLA terus meningkat dan dapat dikenali pada usia dini (Jin-Kyong *et al.*, 2008). Insiden XLA di Amerika Serikat diperkirakan mencapai 1/190000 pada tiap kelahiran bayi laki – laki. Onset usia gejala pada sebagian besar pasien adalah antara 3 bulan dan 3 tahun, dengan sekitar 50% lebih pasien yang mengalami gejala simpatomatik pada usia 1 tahun dan lebih dari 90% pasien menjadi simpatomatik pada usia 5 tahun (Winkelstein *et al.*, 2006). Sekitar 50% bayi atau anak laki-laki yang terkena, memiliki riwayat keluarga yang sama ( Paller dan Abrams, 2008).

Transfer IgG maternal melalui plasenta selama gestasi memberikan perlindungan terhadap bayi yang terkena penyakit ini hanya untuk bulan-bulan pertama kehidupan dan dapat menutupi diagnosis (Fried dan Bonilla, 2009). Kasus XLA pada 2 orang dewasa yang tidak biasa ditemui, dilaporkan di Amerika Serikat (Justin *et al.*, 2008).

X-linked agammaglobulinemia ditandai dengan infeksi piogenik rekuren, yang menyerang pada usia 9 bulan setelah kelahiran, disebabkan habisnya imunoglobulin maternal. Infeksi kulit khususnya furunkelosis dan impetigo didapatkan pada 28% pasien dan didapatkan disekitar orifisium. Erupsi atopic-like eczematous yang tidak membaik dengan terapi imunoglobulin dilaporkan pada beberapa anak yang terkena penyakit ini. Kelainan kulit lain yang pernah dilaporkan berupa pioderma gangrenosum dan granuloma kutaneus yang non infeksius (Paller dan Abrams, 2008). Laporan kasus XLA dari tahun 1987-2006 di Singapura, didapatkan infeksi kulit sebesar 26,3% dari total kasus infeksi pada penderita yang dirawat dirumah sakit.(Jin-Kyong *et al.*, 2008).

Diagnosis XLA ditegakkan berdasarkan hipogammaglobulinemia (IgG, IgA, IgM), sel B di perifer kurang dari 2 % jumlah normal.(Jin-Kyong *et al.*, 2008). Jumlah dan fungsi sel T normal pada pasien XLA. Neutropenia, yang seringkali berat, ditemukan pada sekitar 15 hingga 25 % pasien pada saat diagnosis ditegakkan. Neutropenia muncul akibat timbunan bakteri pasien yang tinggi akibat adanya infeksi, karena pasien ini hanya diduga mengalami infeksi dan sembuh dengan terapi antimikroba dan imunoglobulin (Aghamohammadi *et al.*, 2009). Pemeriksaan fisis khas pada XLA adalah berkurang atau tidak adanya jaringan limfatik seperti tonsil atau limfonodus yang dapat dipalpasi.(Jin-Kyong *et al.*, 2008; Paller dan Abrams, 2008).

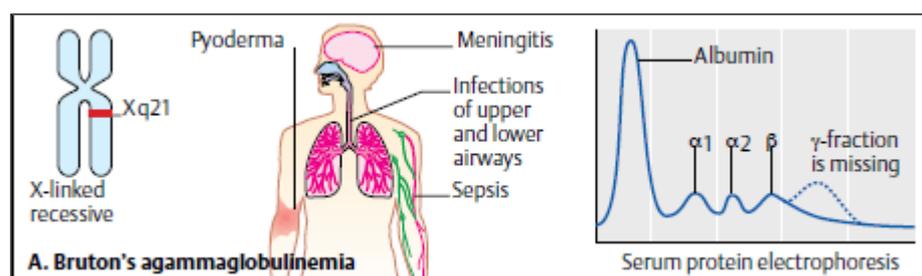
Pada saat diagnosis, sebagian besar pasien memiliki kadar serum imunoglobulin yang rendah, dengan kadar IgG < 200 mg/dl, kadar IgA < 15 mg/dl, dan kadar IgM < 40 mg/dl (Winkelstein *et al.*, 2006). Hampir semua pasien dengan XLA klasik mengalami penurunan sel B yang bermakna, dengan limfosit positif CD19 atau CD20 yang < 2 % di dalam

darah. Limfopenia sel B dengan jumlah sel T normal dapat dipertimbangkan sebagai diagnosis pada Konteks pasien yang riwayat keluarganya positif atau jika ibunya diketahui menjadi karier penyakit ini. Status karier maternal dapat ditegakkan melalui pemeriksaan sel B maternal mengenai pola non random inaktivasi kromosom X. jika tidak terdapat riwayat XLA dalam keluarga, maka pengukuran protein BTK dengan Western blot atau dengan analisis flow cytometric pada monosit atau platelet pasien mungkin dapat membantu. Analisis flow sitometrik untuk ekspresi BTK sitoplasmik dapat juga mendeteksi karier wanita, menemukan BTK positif, dan populasi BTK negative.(Fried dan Bonilla, 2009) Pada kasus XLA atipik, di mana protein BTK fungsional diekspresikan, analisis genetik gen BTK mungkin diperlukan untuk membedakannya dengan jenis defisiensi antibodi lain yang berat seperti CVID.(Fried dan Bonilla, 2009; Luigi, 2010).

#### Autosomal-recessive agammaglobulinemia (ARA)

Pada perkiraan 10 % kasus, agammaglobulinemia tidak didasarkan pada mutasi BTK, tetapi diturunkan sebagai jalur autosomal dan oleh karenanya digolongkan sebagai agammaglobulinemia resesif autosomal (ARA). Defek molekuler penyebabnya bersifat heterogen, dengan beberapa komponen kunci pada saat perkembangan sel B dini (pre-BCR signaling) yang terganggu pada individu berbeda. Defek spesifik belum diketahui pada sekitar 5 % pasien (Francisco *et al.*, 2005; Conley *et al.*, 2005; Abbas *et al.*, 2010b).

Gejala klinis dan laboratorium ARA penting untuk mengetahui seseorang yang menderita XLA. Autosomal recessive agammaglobulinemia (ARA) dicurigai pada wanita penderita agammaglobulinemia, bagi keluarga dengan pola keturunan autosomal, jika defeknya ditemukan, atau jika mutasi BTK telah disingkirkan untuk pasien laki – laki (Francisco *et al.*, 2005; Conley *et al.*, 2005).



Gambar 3. Agammaglobulinemia (Gerd Rudiger *et al.*, 2003)

## Hiper IgM sindrom (HIGM)

Sindrom Hiper-imunoglobulin M (HIGM) adalah kelainan genetik yang termasuk imunodefisiensi primer dimana terdapat defek class switch recombination (CSR) imunoglobulin, diikuti defisiensi IgG, IgA dan IgE dengan peningkatan IgM (Fried dan Bonilla, 2009; Shah, 2005). Insidensi diperkirakan 1 : 1030000 kelahiran hidup. Dua tipe utama, yaitu X linked hiper IgM (XHIM) dan autosomal resesif hiper IgM (ARHIM), dimana XHIM lebih umum terjadi dan didapatkan pada laki-laki, sedangkan ARHIM dapat pada kedua jenis kelamin dan insidensi lebih jarang (Shah, 2005).

Dalam dekade terakhir, defek molekuler pada sebagian besar kasus telah diketahui, dan kondisi terkait dapat membedakan defek pada CSR atau pada somatic hypermutation (SHM). Pada sebagian besar kasus penderita yang memiliki defek pada CSR, juga memiliki defek SHM. (Davies dan Thrasher, 2010) CSR dan SHM merupakan penanda pematangan antibodi. Proses CSR menyebabkan  $\mu$  chain digantikan imunoglobulin heavy chains, menghasilkan produksi IgA, IgG dan IgE. Somatic hypermutation (SHM) merupakan proses di points mutation yang mengenalkan berbagai region genes imunoglobulin, diikuti peningkatan aktifitas berikatan untuk antigen (affinity maturation) (Luigi, Notarangelo, 2010).

Hiper IgM terkait X disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode CD40L (TNFSF5). Sebuah bentuk resesif autosomal langka dengan fenotip yang sama akibat mutasi gen yang mengkode CD40 (TNFRSF5) (Fried dan Bonilla, 2009). CD40L atau interaksi CD40 mempromosikan perkembangan sel B di germinal senter dan diperlukan untuk memulai proses CSR dan SHM (Luigi, 2010). Ekspresi CD40L atau CD40 yang defektif menimbulkan gabungan imunodefisiensi humoral dan seluler dengan absennya atau tidak adanya pembentukan germinal center seperti halnya dengan interaksi sel T dengan sel dendritik.

Pasien biasanya memperlihatkan gejala pada saat bayi dengan infeksi bakteri pada saluran pernapasan dan gastrointestinal berat atau rekuren seperti infeksi oportunistik misalnya *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, infeksi jamur diseminata, sitomegalovirus diseminata (CMV), dan infeksi virus herpes simpleks, dan kolangitis akibat *Cryptosporidium parvum*. Gejala klinis lainnya adalah netropenia, anemia kronis akibat infeksi eritrovirus (parvovirus B19), dan peningkatan insiden tumor gastrointestinal (Notarangelo *et al.*, 2006b).

Dua bentuk hiper IgM dengan turunan resesif autosomal disebabkan oleh defisiensi activation-induced cytidine deaminase (AID) atau uracil N glycosylase (UNG), yang keduanya menimbulkan defek CSR profunda. Pasien memperlihatkan infeksi berat rekuren yang secara klasik berhubungan dengan defisiensi antibodi profunda. Hyperplasia limfoid ditemukan pada sekitar dua per tiga pasien akibat pembesaran germinal center massif, yang seringkali bermanifestasi sebagai limfadenopati servikal dan hipertrofi tonsiler menetap. Pasien mengalami peningkatan insiden penyakit autoimun seperti anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia autoimun (Fried dan Bonilla, 2009).

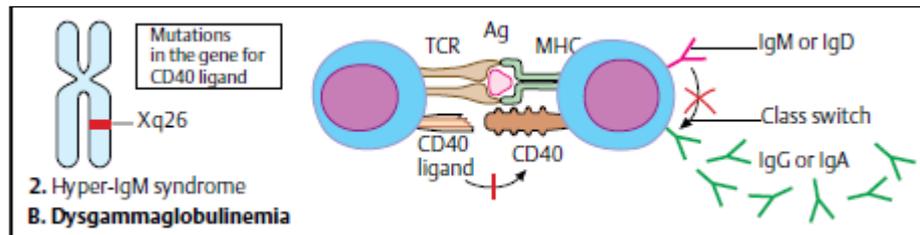
Mutasi gen yang mengkode rantai  $\lambda$  kinase I- $\kappa$ B (juga disebut modulator esensial NF- $\kappa$ B [NEMO]) atau rantai  $\alpha$  kinase I- $\kappa$ B menyebabkan fenotip berbeda dengan berbagai manifestasi displasia ektodermal (konikal atau absennya gigi geligi, rambut yang jarang, daerah frontal yang botak, dan penurunan kelenjar keringat ektrin) dan kerentanan pada infeksi mikrobakteri di samping adanya defisiensi antibodi dengan tingginya kadar serum IgM atau IgA. Kelainan ini kadang – kadang digolongkan sebagai sindrom hiper IgM. Meski demikian, defek ini meliputi unsur signifikan disfungsi sel T dan NK dan merupakan golongan kombinasi imunodefisiensi yang paling baik (seluler dan humoral) (Fried dan Bonilla, 2009).

Tabel 2. Pembagian tipe sindrom HIGM berdasarkan genetik. (Davies dan Thrasher, 2010)

Defect	Inheritance	Infection susceptibility	Lymphoid Hypertrophy	Autoimmunity	Lymphoma	CSR defect	SHM defect	DNA Repair defect
XHIM-CD40 L deficiency (Type 1 HIGM)	XL	Bacterial, opportunistic	-	Yes	No	Yes	Yes	No
CD40 defect (Type 3 HIGM)	AR	Bacterial, opportunistic	-	Yes	No	Yes	Yes	No
NF $\kappa$ B signalling defects (Type 6 HIGM)	XL/AD	Bacterial, opportunistic	-	Yes	No	Yes	Yes	No
AID deficiency (Type 2 HIGM)	AR	Bacterial	++	Yes	No	Yes	Yes	No
AID C terminal defect	AD	Bacterial	+	?	No	Yes	No	No
UNG deficiency (Type 5 HIGM)	AR	Bacterial	+	?	Probable	Yes	No	No
PMS2 deficiency	AR	Bacterial	?	?	?	Yes	No	No
Complex disorders affecting NHEJ DNA repair (Ataxia-Telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome)	AR	Mainly bacterial some opportunistic	-	Yes	Yes	Yes	No	Yes

Pasien dengan defisiensi CD40L atau CD40 mengalami penurunan kadar IgG (kadar IgG < 250 mg/dl), seringkali dengan kadar IgA yang rendah, dan kadar IgM yang normal atau meningkat (Fried dan Bonilla, 2009). Di antara pasien defisiensi AID dan UNG, kadar IgG dan IgA secara umum menurun (kadar IgG < 200 mg/dl dan kadar IgA < 20 mg/dl), dan kadar IgM yang normal atau meningkat (100 hingga 3,700 mg/dl) (Fried dan Bonilla, 2009).

Respon IgG spesifik sangat buruk pada semua subtype defek CSR. Komposisi subset limfosit normal. Respon proliferatif sel T normal kecuali untuk pasien dengan CD40L dan defisiensi CD40, yang mengalami gangguan respon recall antigen. Ekspresi CD40 dan CD40L dapat dievaluasi dengan analisis flow sitometrik. Pengujian gen untuk mutasi pada CD40, CD40L, AID, UNG, dan NEMO telah tersedia (Francisco *et al.*, 2005).



**Gambar 4.** Sindrom hiper IgM (Gerd *et al.*, 2003)

Kelainan kulit yang pernah dilaporkan, berupa dermatitis, insidensi dan beratnya warts yang meningkat dan ulkus di mulut yang terkadang dihubungkan dengan neutropenia. Selulitis dan abses subkutan dilaporkan pada 13% penderita sindrom hiper IgM (Paller dan Abrams, 2008). Osteomyelitis dan scrofuloderma disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* pada seorang penderita HIGM pernah dilaporkan, dimana tuberkulosis merupakan kelainan yang umum dijumpai pada sel T defisiensi dan jarang pada HIGM (Shah, 2005).

### Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Common Variable Immunodeficiency (CVID) merupakan kelainan heterogen diferensiasi dan maturasi sel B dengan produksi antibodi disfungsi. Pasien mengalami penurunan konsentrasi serum IgG, gangguan respon antibodi spesifik, dan infeksi rekuren (Claudia *et al.*, 2008; Silvia *et al.*, 2008). Perkiraan prevalensi sekitar 1 : 25000, yang merupakan bentuk imunodefisiensi primer yang paling banyak memberikan gambaran klinis dan terutama dijumpai pada dewasa, laki-laki dan perempuan sama banyaknya (Paller dan Abrams, 2008; Luigi, 2010). Diagnosis klinis CVID diberikan pada pasien dengan panhipogammaglobulinemia disertai jumlah sel B yang normal atau mendekati normal (Waldrep *et al.*, 2009). Sebuah pola familial turunan ditemukan pada sekitar 10 hingga 20% pasien CVID, dan sisanya sporadik dengan autosomal dominan lebih banyak daripada autosomal resesif (Paller dan Abrams, 2008).

Variabilitas fenotip dan penetrasinya pada beberapa defek molekuler terkait menunjukkan bahwa etiologi CVID bersifat multifaktorial, dengan kombinasi defek diferensiasi sel B yang menyebabkan defisiensi antibodi.

Sementara etiologinya tetap tidak diketahui pada sebagian besar pasien, defek gen telah ditemukan pada sekitar 10 hingga 15 % pasien CVID dalam tahun – tahun terakhir. Oleh karenanya, mutasi atau polimorfisme pada empat gen, dua diantaranya hanya sedikit mempengaruhi pasien, telah dikemukakan. Mutasi pada gen pengkode TACI (transmembrane activator and calcium-moderator and cyclophilin ligand interactor) juga telah diidentifikasi pada 8 hingga 10 % pasien CVID (Waldrep *et al.*, 2009). Dua varian sekuensial TACI, Cys104Arg dan Ala181Glu, ditunjukkan memiliki asosiasi bermakna dengan CVID bahkan pada kondisi heterozigot. Meski demikian, mutasi TACI ini juga ditemukan pada beberapa individu sehat; oleh karenanya, telah diajukan bahwa terdapat suatu faktor genetik dan atau lingkungan tambahan yang mempengaruhi perkembangan penyakit (Salzer *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2008).

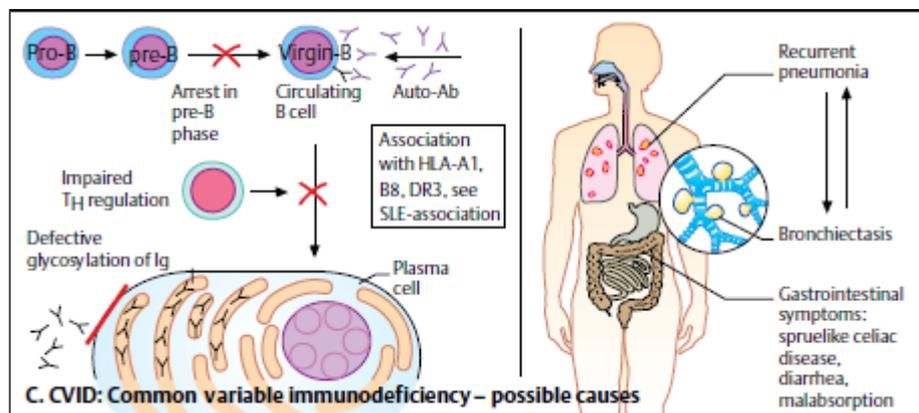
Beberapa polimorfisme nukleotida tunggal pada gen pengkode Msh5, sebuah protein MMR yang nampaknya terlibat pada CSR, baru – baru ini dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien CVID dan defisiensi IgA, menurut studi kohort AS dan Swedia. Sekali lagi, polimorfisme ini juga ditemukan pada individu yang sehat, dan faktor modifikasi penyakit yang lainnya masih belum dapat ditentukan (Sekine *et al.*, 2007).

Dua defek monogenetik yang baru – baru ini diidentifikasi sangat jarang menyebabkan CVID tetapi mungkin mencontohkan bagaimana defek ini mempengaruhi berbagai derajat maturasi sel B dependen antigen yang menimbulkan kegagalan produksi antibodi primer. Sembilan individu CVID akibat defisiensi inducible costimulator (ICOS) juga telah dilaporkan. Mereka semua membawa penghapusan homozigos identik pada gen ICOS dan nampaknya diturunkan dari nenek moyangnya yang terdahulu (Salzer *et al.*, 2006). Empat pasien dari dua keluarga yang berjauhan, yang menderita CVID akibat mutasi homozigot pada gen pengkode protein permukaan sel B CD19 juga telah dikemukakan. Fenotipnya ditandai dengan jumlah sel B perifer total yang normal tetapi mengalami pengurangan sel B memori yang hebat (Menno *et al.*, 2006).

Usia presentasi CVID sangatlah bervariasi. Menurut studi registrasi Eropa baru-baru ini pada 334 pasien, onset gejala usia terbanyak pada dekade ketiga, dengan usia rata-rata 26,3 tahun dan median 24 tahun. Usia rata – rata terdiagnosis adalah pada usia 35,3 tahun, dengan median 33 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa banyak pasien telah lama mengidap penyakit ini sebelum imunodefisiensinya diketahui (Helen *et al.*, 2008).

Pasien seringkali mencari pertolongan media akibat infeksi bakteri akut dan kronis, dan yang jarang ditemukan, infeksi virus. Komplikasi non infeksius juga sering ditemukan, melebihi penyakit autoimun, penyakit limfoproliferatif, penyakit granulomatosa, cakupan kelainan gastrointestinal, seperti halnya dengan keganasan. Morbiditas dan mortalitas bermakna berasal dari penyakit paru kronik sebagai akibat infeksi rekuren dan kronik seperti halnya dengan pneumonitis interstisial limfoid dan granulomatosa (Fried dan Bonilla, 2009).

Prevalensi penyakit autoimun secara keseluruhan diperkirakan mencapai 20 hingga 30 % dan meliputi spektrum kelainan yang luas. Yang paling sering dijumpai adalah purpura trombositopenik idiopatik, anemia hemolitik autoimun, arthritis rheumatoid, dan anemia perniosa (Cunningham-Rundles, 2008). Kedua keganasan hematologik dan tumor padat mengalami peningkatan prevalensi pada pasien CVID. Paling sering dijumpai adalah limfoma sel B non Hodgkin dan kanker lambung, dengan laporan prevalensi sekitar 2 hingga 8 % dan 1 hingga 2 %, secara berurutan (Francisco *et al.*, 2005). Studi tidak menemukan peningkatan resiko keganasan di antara pasien CVID, yang menunjukkan bahwa imunodefisiensi itu sendiri merupakan salah satu predisposisi kanker (Fried dan Bonilla, 2009).



**Gambar 5.** Common variable immunodeficiency (Gerd *et al.*, 2003)

Kelainan kulit yang dapat dijumpai berupa noncaseating granuloma pada kulit, yang dapat pula dijumpai pada paru-paru, hepar dan limpa. Warts yang meluas dapat menjadi masalah utama pada penderita CVID. Jaringan limfoid sering membesar dan splenomegali ditemukan pada 25% penderita. Alopecia areata dan lupus juga pernah dilaporkan pada penderita CVID (Paller dan Abrams, 2008). Pada observasi klinis 30 orang penderita CVID didapatkan kelainan kulit berupa infeksi kulit sebesar 13%, atopy-allergy pada 26% pasien, alopecia 7% dan psoriasis 7% (Wood *et al.*, 2007).



**Gambar 6.** Dermatitis di muka pada pasien CVID. (Athar *et al.*, 2006)

Pada pemeriksaan laboratorium pasien CVID, didapatkan kadar IgG menurun di bawah 2 standar deviasi (SD) di bawah usia rata-rata. Pengurangan pada kadar IgA atau IgM telah dimasukkan sebagai bagian kriteria diagnosis oleh beberapa penulis. Juga penting untuk menegakkan diagnosis adalah bukti gangguan respon antibodi spesifik terhadap infeksi atau tes vaksin. Jumlah sel B perifer bisa normal atau berkurang. Jumlah dan fungsi sel T juga berkurang pada beberapa pasien. (Fried dan Bonilla, 2009, Paller dan Abrams, 2008)



**Gambar 7.** Noncaseating granuloma pada anak penderita CVID. (Paller dan Abrams, 2008)

Jumlah isotope sel B memori pada darah perifer ditemukan merupakan salah satu dari beberapa parameter berguna untuk membedakan fenotip CVID. Pengurangan jumlah pertukaran sel B memori (< 2 % sel B total) ditunjukkan berkorelasi dengan komplikasi terkait penyakit seperti splenomegali dan penyakit granulomatosa (Claudia *et al.*, 2008). Satu studi melaporkan korelasi bermakna dengan penyakit autoimun jika kadar sel B memori diturunkan ke < 0,55 % dari keseluruhan sel B. (Silvia *et al.*, 2008). Rendahnya persentase sel T CD4 muda juga berkorelasi dengan keparahan penyakit dan splenomegali (Giovannetti *et al.*, 2007).



**Gambar 8.** Rekalsitrasi veruka vulgaris pada penderita CVID (Paller dan Abrams, 2008)

### Defisiensi IgA selektif (IgAD)

Defisiensi IgA selektif merupakan kelainan imunodefisiensi primer yang paling sering dijumpai, dengan prevalensi sekitar 1:700. Dua pertiga kasus diantaranya asimtomatis. (Luigi D. Notarangelo, 2010, Abbas *et al.*, 2010b) Patofisiologi dari IgAD belum sepenuhnya dipahami, meskipun hubungan dengan alel MHC dan ditemukannya frekuensi yang lebih tinggi pada keluarga yang menderita CVID telah dilaporkan. (Janzi M *et al.*, 2009) Mutasi pada TAC1, pernah dilaporkan pada beberapa pasien IgAD. (Abbas *et al.*, 2010b) Pasien memiliki defek pada diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mensekresi IgA. (Abbas *et al.*, 2010b) Pasien dewasa dengan IgAD dan mempunyai riwayat infeksi terkadang dihubungkan dengan defek pada subkelas IgG (Luigi, 2010).

Selain keterkaitannya dengan perjalanan klinis benigna pada sebagian besar pasien, subkelompok pasien defisiensi IgA berkembang secara rekuren menjadi infeksi paru dan gastrointestinal dengan defisiensi antibodi, sedangkan infeksi invasif seperti meningitis atau sepsis umumnya tidak terjadi. Individu yang mengalami defisiensi IgA juga mengalami peningkatan resiko terkena penyakit autoimun, khususnya lupus eritematosus sistemik,

dan arthritis rheumatoid, dan penyakit gastrointestinal seperti penyakit inflamasi usus dan penyakit celiac. Prevalensi asma dan alergi yang lebih tinggi juga telah dilaporkan (Fried dan Bonilla, 2009). Kelainan kulit yang pernah dilaporkan berupa manifestasi atopi, dengan ditemukannya IgE spesifik (Shelly *et al.*, 2006)

Defisiensi IgA selektif didefinisikan sebagai kadar serum IgA di bawah 7 mg/dl disertai adanya kadar serum IgG dan IgM yang normal pada pasien berusia 4 tahun atau lebih setelah penyebab hipogammaglobulinemia lainnya telah disingkirkan. Anak muda dapat menderita keterlambatan fisiologis pada produksi IgA yang semakin parah dan mungkin tidak disadari.

Manifestasi klinis dan pemeriksaan respon antibodi spesifik harus dipakai untuk menentukan penanganan selanjutnya. (Francisco *et al.*, 2005).

### Defisiensi subkelas IgG

Defisiensi subkelas IgG didefinisikan sebagai kadar subkelas IgG yang rendah (IgG1, IgG2, IgG3, atau IgG4) dengan kadar IgG total yang normal dan kadar isotope immunoglobulin yang normal. Kadang – kadang dihubungkan dengan defisiensi Ig. (Abbas *et al.*, 2010b; Francisco *et al.*, 2005). Patofisiologi defisiensi subkelas IgG masih belum diketahui, pada beberapa pasien dilaporkan adanya delesi interstitial pada kedua alel heavy chain immunoglobulin (Luigi, 2010).

Diagnosis defisiensi subkelas IgG masih kontroversial, karena rendahnya salah satu atau subkelas IgG yang lain ternyata ditemukan pula pada sekitar 2 hingga 20 % individu yang sehat. Diagnosis selanjutnya dipersulit dengan variasi kadar subkelas IgG menurut usia dan melalui metode diferensiasi yang digunakan pada laboratorium individu untuk menentukan kadar serum. (Xavier *et al.*, 2005).

Rangkaian penampakan subkelas berbeda selama masa kanak – kanak mencerminkan susunan daerah gen konstan rantai panjang pada kromosom 14. Kadar IgG3 dan IgG1 meningkat dengan cepat selama bayi, diikuti dengan perlambatan peningkatan kadar IgG2 dan IgG4, dengan kadar dewasa yang biasanya tidak tercapai sebelum pubertas. Karena IgG2 merupakan isotope yang terutama bertanggung jawab untuk respon terhadap polisakarida, maka dipostulasikan bahwa defisiensi subkelas ini pada anak – anak akan meningkatkan resiko pasien terkena infeksi bakteri berkapsul. Meski demikian, beberapa studi mengidentifikasi anak dengan kadar IgG2 yang

rendah pada populasi normal tanpa adanya bukti peningkatan kerentanan infeksi. (Fried dan Bonilla, 2009). Studi lain menemukan resolusi defisiensi IgG2 pada semua anak yang diamati selama periode waktu 6 tahun. (Atkinson dan Roifmann, 2007).

Defisiensi IgG3 paling banyak ditemui pada dewasa, defisiensi IgG2 yang berhubungan dengan defisiensi IgA paling banyak ditemui pada anak-anak (Abbas *et al.*, 2010b). Adanya gejala nampaknya berkorelasi dengan gangguan respon antibodi spesifik terhadap vaksin atau paparan alamiahnya dengan pathogen (Fried dan Bonilla, 2009). Jika pasiennya simtomatik, mereka akan memperlihatkan infeksi bakteri sinopulmonal yang rekuren. Hubungan dengan penyakit atopi dan autoimun juga telah dilaporkan, serupa dengan defisiensi IgA (Francisco *et al.*, 2005).

Defisiensi subkelas IgG dapat ditegakkan jika salah satu subkelas IgG lain berada di bawah 2 SD, dengan kadar serum IgG yang normal. Hanya jika infeksi terkait muncul dan diperlukan pendeteksian lebih lanjut, meliputi pemeriksaan respon antigen spesifik terhadap antigen protein dan polisakarida (Fried dan Bonilla, 2009).

### Defisiensi Antibodi Spesifik (SAD)

Defisiensi Antibodi Spesifik (SAD) ditandai dengan terganggunya produksi antibodi (khususnya terhadap antigen karbohidrat) tanpa adanya abnormalitas jumlah total immunoglobulin atau jumlah sel B (Luigi, 2010). Pasien memiliki respon yang buruk terhadap antigen polisakarida seperti polisakarida pneumococcal dan kapsul polisakarida Haemophylus Influenza tipe b. defek molekuler yang mendasarinya juga tidak diketahui. Prevalensi SAD juga tidak diketahui tetapi diduga cukup tinggi, dengan beberapa studi yang melaporkan 5 hingga 10 % anak yang dievaluasi untuk infeksi rekuren (Fried dan Bonilla, 2009). Pasien yang menunjukkan gejala PAD, sebagian besar mengalami infeksi bakterial rekuren pada saluran pernapasan atas dan bawah (Luigi, 2010).

Diagnosis SAD memerlukan bukti respon yang buruk terhadap vaksin polisakarida dalam konteks konsentrasi serum immunoglobulin yang normal. Mungkin sulit untuk menegakkan diagnosis pada anak berusia kurang dari 2 tahun, karena respon inkonsisten mereka terhadap uji tantangan vaksin. Respon abnormal terhadap protein vaksin atau bukti hasil laboratorium abnormal selanjutnya dapat menjadi indikasi adanya defek yang lebih luas dan sebaiknya dievaluasi dengan cermat mengenai adanya imunodefisiensi lain (Fried dan Bonilla, 2009).

## Hipogammaglobulinemia transient pada bayi (THI)

Antibodi maternal yang didapatkan melalui transplasenta melindungi bayi terhadap patogen hingga produksi antibodinya sendiri telah mencapai kadar yang cukup. Keadaan antara hilangnya antibodi maternal dan onset sintesis antibodi sendiri memperlihatkan periode fisiologik Hipogammaglobulinemia, biasanya bertahan dari usia 3 hingga 6 bulan. Perpanjangan dan aksentuasi fase ini dengan penurunan kadar IgG, dan pada beberapa kasus, juga produksi IgA dan IgM hingga masa kanak – kanak dini dipikirkan bertanggung jawab pada kasus Hipogammaglobulinemia transient pada bayi (THI). Istilah ini menyimpang dari kenyataan bahwa Hipogammaglobulinemia menetap hingga masa kanak – kanak pada sebagian besar kasus dan mungkin tidak bersifat transient pada kasus lain tetapi lebih merupakan adanya defisiensi antibodi profunda yang lebih berat seperti CVID.(Qian *et al.*, 2009).

Terlambatnya produksi antibodi kadang–kadang berkaitan dengan infeksi rekuren. Manifestasi infeksius meliputi infeksi saluran napas atas, dan yang jarang ditemukan, adalah pneumonia. Yang lebih langka, infeksi invasif seperti sepsis atau meningitis juga telah dilaporkan (Francisco *et al.*, 2005). Pada sebuah laporan di Cina sebanyak 91 pasien menderita THI, dilaporkan 29 dari 91 orang pasien mempunyai penyakit atopi, termasuk didalamnya dermatitis atopi (Qian *et al.*, 2009).

Pemeriksaan laboratorium menemukan serum IgG di bawah 2SD usia kontrol rata – rata. Kadar serum IgA dan, yang lebih jarang, IgM juga menurun (Mona *et al.*, 2005). Pemeriksaan sebaiknya meliputi respon antibodi spesifik terhadap vaksin dan juga kuantifikasi flow cytometric subset limfosit untuk menemukan defek substansial lainnya. Respon antibodi spesifik seringkali normal pada pasien Hipogammaglobulinemia transient. Pasien sebaiknya dipantau sepanjang waktu hingga kadarnya mencapai nilai normal. Penyakit ini sendiri bisa sembuh sendiri; meski demikian, intervensi medis diindikasikan untuk beberapa pasien, dan diagnosis nya harus dibedakan dengan penyakit lainnya (Fried dan Bonilla, 2009).

## Penatalaksanaan

Seiring komplikasi infeksi yang terutama ditemukan pada masalah klinis sebagai akibat defisiensi antibodi, penanganan sebagian besar dipusatkan pada pencegahan dan penanganan infeksi seperti halnya pemantauan untuk mendeteksi dini adanya komplikasi. Terapi pengganti antibodi dan terapi antimikroba memainkan peran penting dalam perawatan pasien PAD. Ketahanan dan penanganan komplikasi non infeksius seperti

penyakit autoimun dan keganasan juga merupakan unsur penting pada penanganan penyakit defisiensi antibodi primer.(Cunningham-Rundles, 2008) Follow-up periodik pasien defisiensi antibodi dianjurkan untuk mendeteksi komplikasi yang bisa terjadi selain pengobatan adekuat dengan gammaglobulin dan atau antimikroba.

## Terapi Pengganti Immunoglobulin

Beberapa penelitian telah memperlihatkan kemanjuran terapi pengganti gammaglobulin untuk menurunkan insiden infeksi saluran napas atas dan bawah dan mengurangi penggunaan antimikroba dan angka perawatan rumah sakit bagi pasien PAD (Fried dan Bonilla, 2009). Secara umum diterima bahwa pasien dengan penurunan produksi antibodi spesifik yang signifikan memerlukan terapi pengganti immunoglobulin (Jordan *et al.*, 2006). Terapi pengganti merupakan kunci utama pengobatan PAD spectrum lanjut, meliputi agammaglobulinemia, CVID, dan defek CSR (atau sindrom hiper Ig-M), yang semuanya ditandai dengan derajat hipogammaglobulinemia berbeda, gangguan produksi antibodi spesifik, dan kerentanan akan infeksi rekuren dan atau infeksi berat. Diagnosis dini dan pemberian terapi immunoglobulin bagi pasien ini tidak hanya penting untuk mencegah infeksi akut seperti pneumonia atau meningitis tetapi juga untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan komplikasi kronik seperti penyakit paru kronik atau infeksi enteroviral kronik (Fried dan Bonilla, 2009).

Pasien dengan defisiensi antibodi yang lebih ringan (khususnya anak–anak, yang memerlukan pengobatan immunoglobulin) sebaiknya diperiksa ulang pada waktu–waktu tertentu setelah terapi pertama. Terapi pengganti lebih baik dihentikan pada musim semi atau musim panas, di mana insiden infeksi pernapasan cukup rendah; respon antibodi dapat diperiksa ulang setelah 4 hingga 6 bulan. Pada beberapa kasus, perjalanan klinis dan respon vaksin akan membaik seiring pertambahan waktu; sedangkan pada kasus lain, terapi harus tetap dilanjutkan (Jordan *et al.*, 2006; Francisco *et al.*, 2005).

Mayoritas pasien THI simptomatik dapat ditangani dengan antibiotik profilaksis, tetapi pada yang gagal atau tidak dapat mentoleransi pengobatan antimikroba mungkin bertahan dengan pengganti gammaglobulin jangka pendek dan sebaiknya dievaluasi ulang secara periodik (Francisco *et al.*, 2005). Defisiensi subkelas IgG dan defisiensi IgA selektif bukanlah indikasi terapi pengganti, tetapi harus dibuktikan terlebih dahulu bahwa terdapat produksi antibodi yang buruk, infeksi rekuren yang tidak tertangani dan respon yang buruk terhadap antibiotik (Fried dan Bonilla, 2009).

Pasien agammaglobulinemia atau hipogammaglobulinemia berat (< 200 mg/dl) mungkin memerlukan loading dose (misalnya 1 dosis 1 g/kg berat badan atau dibagi menjadi dosis terpisah). Untuk terapi maintenance PAD, dianjurkan pemberian dosis permulaan 400 hingga 600 mg/kg/bulan. Terapi ini diberikan secara intra vena setiap 3 hingga 4 minggu atau secara s.c. sekali seminggu atau setiap minggu lainnya. Waktu paruh eliminasi fisiologis rata – rata IgG sekitar 23 hari, dengan variabilitas luas, berkisar dari sekitar 20 hingga 60 hari, yang diamati di antara individu yang mendapatkan terapi pengganti intra vena atau subkutan (Bonilla, 2008).

Secara umum, dosis dan interval disesuaikan untuk menjaga kadar serum tetap berada di atas 500 mg/dl. Meski demikian, regimen pengganti harus disesuaikan dengan keadaan masing-masing pasien dan responnya terhadap pengobatan, beberapa studi telah memperlihatkan bahwa dosis yang lebih tinggi dari dosis standar bermanfaat untuk pasien-pasien tertentu. Mempertahankan kadar IgG (> 800 mg/dl) mungkin diindikasikan bagi pasien penyakit paru kronik dan atau sinusitis refrakter kronik. Kedua kondisi ini memperlihatkan tantangan pengobatan PAD, karena perkembangan penyakit yang tetap berlanjut meski telah diberikan terapi yang adekuat. Tingginya kadar IgG dapat mencegah kejadian atau perkembangan komplikasi berikutnya (Fried dan Bonilla, 2009).

Kondisi infeksius spesifik mungkin memerlukan pemberian terapi immunoglobulin dosis tinggi sementara, misalnya pengobatan pasien XLA yang menderita meningoensefalitis enteroviral kronik, di mana mempertahankan kadar IgG > 1000 mg/dl telah menunjukkan hasil yang baik. Bagi pasien SAD yang serum total IgGnya secara kuantitatif normal, maka peningkatan kadar IgG tidak akan membantu pengobatan; oleh karenanya, pengobatan harus dititirasi berdasarkan respon klinis (Fried dan Bonilla, 2009).

Pemberian IgG subkutan terbukti aman dan sama efektifnya dengan IgG intra vena untuk mengobati PAD dan banyak digunakan sebagai terapi alternatif pemberian IgG intra vena (Gardulf *et al.*, 2006). Keuntungan utamanya adalah efek samping sistemik yang lebih rendah, fluktuasi konsentrasi serum IgG yang lebih kecil, dan perbaikan kualitas hidup bagi pasien yang berobat di

rumahnya sendiri (Ballou, 2008). Efek samping lokal (eritema, pembengkakan, dan kulit tegang) umumnya terjadi akibat pemberian IgG subkutan. Hal ini bersifat ringan dan biasanya hilang dalam 24 jam. Jarang ditemukan efek samping yang lama. Jumlah total IgG yang diberikan per bulan secara umum sama, baik dengan pemberian IgG intra vena. dan pemberian subkutan (Ballou, 2008).

### Pemberian antibiotik profilaksis

Pasien dengan fenotipe PAD yang lebih ringan, meliputi pasien THI, defisiensi IgA selektif, atau defisiensi subkelas IgG, yang datang dengan infeksi pernapasan atas dapat ditangani dengan baik dengan pemberian kemoprofilaksis antibakterial. Hal ini secara khusus membantu pasien penderita defisiensi transient ringan. Oleh karenanya, profilaksis dengan antibiotik dipertimbangkan sebagai model terapi awal bagi kebanyakan pasien THI dan seringkali dibutuhkan hanya selama musim dingin (Francisco *et al.*, 2005).

Banyak ahli menganjurkan antibiotik profilaksis selain pengganti immunoglobulin bagi pasien CVID atau XLA yang menderita komplikasi infeksius kronik yang sulit ditangani, seperti sinusitis kronik atau bronkiektasis. Kurangnya infus IgG ke permukaan mukosa dan kurangnya IgM dan IgA pada beberapa pasien merupakan faktor yang berperan terhadap menetapnya infeksi selain adanya pengganti gammaglobulin (Fried dan Bonilla, 2009).

Regimen antibiotik profilaksis standar untuk PAD sebagian besar diambil dari data penelitian pasien imunokompeten yang menderita infeksi pernapasan atas rekuren. Profilaksis biasanya dimulai dengan amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, atau azitromisin. Jika tidak efektif, obat lain seperti amoksisilin-klavulanat atau klaritromisin (atau yang lainnya) juga dapat digunakan. Beberapa praktisi menggunakan dosis terapeutik penuh, dan yang lain hanya menggunakan setengahnya. Beberapa melakukan rotasi antibiotik preventif setiap 1 hingga 6 bulan, dan yang lainnya mempertahankan terapi dengan satu obat saja. Tidak ada data publikasi mengenai keefektifan regimen pada populasi pasien ini (Fried dan Bonilla, 2009).

## Daftar Pustaka

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. & Pillai, S. 2010a Antibodies and antigens. dalam Schmitt, W. (Ed.) *Cellular and molecular immunology*. 6 ed. Philadelphia, Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. & Pillai, S. 2010b Congenital and Acquired Immunodeficiencies. dalam Schmitt (Ed.) *Cellular and Molecular Immunology* 6ed. Philadelphia, Elsevier.
- Aghamohammadi, A., Taher Cheraghi, Nima Rezaei, Hirokazu Kanegane, Sina Abdollahzede, Mojtaba Talaei-Khoei, Golnaz Heidari, Fariborz Zandieh, Mostafa Moin & Miyawaki, T. 2009 Neutropenia Associated with X-Linked Agammaglobulinemia in an Iranian Referral Center *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 8: 43-7.
- Athar Moin, Abolhassan Farhoudi, Mostafa Moin, Zahra Pourpak & Bazargan, N. 2006 Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. *Iranian J Allergy, Asthma and Clin Immunol*. 5: 121-6.
- Atkinson, A. R. & C.M.Roifmann 2007 Low serum Immunoglobulin G2 levels in infancy can be transient. *Pediatrics*. 120: 543-7.
- Avni Y. Joshi, Vivek N. Iyer, John B. Hagan & Jennifer L. ST. Sauver. 2009 Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 84: 16-22.
- Ballow, M. 2008 Immunoglobulin therapy: methods of delivery. *J Allergy Clin Immunol*. 122: 1038-9.
- Baron I Ruiz, Martin Mateos MA & Plaza Martin AM. 2010 X-linked agammaglobulinemia, mutation A1246G (R372G). *Allergol Immunopathol*. 106: 1-3.
- Bonnilla, F. A. 2008 Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Allergy Clin. N. Am*. 28: 803-19.
- Boyle, J. M. & Buckley, R. H. 2007 Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J.Clin Immunol* 27: 497-502.
- Claudia Wehr, Teemu Kivioja, Christian Schmitt, Berne Ferry, Torsten Witte, Efrem Eren, Marcela Vlкова & Manuel Hernandez 2008 The Euroclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 111: 77-86.
- Conley, M. E., A.Broides, V.Hernandez-Trujillo, V.Howard, H.kanegane, T.Miyawaki & Shurtleff, S. A. 2005 Genetic analysis of patient with defects in early B-cell development. *Immunol. Rev*. 203: 216-234.
- Cunningham-Rundles, C. 2008 Autoimmune Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 28: 42-5.
- Davies, E. G. & Thrasher, A. J. 2010 Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *British Journal of Haematology*. 149: 167-80.
- Francisco A. Bonilla, I. Leonard Bernstein, David A. Khan, Zuhair K. Ballas, Javier Chinen, Michael M. Frank, Lisa J. Kobrynski, Arnold I. Levinson, Bruce Mazer, Robert P. Nelson, J., Jordan S. Orange, John M. Routes, William T. Shearer & Sorensen, R. U. 2005 Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Annals of Allergy, Asthma & Immunol*. 94: 1-63.
- Fried, A. J. & Bonilla, F. A. 2009 Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin. Microbiol. Review*. 22: 396-414.
- Gardulf, A., U. Nicolay, O.Asensio, E. bernatowska, A.Bock & carvalho, B. C. 2006 Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J. Clin. Immunol*. 26: 177-85.
- Gerd Rudiger, antonio Pezzutto & wirth, J. 2003 Humoral immunodeficiencies. *Color Atlas of Immunology*. Berlin, Geog Thieme Verlag.
- Giovannetti, A., M. Piedorminici, F.Mazzetta, M.Marziali, C.Renzi, A.M.Mileo & Felice, M. D. 2007 Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J. Immunol*. 178: 3932-43.
- Helen Chapel, Mary Lucas, Martin Lee, Janne Bjorkander, David Webster, Bodo Grimbacher, Claire Fieschi, Vojtech Thon, Mohammad R. Abedi & Hammarstrom, L. 2008 Common variable immunodeficiency disorders: division
- Janzi M, Kull I, Sjoberg R, Wan J & E, M. 2009 Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 134: 437-46.

- Jin-Kyong Chun, Taek Jin Lee, Jae Woo Song, John A Linton & Kim, D. S. 2008 Analysis of Clinical Presentations of Bruton Disease: A Review of 20 Years of Accumulated Data from Pediatric Patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 49: 28-36.
- Jordan S. Orange, Elham M. Hossny, Catherine R. Weiler, Mark Ballow, Melvin Berger, Francisco A. Bonilla, Rebecca Buckley, Javier Chinen, Yehia El-Gamal, D., B., Mazer, Robert P. Nelson, Dhavalkumar D. Patel, Elizabeth, Secord, Ricardo, Sorensen, Richard L. Wasserman & Charlotte Cunningham-Rundles 2006 Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, *J Allergy Clin Immunol*. 117: 526-53.
- Justin R Sigmon, Kasasbeh, E. & Krishnaswamy, G. 2008 X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literaturature. *Clinical and Molecular Allergy*. 6: 1-7.
- LeBien, T. W. & Tedder, T. F. 2008 B lymphocytes: how they develop and function. *BLOOD*. 112: 1570-80.
- Lee, J., E.Ozcan, I.Rauter & Geha, R. S. 2008 Transmembrane activator and calcium-moderator and cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 8: 520-6.
- Luigi D. Notarangelo 2010 Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 125: 183-94.
- Melchers, F. 2005 The pre-B cell receptor: selector of fitting immunoglobulin heavy chain for the B-cell repertoire. *Nat. Rev. Immunol*. 5: 578-84.
- Menno C. van Zelm, Ismail Reisli, M. D., Mirjam van der Burg, Diana Castaño & Carel J.M. van Noesel 2006 An Antibody-Deficiency Syndrome Due to Mutations in the CD19 Gene. *N Engl J Med*. 354: 1901-12.
- Mona Iancovici Kidon, Zeev T Handzel, Rivka Schwartz, Irit Altboum, Stein, M. & Zan-Bar, I. 2005 Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses *BMC Family Practice*. 5: 1-7.
- Notarangelo L, Casanova JL & ME, C. 2006a Primary immunodeficiency diseases: an update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 117: 883-96.
- Notarangelo L, G.Lanzi, S., S.Peron & A.Durandy 2006b Defects of class-switch recombination. *J. Allergy Clin.Immunol*. 117: 855-64.
- Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde, C. & Chapel, H. 2007 Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and Experimental Immunology*. 149: 410–23.
- Paller, A. S. & Abrams, M. 2008 Genetic immunodeficiency diseases. dalam Wolff, K., Goldsmith, L. A., Katz, S. I., Gilchrist, B. A., paller, A. S. & Leffell, d. J. (Eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7 ed. New York, Mc Graw Hill.
- Qian Ji-hong, Zhu Jian-xing, Xiao-dong, Z. & Tong-xin, C. 2009 Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy *Chinese Medical Journal*. 122: 1877-87.
- Rezaei N, F.A Bonilla, K.E Sullivan, E. de Vries & Orange, J. S. 2008 An introduction to primary immunodeficiency diseases. dalam Rezaei N, A. Aghamohammadi & Notarangelo, L. D. (Eds.) *Primary immunodeficiency diseases*. 5 ed. Berlin, Springer-Verlag.
- Salzer, U., A.Maul-pavicic, C.Cunningham-Rundles, S.Urschel, B.H, B. & J.Litzman 2006 ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol*. 113: 234-240.
- Salzer, U., C. Bacchelli, S.Buckridge, Q.Pan-Hammarstrom, S. Jennings & V.Lougaris, A. 2009 Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes. *Blood*. 113: 1967-76.
- Sawada, A., Y. Takihara, Y. Kim & Matsuda-Hashii, Y. 2005 A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. *J. Clin. Investig*. 112: 1707-13.
- Sekine, H., R.C.Ferreira, Q. Pan-Hammarstrom, R.R.Graham & B.Ziembra 2007 Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc. Natl. Acad.Sci*. 104: 7193-8.
- Shah, I. 2005 Hyper IgM syndrome with tuberculous osteomyelitis and scrofuloderma. *Indian Pediatrics* 42: 952-3.
- Shelly Chandran, Dheeraj Khetan, Rajendra Chaudhary, Ramnath Misra & Aggarwal, A. 2006 Low prevalence of IgA deficiency in north Indian population. *Indian J Med Res*. 123: 653-6.

- Silvia Sánchez-Ramóna, Lin Radigana, Joyce E. Yua, Susan Barda, Charlotte & Cunningham-Rundles 2008 Memory B cells in common variable immunodeficiency: Clinical associations and sex differences *Clin Immunol.* 128: 314–21.
- Waldrep, M. L., Zhuang, Y. & Jr, H. W. S. 2009 Analysis of TACI mutations in CVID & RESPI patients who have inherited HLA B\*44 or HLA\*B8. *BMC Medical Genetics.* 10: 1-5.
- Winkelstein, J. A., M.C. Marino, H.M. Lederman, S.M. Jones, K. Sullivan, A.W. Burks, M.E. Conley, Cunningham-Rundles, C. & Ochs, H. D. 2006 X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 85: 193-202.
- Wood, P. 2009. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. Royal Collage of Physicians. UK.
- Xavier Bossuyt, Godelieve Marie'n, Isabelle Meyts, Marijke Proesmans & Kris De Boeck 2005 Determination of IgG subclasses: A need for standardization, *J Allergy Clin Immunol.* 115: 872-3.