



IMUNODEFISIENSI PRIMER

DIAGNOSIS IMUNODEFISIENSI PRIMER



DAFTAR SINGKATAN

DPL	Darah perifer lengkap
CVID	<i>Common variable immunodeficiency</i>
CGD	<i>Chronic granulomatous disease</i>
Ig (misal IgG)	Imunoglobulin (misal: imunoglobulin G)
IPOPI	International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies
LAD	<i>Leukocyte adhesion deficiency</i>
PIDIDP	Primary Immunodeficiency/ Imunodefisiensi Primer
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency</i>
WAS	<i>Wiskott-Aldrich syndrome</i>
XLA	<i>X-linked-agammaglobulinemia</i>

Imunodefisiensi primer – Diagnosis imunodefisiensi primer (edisi pertama), Desember 2012

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2012

Penerbit: IPOPI: www.ipopi.org

PENDAHULUAN

Booklet ini menjelaskan bagaimana imunodefisiensi primer (IDP) dikelompokkan dan didiagnosis.

PID (*Primary Immunodeficiency*)/ IDP (Imunodefisiensi Primer) merupakan sekelompok besar dari berbagai penyakit yang disebabkan sebagian dari komponen sistem imun/kekebalan tubuh (terutama sel dan protein) tidak bekerja dengan semestinya. Dalam keadaan normal, sistem imun membantu tubuh untuk melawan infeksi oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus atau jamur. Oleh karena itu, pasien dengan IDP lebih rentan untuk terkena infeksi dibandingkan dengan orang lain.

Sistem imun dibagi menjadi sistem imun alamiah (*innate immunity*) dan adaptif (atau didapat).

- Sistem imun alamiah terdiri dari berbagai tipe sel yang bereaksi segera terhadap mikro-organisme yang masuk tanpa memandang apakah tubuh sudah pernah dengan mikro-organisme tersebut sebelumnya. Sel-sel ini terdiri dari 1) sel fagosit (misalnya: neutrofil dan makrofag); 2) leukosit lain (misalnya: eosinofil, basofil dan sel mast) yang melepaskan zat yang mengakibatkan peradangan dan toksik terhadap mikro-organisme yang masuk; dan 3) sel *natural killer* (sel NK) yang menghancurkan sel tubuh yang terinfeksi.
- Sistem imunitas adaptif (didapat) bertindak sebagai memori jika terpajan oleh molekul baru, sel ini akan mengenali molekul tersebut sebagai benda asing (antigen), membuat respons imun spesifik yang secara cepat diaktivasi jika tubuh kontak dengan antigen tersebut lagi. Sel utama yang terlibat adalah sel T dan B (juga dikenal sebagai limfosit T dan B). Sel T menyerang mikro-organisme yang masuk ke dalam sel tubuh dan memproduksi zat kimia yang disebut sitokin, yang membantu mengumpulkan dan mengatur sel imun yang lain. Sel B memproduksi imunoglobulin (atau antibodi) yang membunuh mikroorganisme tertentu dan membantu kerja sel fagosit.

Sel-sel ini berinteraksi dan bekerja sama dengan berbagai cara (dan dengan komponen lain seperti komplemen, dibahas di bawah) untuk melawan infeksi dan melindungi terhadap terjadinya kanker. Terdapat lebih dari dua ratus IDP yang dikelompokkan menurut bagian kerusakan sistem imun (lihat tabel).

IDP dapat ditemukan pada anak-anak maupun orang dewasa. Pada kasus-kasus tertentu, pasien sudah menunjukkan gejala bertahun-tahun sebelum dilakukan pemeriksaan yang tepat untuk menegakkan diagnosis IDP. Sangat penting bagi dokter untuk mempertimbangkan kemungkinan adanya IDP pada pasien anak-anak maupun dewasa yang menunjukkan gejala-gejala yang relevan dan melakukan pemeriksaan yang sesuai. Beberapa pemeriksaan sederhana tersedia untuk dokter pada umumnya bila mereka waspada terhadap IDP. Pemeriksaan lain yang lebih khusus biasanya dilakukan oleh dokter yang mengkhususkan diri pada sistem imun (ahli imunologi). Booklet ini menjelaskan pemeriksaan-pemeriksaan utama yang biasanya dilakukan.

KLASIFIKASI IDP ¹	CONTOH IDP
Kombinasi defisiensi sel T dan sel B	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Severe combined immunodeficiency disorder (SCID)</i> • Complete DiGeorge syndrome • CD40 and CD40L deficiencies²
Sindrom dengan imunodefisiensi	<ul style="list-style-type: none"> • Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) • Ataxia telangiectasia • Sindrom hiper IgE
Predominan defisiensi antibodi	<ul style="list-style-type: none"> • Common variable immunodeficiency disorders (CVID) • Berbagai defisiensi imunoglobulin (Ig), contoh: X-linked agammaglobulinaemia (XLA, or 'Bruton disease') dan defisiensi IgA selektif • Defisiensi CD40 and CD40L²
Penyakit disregulasi imun	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom limfoproliferatif • Limfositosis hemofagositik familial • Defisiensi CD24
Defek kongenital pada jumlah atau fungsi fagosit, atau keduanya	<ul style="list-style-type: none"> • Defek pada diferensiasi neutrofil (neutropenia kongenital berat, X-linked neutropenia) • X-linked chronic granulomatous disease (CGD) • Leukocyte adhesion deficiency (LAD)
Defek pada <i>innate immunity</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beberapa defek molekular yang mengakibatkan kerentanan terhadap infeksi virus (contoh: ensefalitis herpes) dan infeksi jamur (contoh: kandidiasis kronik). • Displasia ectodermal anhidrotik dengan imunodefisiensi
Penyakit auto-inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> • Familial Mediterranean fever • TNF receptor-associated period syndrome (TRAPS)
Defisiensi komplemen	<ul style="list-style-type: none"> • Berbagai defisiensi komplemen.

¹ Klasifikasi dari International Union of Immunological Societies 2011 (lihat informasi dan bantuan! lebih lanjut)

² defisiensi CD40 dan CD40L diklasifikasikan di kedua kategori. TNF: tumour necrosis factor α

SEKILAS MENGENAI DIAGNOSIS IDP

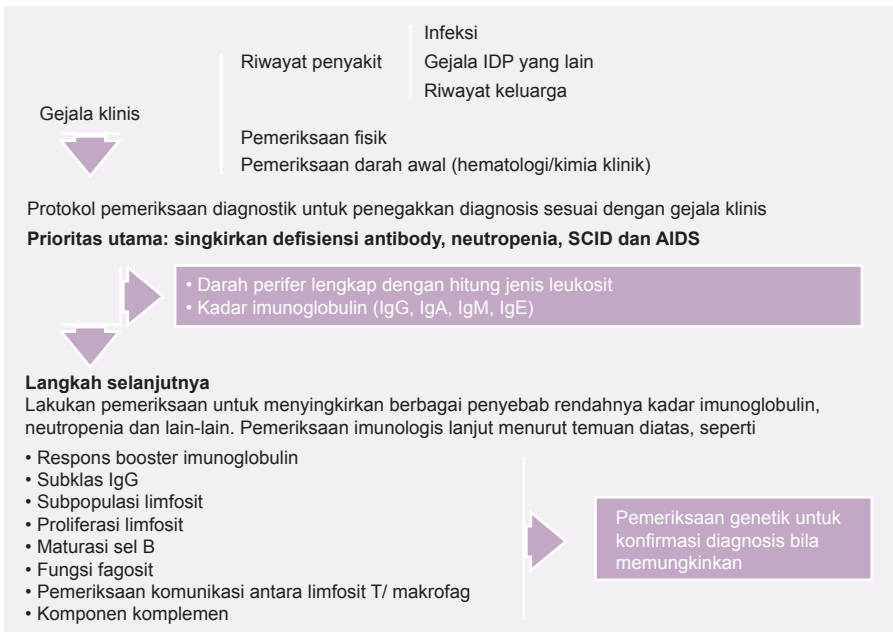
Umumnya IDP dicurigai pertama kali oleh karena adanya infeksi. Adanya IDP dapat dipikirkan pada anak-anak ataupun orang dewasa yang mengalami infeksi yang tidak lazim, berat atau persisten atau oleh kuman yang tidak biasa. Tipe infeksi yang timbul dapat menjadi petunjuk tipe IDP yang mana yang diderita.

IDP juga dapat mengakibatkan tubuh menyerang dirinya sendiri- hal ini disebut autoimun. Hal ini mengakibatkan berbagai gejala seperti nyeri atau pembengkakan pada sendi (arthritis), ruam kulit dan kurangnya sel darah merah (anemia). Beberapa penyakit IDP berat mengakibatkan timbulnya gejala yang berat yang segera terlahat setelah lahir. Misalnya sindrom DiGeorge komplit dapat mengakibatkan malformasi muka, penyakit jantung dan masalah dengan sistem saraf yang timbul setelah lahir. Riwayat keluarga dengan penyakit IDP atau gejala seperti penyakit IDP dan pemeriksaan darah rutin dapat memberikan informasi yang berguna.

Berdasarkan temuan ini, dilakukan pemeriksaan lebih lanjut terhadap sistem imun (lihat gambar). Pemeriksaan ini dilakukan secara bertahap, pertama untuk menyingkirkan adanya penyakit IDP yang paling berbahaya misalnya *severe combined immunodeficiency* (SCID). Pemeriksaan yang paling penting adalah:

- Pemeriksaan darah perifer lengkap (DPL) dengan hitung jenis leukosit
- Pemeriksaan kadar imunoglobulin

Di bawah ini dibahas mengenai pemeriksaan-pemeriksaan ini dan pemeriksaan tambahan yang mungkin dilakukan:



Berdasarkan European Society for Immunodeficiencies Protocol, 2011 (lihat informasi dan bantuan lebih lanjut

PEMERIKSAAN SEL DARAH

PEMERIKSAAN SEL DARAH PERIFER LENGKAP (DPL)

Darah normal mengandung berbagai macam sel, sebagian besar berperan dalam sistem imun. Pemeriksaan DPL menunjukkan seberapa banyak setiap jenis sel pada sampel darah pasien. Terutama untuk diagnosis IDP, perlu dilakukan pemeriksaan hitung jenis dari berbagai macam tipe sel darah putih (leukosit) yang ada pada darah. Hasil DPL dibandingkan dengan nilai rujukan yang ditemukan pada orang sehat.

Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh semua dokter dan merupakan pemeriksaan yang krusial karena dapat menunjukkan defek berat yang bisa ditimbulkan oleh penyakit IDP. Sebagai contoh, pasien dengan SCID, yang merupakan IDP yang paling berat, biasanya memiliki kadar sel T yang rendah. SCID merupakan kegawatmedis karena bayi dengan penyakit ini berisiko tinggi untuk mengalami infeksi yang mengancam jiwa. Diagnosis dan tatalaksana dini penting untuk meningkatkan kemungkinan pasien untuk bertahan hidup. *The International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* (IPOPI) memelopori adanya pemeriksaan skrining rutin untuk SCID pada bayi baru lahir di Eropa. Ataxia telangiectasia merupakan IDP yang berhubungan dengan adanya penurunan kadar sel T, walaupun pada kelainan ini terdapat penurunan progresif pada sel T sejalan dengan waktu.

SCID adalah kegawatdaruratan medis.

Pemeriksaan DPL juga dapat mendeteksi neutropenia, penurunan kadar neutrofil yang dapat diakibatkan oleh berbagai penyakit IDP (misal: *severe congenital neutropenia* dan *X-linked neutropenia*). Pemeriksaan DPL juga dapat mengidentifikasi masalah pada trombosit yang berfungsi pada pembekuan darah. Pasien dengan penyakit sindrom Wiskott-Aldrich (WAS) memiliki kadar trombosit yang sangat rendah dan berisiko tinggi untuk mengalami perdarahan. Pemeriksaan DPL juga dapat mendeteksi anemia, penurunan kadar sel darah merah yang berfungsi membawa oksigen ke jaringan tubuh.

Berbagai macam kelainan pada sel-sel darah ini dapat diakibatkan oleh berbagai penyakit dan obat-obatan, dan juga dapat disebabkan oleh IDP. Hasil DPL harus diinterpretasikan secara hati-hati dengan melihat apakah terdapat faktor-faktor tersebut di atas ada. Selain itu, karena sistem imun masih berkembang pada masa anak, jumlah sel harus diinterpretasikan sesuai dengan usia pasien.

Pemeriksaan DPL memberikan petunjuk penting akan adanya masalah pada sistem imun, namun tidak cukup untuk penegakkan diagnosis IDP. DPL mengarahkan dokter untuk menggunakan pemeriksaan yang lebih detail terhadap sel-sel tertentu. Pemeriksaan ini dilakukan oleh ahli imunologi bila ada.

PEMERIKSAAN SEL DARAH LAINNYA

Pemeriksaan subpopulasi dan proliferasi limfosit: Limfosit (sel T dan sel B) terbagi menjadi berbagai subpopulasi; seperti sel T helper (dikenal sebagai sel CD4) dan sel T sitotoksik (CD8). Pemeriksaan jumlah berbagai sel limfosit dalam darah dapat membantu mengidentifikasi penyakit IDP yang ada. Selain menghitung jumlah sel limfosit, sangat penting untuk dilakukan pemeriksaan seberapa baik sel-sel ini bekerja. Sebagai contoh, pemeriksaan tertentu dapat mengidentifikasi bagaimana sel-sel ini memperbanyak diri (atau proliferasi) bila mereka dirangsang oleh zat kimia atau antigen yang secara normal dapat menimbulkan respons imun.

Pemeriksaan fungsi granulosit: Neutrofil, eosinofil, basophil dan sel mast secara bersama dikenal sebagai granulosit. Pada kondisi normal sel ini (terutama neutrofil) menghasilkan hidrogen peroksida (terkadang disebut sebagai *reactive oxygen*) untuk membunuh bakteri dan jamur. Jumlah hidrogen peroksida yang dihasilkan diukur dengan menggunakan pemeriksaan laboratorium yang dikenal dengan nama *dihydrorhodamine (DHR) oxidative burst test*. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan diagnostik penting untuk penyakit IDP seperti *X-linked chronic granulomatous disease (CGD)*. Pada penyakit ini jumlah neutrofil normal (atau meningkat) namun sel ini tidak bekerja sebagaimana mestinya. Pemeriksaan yang lain yang digunakan untuk menilai seberapa baik sel-sel ini berpindah ke agen yang menariknya (hal ini disebut kemotaksis) dan seberapa efektif sel ini membunuh dan menelan bakteri.

Pemeriksaan maturasi sel B di sumsum tulang: Pemeriksaan ini digunakan untuk mendiagnosis penyakit IDP yang dikenal dengan nama agammaglobulinemia seperti *X-linked agammaglobulinemia (XLA)*, yang juga dikenal sebagai penyakit Bruton). Kondisi ini disebabkan oleh defek genetik yang menghambat sel limfosit B untuk berkembang dengan baik. Pada kondisi normal, sel limfosit B yang matur menghasilkan imunoglobulin. Pasien dengan penyakit ini memiliki kadar imunoglobulin (lihat pemeriksaan imunoglobulin) serta sel B yang rendah.

Eksresi protein sel: Pemeriksaan dapat mengenali defisiensi protein tertentu yang secara normal ditemukan pada permukaan sel darah putih. Sebagai contoh, defisiensi CD40 dan CD40L merupakan dua protein yang bersamaan membuat sel T merangsang respons imun oleh sel B. Defisiensi CD40 dan CD40L merupakan penyakit IDP yang berat yang dikenal dengan penyakit hiper-imunoglobulin M. Defek pada protein CD11 dan CD18 menyebabkan adanya *leukocyte adhesion deficiency (LAD)*.

Perubahan sel B memori: Sel B memori adalah kelompok sel B yang dapat 'mengingat' antigen yang sudah pernah dilawan sebelumnya. Jika dirangsang oleh antigen tersebut lagi, sel limfosit B memori akan berubah untuk memproduksi antibodi terhadap antigen tersebut. Pengukuran sel B tersebut dapat berguna untuk mengidentifikasi penyakit *common variable immunodeficiency disorders (CVID)*, sindrom hiperIgE dan defisiensi CD40/CD40L.

PEMERIKSAAN IMUNOGLOBULIN

KADAR IMUNOGLOBULIN

Imunoglobulin (atau antibodi) merupakan protein yang membantu mengenali mikro-organisme yang menginfeksi tubuh dan membantu sel imun untuk menghancurkan mikro-organisme tersebut. Kebanyakan penyakit IDP menyebabkan tubuh menghasilkan imunoglobulin yang sangat sedikit atau tidak sama sekali. Oleh karena itu pemeriksaan kadar imunoglobulin G (IgG), A (IgA), E (IgE) dan M (IgM) merupakan pemeriksaan yang penting dalam penegakkan diagnosis IDP.

Penyakit–penyakit IDP memberikan pengaruh yang berbeda-beda pada imunoglobulin (lihat tabel). Sebagai contoh, pasien XLA (penyakit Bruton) memiliki kadar yang rendah pada semua kelas imunoglobulin. Pada penyakit defisiensi IgA selektif, sesuai dengan namanya, hanya memiliki kadar IgA yang rendah. Pasien dengan defisiensi subklas IgG saja memiliki kadar IgG yang normal namun terdapat penurunan kadar IgG pada salah satu atau lebih subklas. – pemeriksaan subklas ini membantu dalam mendiagnosis kondisi ini.

CONTOH PENYAKIT IDP	IgG	IgA	IgE	IgM
Ataxia telangiectasia	Subklas mungkin rendah	Biasanya rendah	Biasanya rendah	Tinggi (monomer)
XLA (penyakit Bruton)	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
Defisiensi CD40/CD40L	Rendah	Rendah	Rendah	Normal atau tinggi
Penyakit CVID	Rendah	Rendah		Mungkin rendah
Sindrom hiperIgE	Normal	Normal	Tinggi	Normal
Defisiensi subklas IgG	Kadar total normal, kadar salah satu atau lebih subklas rendah	Normal	Normal	Normal
SCID	Biasanya rendah	Biasanya rendah	Biasanya rendah	Biasanya rendah
Defisiensi IgA selektif	Normal	Rendah atau tidak ada	Normal	Normal
WAS		Biasanya tinggi	Biasanya tinggi	rendah

CVID: *common variable immunodeficiency disorders*; SCID: *severe combined immunodeficiency*;

WAS: *Wiskott-Aldrich syndrome*; XLA: *X-linked agammaglobulinemia*

Beberapa penyakit IDP (misalnya yang dikelompokkan sebagai disregulasi imun) tidak memengaruhi kadar imunoglobulin. Oleh karena itu kadar imunoglobulin dapat normal namun ini bukan berarti pasien tidak memiliki penyakit IDP.

Hal yang penting, karena kadar imunoglobulin berubah pada masa anak, hasil pemeriksaan ini harus diinterpretasikan sesuai dengan usia penderita.

RESPONS ANTIBODI TERHADAP VAKSIN

Vaksin diproduksi dengan menggunakan mikro-organisme yang dimatikan atau diinaktivasi dengan menggunakan metode tertentu. Pada keadaan normal, vaksin dapat memicu produksi antibodi terhadap mikro-organisme ini dan menyiapkan tubuh agar dapat melawan infeksi di masa yang akan datang.

Beberapa penyakit IDP dapat mengakibatkan imunitas ini gagal. Sebagai contoh, pasien dengan penyakit IDP berat tidak dapat menghasilkan peningkatan kadar IgG yang normal sebagai respons terhadap vaksin polisakarida seperti vaksin influenza tipe B atau vaksin *Streptococcus pneumoniae* (atau pneumokokus). Penyakit IDP ini misalnya WAS, *ectodermal dysplasia with immunodeficiency* (EDA-ID) dan defisiensi antibodi spesifik dengan kadar imunoglobulin normal dan jumlah sel B yang normal.

Untuk informasi lebih lanjut mengenai penggunaan vaksin pada pasien IDP lihat booklet IPOPI Tetap sehat! Panduan untuk pasien dan keluarga

Saat mendiagnosis IDP, dokter mengukur kadar antibodi (titer) 3-4 minggu setelah pemberian vaksin untuk memeriksa apakah sistem imun memberikan respons yang semestinya. Sama seperti vaksin polisakarida, respons terhadap protein vaksin (seperti vaksin difteri dan tetanus) juga diperiksa. Respons ini diinterpretasi menurut usia (pada anak) dan jenis vaksin yang pernah diberikan sebelumnya.

PROTEIN KOMPLEMEN

Komplemen merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan sekelompok protein serum yang membunuh mikro-organisme dan membantu sel imun yang lain. Suatu kelompok IDP yang disebut defisiensi komplemen terjadi karena adanya defek pada sistem ini. Pemeriksaan khusus digunakan untuk mendeteksi defisiensi komplemen. Pemeriksaan komplemen utama adalah pemeriksaan CH50. Pemeriksaan lain yang dikenal dengan pemeriksaan AH50 mengukur tipe komplemen tertentu.

PEMERIKSAAN PENYAKIT LAIN

Penyakit lainnya dan obat-obatan dapat menunjukkan gejala yang mirip dengan gejala penyakit IDP. Pemeriksaan berikut dapat dilakukan untuk menyingkirkan penyakit-penyakit lainnya sebelum ditegakkan diagnosis penyakit IDP.

- **Human immunodeficiency virus (HIV):** virus HIV menyerang sistem imun dan hal ini dapat mengakibatkan kondisi yang dikenal sebagai *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Pemeriksaan HIV merupakan pemeriksaan sederhana dan tersedia luas.

IDP merupakan kondisi genetik yang umumnya timbul saat lahir. Penyakit ini tidak ada hubungannya dengan HIV/AIDS, yang diakibatkan oleh virus HIV, dan tidak dapat ditularkan.

- **Penyakit autoimun:** gejala autoimun dapat disebabkan oleh berbagai kondisi dan oleh karenanya pemeriksaan darah untuk menyingkirkan kondisi ini dapat dilakukan. Sebagai contoh adanya *rheumatoid factor* pada pemeriksaan darah dilakukan untuk menyingkirkan penyakit rematoid.
- **Skrining kanker:** pemeriksaan dilakukan juga untuk melihat adanya kanker pada pasien yang *menunjukkan gejala IDP*. Pemeriksaan pencitraan dapat digunakan, misalnya *magnetic resonance imaging* (MRI), atau *positron emission tomography* (PET) scan dari kelenjar limfe.



PEMERIKSAAN GENETIK

Penyakit IDP diakibatkan adanya defek pada gen (bagian dari DNA) yang terlibat dalam perkembangan dan bekerjanya sistem imun. Beberapa defek genetik tertentu yang mengakibatkan penyakit IDP sudah diketahui. Hal ini termasuk SCID, CGD, sindrom hiperIgE, WAS, XLA dan defek komplemen. Defek ini kebanyakan diwariskan dari orang tua namun penyakit lain dapat timbul melalui defek mutasi genetik yang terjadi pada saat kehamilan. Anamnesis terhadap riwayat keluarga yang baik dapat memberikan informasi dalam penegakan diagnosis IDP.

Melalui analisis DNA, dokter dapat mengidentifikasi defek yang timbul dan dapat mengkonfirmasi diagnosis penyakit IDP tertentu. Hal ini disebut sebagai pemeriksaan genetik dan hal ini juga dapat:

- Membantu dalam mengambil keputusan dalam tata laksana penyakit IDP, termasuk mengganti gen yang rusak pada negara yang dapat melakukan terapi gen.
- Memperkirakan bagaimana penyakit IDP akan berkembang di kemudian hari (prognosis)
- Memeriksa apakah janin yang belum lahir memiliki defek genetik yang dapat mengakibatkan penyakit IDP (dikenal dengan istilah *prenatal testing*).
- Membantu konseling pada orang dewasa dengan penyakit IDP yang ingin memiliki anak. IDP diwariskan melalui berbagai pola kompleks. Idealnya pasien IDP yang ingin memiliki anak harus melakukan konseling genetik sehingga mereka waspada terhadap kemungkinan mewariskan penyakit IDP mereka ke anak-anak mereka

Pemeriksaan genetik hanya dapat dilakukan oleh laboratorium khusus. Pemeriksaan ini belum tentu ada di semua negara. Organisasi penyakit IDP nasional dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai ketersediaan pemeriksaan genetik di negara-negara tertentu.

Walaupun pemeriksaan genetik sangat berguna untuk penegakan diagnosis banyak penyakit IDP, sedikit sekali yang diketahui mengenai dasar genetik dari beberapa penyakit (misalnya penyakit CVID).



INFORMASI DAN BANTUAN LEBIH LANJUT

Booklet ini diproduksi oleh IPOPI. Booklet lainnya tersedia pada seri ini. Untuk informasi lebih lanjut dan detail organisasi pasien IDP di 43 negara di seluruh dunia kunjungi: www.ipopi.org. Sumber informasi:

The 2011 international classification of PIDs, dipublikasikan secara online sebagai: Al-Herz W, et al. Primary Immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international Union of Immunological Societies Expert Commitee for Primary Immunodeficiency. Frontier in Immunologu 2011; vol.2: article 54

Protokol skrining IDP dipublikasikan oleh the European Society for Immunodeficiency and colleagues: De Vries E, et al. patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multistage protocol designes for non-immunologists: 2011 update. Clinical and Experimental Immunology 2012; vol. 167: p.108-119



Perhimpunan Pasien
**Imunodefisiensi
Primer**
Indonesia

Indonesian Primary Immunodeficiency Patients Society

indonesian.pips@gmail.com

octapharma

????????????????????????????????