

Aspek Klinis dan Pemeriksaan Laboratorium Sindrom Hiperimunoglobulin-M

Martina Rentauli
Sihombing*

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Sindrom Hiperimunoglobulin-M (HIGM) adalah sekumpulan gejala akibat imunodefisiensi primer ditandai dengan kadar imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin E (IgE) yang rendah dan kadar imunoglobulin M (IgM) normal atau meningkat disertai infeksi berulang. Sindrom HIGM pada awal ditemukan dianggap akibat defek genetik terkait kromosom X saja, namun seiring dengan kemajuan teknologi molekuler dalam mendeteksi kelainan genetik ditemukan defek lain yang bersifat autosomal. Defek genetik pada Sindrom HIGM menimbulkan gangguan proses maturasi fungsi imunitas humoral terutama diversitas melalui CSR, dan peningkatan afinitas melalui SHM. Gambaran klinis pasien HIGM sangat beragam dan tergantung dari defek pada CD40L atau jalur sinyal CD40. Terapi yang saat ini diberikan untuk sindrom HIGM ini meliputi 2 bagian yaitu mengatasi manifestasi klinik dan memperbaiki produksi afinitas tinggi antibodi. Harapan hidup pasien tanpa transplantasi sumsum tulang diperkirakan kurang dari 30 tahun.

Kata Kunci: genetik, HIGM, imunodefisiensi, imunoglobulin

Clinical Aspect and Laboratory Test of Hyperimmunoglobulin M

*Corresponding Author : Martina
Rentauli Sihombing

Corresponding Email :
martina.sihombing@ukrida.ac.id

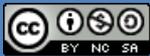
Submission date : August 10th, 2024

Revision date : August 14th, 2024

Accepted date : August 28th, 2024

Published date : August 30th, 2024

Copyright (c) 2024 Martina Rentauli
Sihombing



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial- ShareAlike 4.0
International License.

Abstract

Hyperimmunoglobulin-M Syndrome (HIGM) is a set of symptoms due to primary immunodeficiency characterized by low levels of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin E (IgE), and normal or increased levels of immunoglobulin M (IgM) or recurrent infections. HIGM syndrome was initially thought to be caused by genetic defects related to the X chromosome only, but along with advances in molecular technology in detecting genetic abnormalities, other autosomal-type defects were found. Genetic defects in HIGM Syndrome cause disruption of the maturation process of humoral immunity, especially diversity through CSR, and increased affinity through SHM. Clinical manifestation of HIGM patients varies greatly and depends on the defect in the CD40L or CD40 signal pathway. Current therapy given for HIGM patients aim to resolve those clinical manifestation and fix the production of high-affinity antibody. Life expectancy of patients without a bone marrow transplant is estimated to be less than 30 years.

Keywords: genetic, HIGM, immunodeficiency, immunoglobulin

How to Cite :

Sihombing, M. R. (2024). Clinical Aspect and Laboratory Test of Hyperimmunoglobulin M. *Jurnal MedScientiae*, 3(2): 260-269. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3324> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i2.3324>

Pendahuluan

Imunodefisiensi primer merupakan gangguan sistem imunitas tubuh terjadi akibat kelainan genetik, dan salah satu penyakit yang termasuk adalah sindrom Hiperimmunoglobulin-M(HIGM). Penyakit ini merupakan sekumpulan gejala yang ditandai dengan kadar imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin E (IgE) yang rendah dan kadar imunoglobulin M (IgM) normal atau meningkat disertai infeksi berulang. Kelainan genetik yang terjadi pada imunodefisiensi ini mengakibatkan gangguan interaksi limfosit T dan limfosit B. Jumlah limfosit B dalam darah perifer pada HIGM ini dalam batas normal.^{1,2}

Sekumpulan kelainan genetik ditemukan oleh Rosen dan Burtin pada tahun 1961, yaitu gejala infeksi berulang, neutropenia dan rentan terhadap infeksi oportunistik. Awalnya kumpulan gejala ini dinamakan sebagai disgamaglobulinemia tipe I, namun *World Health Organization* (WHO) menetapkan penyakit ini sebagai sindrom defisiensi imunoglobulin dengan peningkatan IgM pada tahun 1974.³

Kelainan genetik pada pasien sindrom Hiperimmunoglobulin-M(HIGM) terjadi akibat kegagalan proses maturasi limfosit B karena gangguan *immunoglobulin-isotype class switch recombination* (CSR) dan hipermutasi somatik (SHM). Imunoglobulin M sebagai bentuk produksi antibodi awal tidak mampu menjalani pergantian kelas sehingga kadarnya semakin banyak.^{3,4}

Terdapat dua tipe HIGM yang sering ditemukan, yaitu *X-linked Hyper-IgM* (XHIGM) yang disebabkan oleh mutasi pada CD40 ligand (CD40L) yang berlokasi di kromosom X, dan defek yang diturunkan secara resesif autosomal (AR-HIGM) pada jalur CD40-ligan CD40. Bentuk lain HIGM yang diturunkan secara resesif autosomal pada jalur CD40 - ligan CD40 (CD40L), atau gangguan enzim yang dibutuhkan untuk CSR atau SHM.^{1,3}

Metodologi

Kajian literatur dilakukan dengan melakukan pencarian pada 3 *electronic database*, yaitu *Google scholar*, *Pubmed*, dan *Proquest*. Kata kunci yang digunakan “sindrom hiperimmunoglobulin M” dan “imunodefisiensi primer”, untuk *database* Bahasa Inggris kata kunci yang dipakai ialah

“hyperimmunoglobulin M syndromme“ and “primary immunodeficiency”. Kemudian didapatkan hasil *Google Scholar* n=14.200, *Pubmed* n=455.394, *Proquest* n= 303.683.

Skrining pertama dilakukan dengan menggunakan bentuk yang tersedia pada ketiga *database* tersebut, yaitu mengurutkan jurnal penelitian sesuai relevansinya dengan kata kunci dengan memilih kata “*relevance*”. Kemudian memilih kata-kata yang sesuai dengan kriteria yang dibutuhkan, yaitu jurnal atau artikel yang diterbitkan antara tahun 2010-2024, dapat diakses secara keseluruhan teks, tersedia dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris.

Skrining pertama masih menghasilkan begitu banyak jurnal atau artikel, oleh karena itu dilanjutkan mengambil jurnal atau artikel yang terdapat pada 15 slide pertama pada 2 *database* elektronik *Google scholar* dan *Proquest*. Setiap slide memuat 10 jurnal. Skrining kedua dilakukan dengan membaca judul dan abstrak. Skrining ketiga dilakukan dengan membaca abstrak, hasil penelitian, dan keseluruhan serta kesimpulan dari jurnal atau artikel yang kemudian dibatasi benar-benar sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi antara lain penelitian-penelitian yang berfokus dan relevan dengan tujuan penulisan kajian kepustakaan, yaitu membahas mengenai prevalensi kejadian sindrom hiperimmunoglobulin-M dan juga faktor-faktor pendukung. Penelitian yang dilakukan dari tahun 2014 –2024, dapat diakses keseluruhan teks, jurnal kedokteran, *observational studies* (*cross-sectional, cohort*), tersedia dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Sedangkan, penelitian yang tidak berkaitan dengan topik, penelitian yang dilakukan sebelum tahun 2010, tidak dapat diakses keseluruhan teks, merupakan kajian pustaka, dan tidak tersedia dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, tidak dimasukkan dalam kajian literatur ini.

Hasil dan Pembahasan

Epidemiologi

Sindrom HIGM merupakan penyakit yang jarang terjadi dan prevalensi terjadinya HIGM bervariasi antar etnis di seluruh dunia. Berdasarkan data United States Hiper IgM (XHIGM), prevalensi terjadinya X-HIGM antara 1:1.000.000 kelahiran pada tahun 1984-1993. Estimasi frekuensi kejadian defisiensi CD40L adalah 2:1.000.000 pada laki-laki.^{4,5}

XHIGM lebih umum terjadi dan didapatkan pada laki-laki, sedangkan insiden AR-HIGM lebih jarang dan dapat mengenai kedua jenis kelamin. Tahun 2014, laporan dari *Jeffrey Model Foundation* (JMF) menunjukkan bahwa defisiensi CD40L berada pada urutan 28 penyebab defisiensi imun primer.⁵

Klasifikasi

Sindrom HIGM awalnya diduga hanya terkait dengan defek genetik pada kromosom X. Namun, seiring dengan kemajuan teknologi molekuler yang memungkinkan deteksi kelainan genetik yang lebih mendetail, penelitian menunjukkan bahwa sindrom ini juga dapat disebabkan oleh defek genetik yang bersifat autosomal. Saat ini, sindrom HIGM diklasifikasikan menjadi lima tipe yang berbeda, masing-masing dengan penyebab genetik yang spesifik.^{5,6}

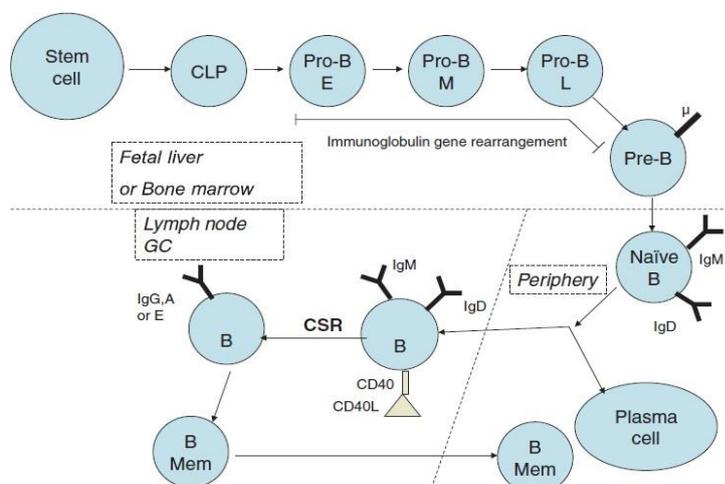
Tipe pertama adalah sindrom HIGM klasik yang terkait dengan kromosom X, atau dikenal sebagai XHIGM. Ini merupakan tipe yang paling umum ditemukan, dan penyebabnya adalah mutasi pada gen CD40L yang terletak di kromosom Xq26.3. Mutasi pada gen ini mengganggu komunikasi antara sel T dan sel B, yang penting untuk produksi antibodi yang efektif. Selanjutnya, terdapat sindrom HIGM autosom resesif terkait *Activation-Induced Cytidine Deaminase*, atau AR-AICDA. Tipe ini jarang terjadi dan disebabkan oleh mutasi pada gen AICDA yang berada di kromosom 12p13. Defek ini memengaruhi proses hipermutasi somatik dan perubahan kelas antibodi, yang esensial untuk respons imun yang adaptif. Tipe ketiga adalah

sindrom HIGM autosom resesif terkait *Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Receptor 5*, atau AR-TNFSFR5. Mutasi pada gen yang mengkode CD40, yang terletak di kromosom 20q12-q13, menyebabkan gangguan ini. Sama seperti pada tipe klasik, gen CD40 juga terlibat dalam interaksi penting antara sel T dan sel B.⁵

Tipe keempat adalah sindrom HIGM autosom resesif terkait abnormalitas dalam hipermutasi somatik atau *Abnormal Somatic Hypermutation* (AR-AHS). Defek molekuler pada tipe ini belum sepenuhnya dipahami, namun diduga berkaitan dengan jalur AICDA pada regio C-terminal. Tipe terakhir adalah sindrom HIGM autosom resesif dengan defek pada gen *Uracil-DNA-Glycosylase*, atau AR-UNG. Tipe ini juga jarang terjadi dan melibatkan mutasi pada gen UNG yang berperan dalam perbaikan kesalahan dalam DNA, penting untuk stabilitas genom dan fungsi imun yang normal.⁵

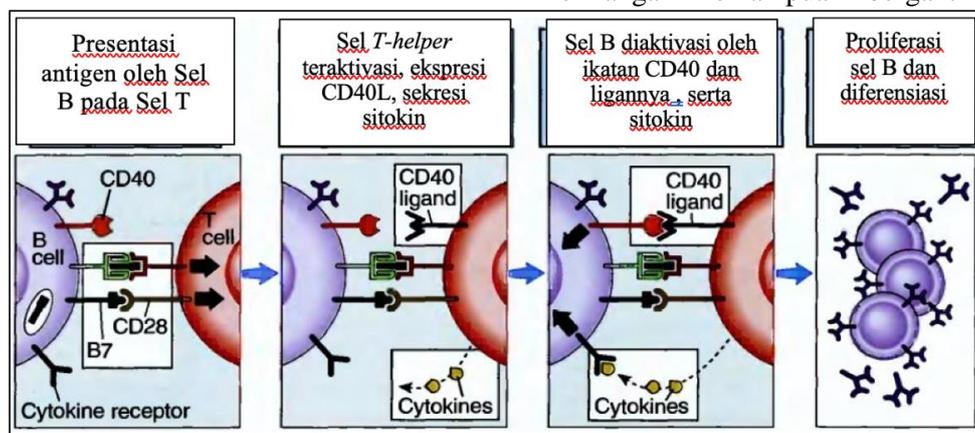
Imunitas Humoral Fisiologis

Sel limfosit B atau sel B merupakan komponen utama dalam sistem imun spesifik humoral. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi, dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi yang dapat di deteksi dalam serum. Spesifitas dan variasi jenis imunoglobulin penting dalam imunitas humoral. Sel B akan mengalami pematangan di sumsum tulang dan reseptor sel B kemudian akan diekspresikan di permukaan sel (Gambar 1).^{6,7}



Gambar 1. Tahap Pematangan Sel Limfosit B⁸

Limfosit B naif mengekspresikan dua kelas antibodi yang terikat membran, yaitu IgM dan IgD. Antibodi tersebut berfungsi sebagai reseptor untuk antigen dan memiliki spesifitas sama dengan reseptor membran sel B naif untuk memulai respon. Sel B yang mengikat antigen tersebut akan mempresentasikannya ke permukaan melalui molekul MHC-II. Sel T helper CD4+ akan teraktivasi, mengekspresikan ligan CD40 (CD40L) dan mensekresi berbagai sitokin. Sel B akan diaktivasi oleh ikatan CD40 dan ligan serta sitokin. Proses ikatan tersebut merangsang proliferasi dan sintesis serta sekresi antibodi oleh sel plasma. Selain itu dihasilkan juga sel memori yang bersifat inaktif, dan akan aktif bila terpapar dengan antigen yang sama (Gambar 2).^{7,8} Sel B akan memperbanyak produksi antibodi sekunder secara berulang dengan dua langkah mengubah gen untuk meningkatkan spesifitas dan aviditasnya terhadap mikroorganisme spesifik. Kedua langkah tersebut adalah *Class Switch Recombination* dan *Somatic Hiper Mutation*.⁷ Ikatan ligan dan reseptornya merupakan proses awal *Class Switch Recombination* (CSR).⁶



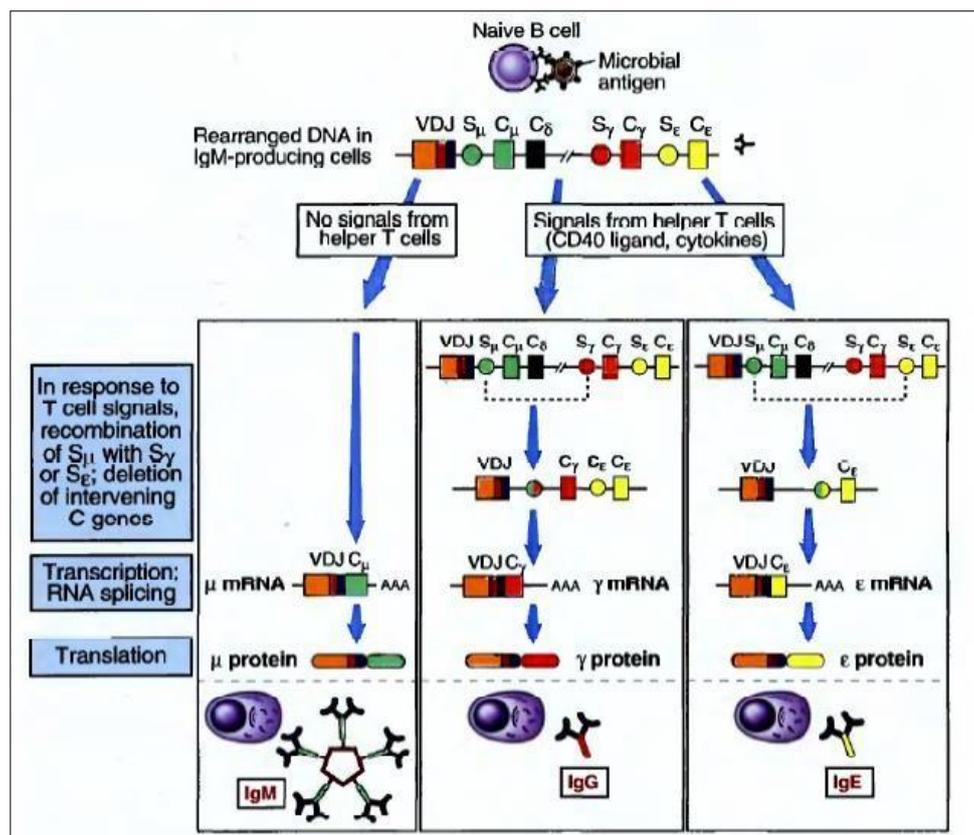
Gambar 2. Mekanisme Aktivitas Sel B Dimediasi oleh Sel T-helper⁶

Selama proses diferensiasi, beberapa sel B dapat mulai memproduksi antibodi dengan isotop rantai berat (atau kelas) yang berbeda, proses ini disebut "*isotope switching*". Pemaparan berulang terhadap antigen akan memicu produksi antibodi dengan afinitas yang semakin meningkat terhadap antigen, proses ini disebut maturasi afinitas. Proses *isotope switching* merupakan interaksi antara CD40L-CD40 akan berefek pada berbagai proses biologi seperti maturasi sel, dan aktivasi

berbagai tipe sel serta granulopoiesis di sumsum tulang.^{7,8} Sebagai respon antibodi yang pertama kali, IgM dan IgD memiliki aviditas yang rendah dan prosesnya tidak tergantung oleh keberadaan antigen (*antigen-independent*). Sel B akan berikatan dengan antigen, kemudian sel B memperbanyak produksi antibodi sekunder secara berulang dengan cara 2 kali mengubah gen untuk meningkatkan spesifitas dan aviditasnya terhadap mikroorganisme spesifik.^{3,6}

Proses *Class Switch Recombination* (CSR) merupakan diversifikasi imunoglobulin melalui proses penggantian IgM/IgD matur secara efektif menjadi kelas lain seperti IgG, IgM, dan IgE. CSR mengubah fungsi efektor molekul imunoglobulin namun tidak mengubah spesifitasnya terhadap antigen. Proses ini membutuhkan ikatan sel T-sel B dan penyusunan ulang DNA. Regio *Switch* (S) pada DNA terletak di akhir 5' setiap rantai berat imunoglobulin, akan melakukan ligasi secara berurutan ke regio C (*constant*) rantai berat lain dan membuang sekuens yang berada di tengahnya. Ketika ini terjadi maka sel B akan kehilangan kemampuan berganti kelas ke

isotipe lain yang regio C-nya telah dibuang (Gambar 3).⁴ Proses CSR terjadi melalui ikatan ligan CD40 (CD40L) dan reseptor CD40 sel B akibat sinyal dari sel *Thelper*. Perubahan IgM menjadi isotipe lain bergantung pada sitokin yang dihasilkan oleh sel *T-helper* yaitu *Interleukin 4* (IL-4) mengubah IgM akan menjadi IgG1 dan IgE, TGF β mengubah IgM menjadi IgG2b dan IgA, serta *Interferon γ* mengubah IgM menjadi IgG2a dan IgG3.^{5,9}



Gambar 3. Mekanisme Class Switching Rantai Berat Immunoglobulin⁶

Somatic Hiper Mutation (SHM) merupakan awal mutasi titik pada regio V (*antigen-antibody-sites*) di gen immunoglobulin, sehingga menghasilkan antibodi spesifik yang lebih kuat ikatan afinitasnya sangat tinggi.^{3,6} Mutasi somatik hanya terjadi pada sel B yang sedang berproliferasi pada sentral germinal karena diperlukan mitosis untuk terjadi mutasi. Gen yang mengalami mutasi adalah yang menyandi pembentukan regio V immunoglobulin (rantai berat dan ringan).³ Mutasi ini terjadi sangat cepat yaitu 1000 kali sehingga disebut sebagai hipermutasi. Hasil mutasi somatik akan diperiksa melalui seleksi afinitas untuk mencari sel B efektor yang memiliki afinitas tinggi terhadap antigen (maturasi afinitas).⁶ Setelah mengalami maturasi afinitas dan *isotype switching*, maka diferensiasi sel B dalam *germinal center* menghasilkan sel plasma yang lebih lama masa hidupnya dan lebih baik efektifitasnya dibandingkan antibodi yang dihasilkan oleh respon imun primer dini.⁵

CD40 adalah reseptor glikoprotein transmembran tipe I yang gennya terletak di kromosom 20 dan merupakan bagian dari TNF. CD40 umumnya terletak di permukaan *Antigen*

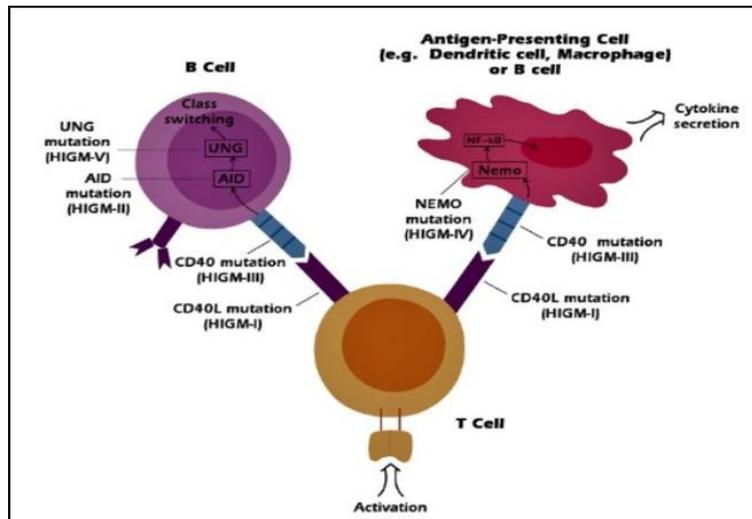
Presenting Cells seperti sel B, makrofag atau monosit, dan sel dendritik, namun dapat juga terekspresikan di sel endotel, epitel, fibroblas, bahkan trombosit. Seperti yang diketahui bahwa semua sel B mengekspresikan CD40 di semua permukaannya, namun CD40 ternyata hanya akan terekspresikan di sel T. Bersamaan dengan itu, ligan CD40 (CD40L) juga diekspresikan secara tidak stabil, dengan adanya pemicu di populasi sel yang bervariasi seperti sel leukosit, trombosit, epitel, endotel dan sel otot halus. CD40 berperan penting sebagai molekul kostimulator antara sel T dan sel B. CD40 yang ada di permukaan sel CD8 berkontribusi terhadap respon imun adaptif terhadap infeksi, sedangkan yang berada pada CD4 berperan dalam penyakit imun.¹⁰

Etiopatofisiologi

Sindrom HIGM merupakan akibat dari defek genetik sehingga menimbulkan gangguan proses maturasi fungsi imunitas humoral terutama diversitas melalui CSR, dan peningkatan afinitas melalui SHM. Belum semua proses defek genetik pada HIGM dapat

dijelaskan mekanismenya (Gambar 4).¹ Sindrom HIGM terkait kromosom X (XHIGM) diakibatkan oleh mutasi gen kromosom X yang menyandi ligan CD40 (CD40L), protein sel T *helper* yang berikatan dengan CD40 pada sel B, sel dendritik dan makrofag sehingga memperantarai aktivitas sel-sel tersebut yang

tergantung sel T. Kegagalan mengekspresikan CD40L fungsional mengakibatkan respon sel B yang tergantung sel T menjadi terganggu, seperti perubahan isotype dan maturasi afinitas pada imunitas humoral, serta gangguan dalam aktivasi makrofag yang tergantung sel T pada imunitas seluler.^{6,10}



Gambar 4. Defek pada Sindrom HIGM¹⁰

Sindrom HIGM Autosom Resesif terkait *Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Receptor 5* (AR-TNFSFR5) merupakan akibat dari adanya defek pada CD40, memiliki fenotipe yang mirip dengan XHIGM namun dapat dialami oleh perempuan dan laki-laki. Gangguan transmisi sinyal untuk proses CSR melalui CD40 juga terjadi pada tipe ini.¹ Sindrom HIGM Autosomal Resesif memiliki CD40L yang normal namun ada defek pada CD40 sel B sehingga mengganggu proses *isotype switching*. Selain itu bisa juga terjadi gangguan enzim yang terlibat dalam pembentukan atau perbaikan DNA yaitu *activated induced cystidin deaminase* (AID), *uracil-N-glycosylase* (UNG).^{1,11} *Activated induced cystidin deaminase* (AID) adalah enzim yang dibutuhkan oleh sel B saat proses *isotype switching* dan hipermutasi somatik melalui cara deaminasi deoksisisitosis pada regio *switch* rantai berat yang menghasilkan deoksiurasil pada kedua rantai DNA. *Uracil-N-glycosylase* (UNG) kemudian akan membuang deoksiurasil tersebut dan memulai jalur

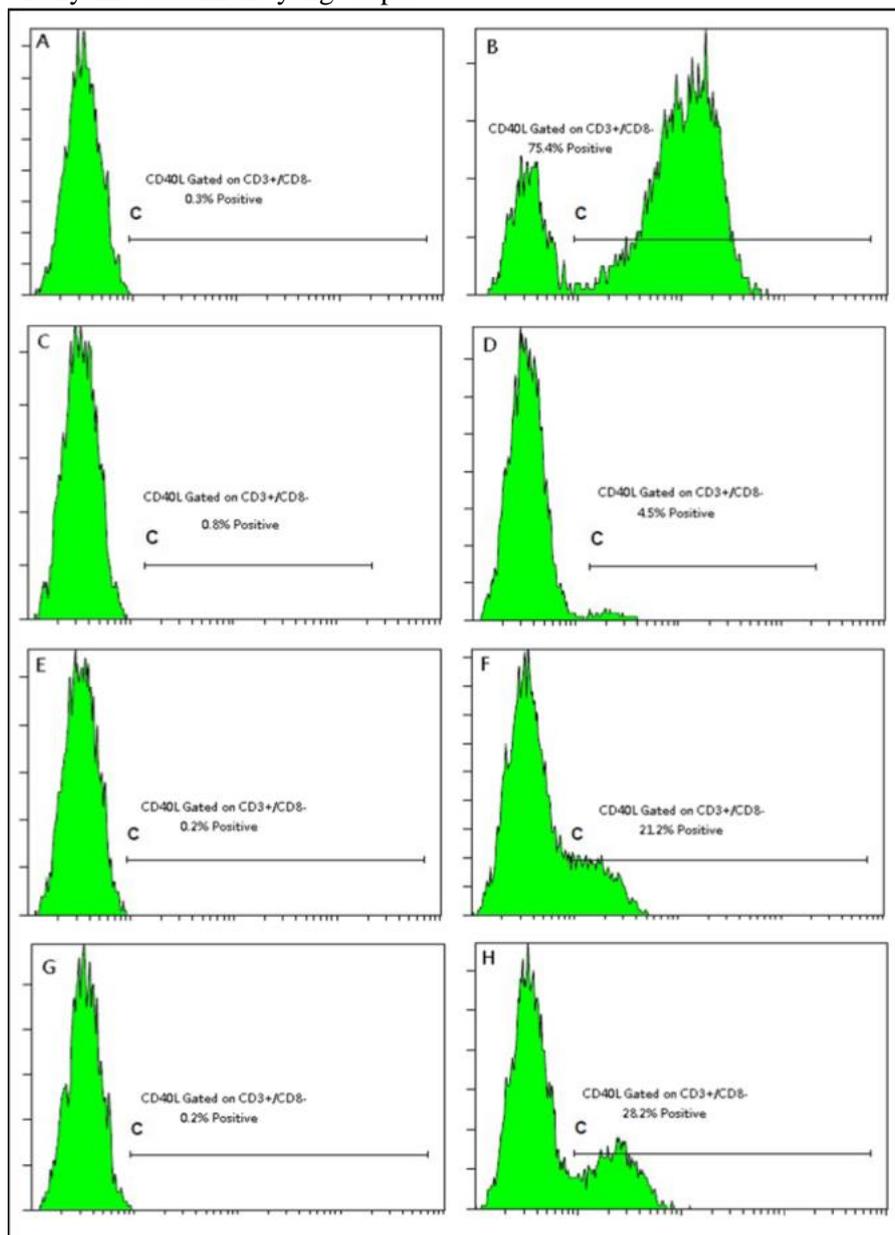
perbaikan. Defek pada enzim tersebut mengganggu proses maturasi dan aktivasi sel B.¹

Gejala Klinik

Gambaran klinis pasien HIGM sangat beragam dan tergantung dari defek pada CD40L atau jalur sinyal CD40. Gangguan interaksi antara T *helper* dan sel B (dan *antigen presenting cell* lain) akibat defek CD40L atau CD40 mengakibatkan gabungan imunodefisiensi dan kerentanan terhadap infeksi oportunistik. Akibat utama dari defek CSR enzim AID dan UNG adalah defisiensi antibodi, hiperplasia limfoid dan kecenderungan besar terjadi penyakit autoimun.¹² Tipe yang paling umum ditemukan adalah XHIGM dengan gejala klinik infeksi oportunistik *Pneumocystis jervesi* di umur satu tahun pada anak laki-laki sebagai ciri awal. Sebagian besar pasien dengan sindrom HIGM mengalami gejala klinik saat tahun pertama atau kedua. Rentan terhadap infeksi merupakan masalah semua tipe HIGM termasuk infeksi berulang traktus pernapasan atas dan bawah. Penyebab infeksi umumnya adalah bakteri. Infeksi paru juga dapat disebabkan oleh

sitomegalovirus dan jamur (*Cryptococcus*). Selulitis dan abses subkutan dilaporkan pada 13% penderita sindrom hiper IgM.^{13,14} Keluhan gastrointestinal merupakan gejala klinik tersering kedua yang ditemukan seperti diare, malabsorpsi dan kolangitis sklerotik juga dilaporkan pada beberapa pasien. Neutropenia transien maupun persisten didapatkan pada sebagian kasus HIGM. Ulkus oral, proktitis, dan infeksi kulit sering dikaitkan akibat neutropenia. Penyakit autoimun yang dapat

timbul adalah artritis kronik, trombositopenia, anemia hemolitik, hipotiroid, dan penyakit ginjal. Hiperplasia limfoid ditemukan pada sekitar dua per tiga pasien akibat pembesaran germinal center massif, yang seringkali bermanifestasi sebagai limfadenopati servikal dan hipertrofi tonsiler menetap. Limfadenopati lebih sering ditemukan pada tipe AR-AICDA dan AR-AHS.^{12,13}



Gambar 5. Ekspresi CD40L dengan flowsitometri pasien dan keluarga. Gambar kiri adalah sel T inaktif sebagai kontrol (A) Ayah, (C) Pasien, (E) Ibu, (H) Kakak. Gambar sisi kanan gambaran ekspresi CD40L teraktivasi (B) Ayah, (D) Pasien, (F) Ibu, (H) Kakak¹⁴

Pemeriksaan Laboratorium

Tes Hematologi Rutin merupakan pemeriksaan awal yang umumnya didapatkan neutropenia, dapat ditemukan trombositopenia.

Penyebab neutropenia saat ini masih belum diketahui jelas.¹

Tes antibodi kuantitatif menggunakan elektroforesis menunjukkan bahwa kadar IgA

dan IgE tidak terdeteksi, kadar IgG biasanya sangat rendah (kurang dari 150 mg/dL), IgM bisa normal atau meningkat, IgD mungkin meningkat, dan jumlah sel B tetap normal. Pada pasien dengan XHIGM atau tipe HIGM AR-TNFSFR5, kadar IgG mengalami penurunan (kurang dari 250 mg/dL). Sedangkan pada pasien dengan tipe HIGM AR-AICDA dan AR-UNG, kadar IgG dan IgA umumnya menurun (IgG kurang dari 200 mg/dL dan IgA kurang dari 20 mg/dL), sementara kadar IgM bisa normal atau meningkat (antara 100 hingga 3.700 mg/dL).^{15,16}

Tes CD40L menggunakan flowsitometri untuk mengevaluasi ekspresi CD40L pada permukaan sel T yang teraktivasi dengan bantuan dua antibodi monoklonal yang berbeda. Tes ini berfungsi untuk menentukan apakah CD40L diekspresikan pada sel T yang sudah aktif. Pada sindrom XHIGM, hasil tes CD40L menunjukkan hasil abnormal, sementara pada tipe HIGM lainnya, hasilnya normal. Gambar 5 menampilkan contoh tes pada pasien HXIGM (C, D) serta perbandingan dengan ayah (A, B), ibu (E, F), dan kakak perempuan (G, H). Hasil menunjukkan bahwa sel T yang tidak teraktivasi tampak di sisi kiri (A, C, E, dan G), sedangkan sisi kanan (B, D, F, dan H) menunjukkan ekspresi CD40L pada sel T CD3 dan CD8 yang teraktivasi.^{15,16}

CD40L Gene Sequencing dan analisis genetik lanjutan melibatkan identifikasi mutasi pada kromosom Xq26 untuk sindrom XHIGM, yang dapat berupa mutasi titik, delesi, atau insersi. Untuk HIGM tipe 2, mutasi ditemukan pada gen AID, sementara HIGM tipe 3 terkait dengan mutasi pada gen CD40. Tes ini dianggap sebagai standar baku untuk diagnosis penyakit HIGM.^{15,17}

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya. Riwayat kelainan genetik dalam keluarga juga dianamnesis dengan baik untuk menegaskan diagnosis.⁷

Diagnosis banding untuk sindrom HIGM melibatkan berbagai kondisi imunodefisiensi primer, antara lain: 1) Kelainan Sel B Primer, seperti variasi imunodefisiensi umum dengan kadar IgG dan IgA rendah namun jumlah sel B normal; defisiensi IgA selektif dengan kadar IgA rendah dan kadar IgG serta IgM normal;

agammaglobulinemia kongenital yang ditandai dengan kadar IgA, IgG, dan IgM rendah serta jumlah sel B yang sangat rendah atau tidak terdeteksi; defisiensi antibodi spesifik dengan kadar IgA, IgG, dan IgM normal namun gangguan respons antibodi terhadap vaksinasi; serta agammaglobulinemia dengan timoma (Sindrom Good) yang menunjukkan kadar IgA dan IgM rendah dengan jumlah sel B juga rendah. 2) Kelainan campuran seluler dan humoral, termasuk ektodermal displasia dengan kadar imunoglobulin yang bervariasi namun jumlah sel B normal, dan sindrom ataxia-telangiektasis dengan kadar IgA rendah. 3) Penyebab lain seperti hipogammaglobulinemia akibat obat, asplenia primer, fibrosis kistik, mielodisplasia, multipel mieloma, dan leukemia limfositik kronik juga perlu dipertimbangkan.¹⁵

Penatalaksanaan

Terapi yang saat ini diberikan untuk sindrom HIGM ini meliputi 2 bagian yaitu mengatasi manifestasi klinik dan memperbaiki produksi afinitas tinggi antibodi. Infeksi pada HIGM perlu diatasi secara agresif dengan antimikroba spesifik dan pemberian profilaksis. Pasien XHIGM perlu pemberian profilaksis terhadap *P.jeruveci* dengan trimetoprim sulfametoksazol atau pentamidin oral/intravena/inhalasi. Defisiensi antibodi pada semua tipe HIGM perlu disubstitusi dengan pengganti imunoglobulin untuk mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan infeksi, namun tidak dapat mencegah penyakit limfoproliferasif, kolangitis sklerotik ataupun keganasan. Ahli imunologi klinik menganjurkan pemberian imunoglobulin intra vena (IVIG) dengan dosis 400-600 mg/dL, dan dapat ditingkatkan bila ada meningoensefalitis.

Neutropenia dapat diatasi dengan baik melalui pemberian *Granulopoietic-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) yang dapat mengatur produksi neutrofil di sumsum tulang dan mempengaruhi fungsinya. Transplantasi stem sel dapat dilakukan pada pasien XHIGM. Defisiensi CD40 dan yang terkait neutropenia, kolangiopati, dapat diatasi dengan tindakan ini, namun bila dapat donor dengan HLA yang sesuai atau mirip. Terapi rekombinan interferon gamma (rhIFN- γ) menunjukkan potensi untuk mengatasi defek fungsi neutrofil yang tidak dapat diatasi oleh terapi yang sudah ada. Terapi agonis CD40 saat ini masih dalam tahap

pengujian, namun evaluasinya penting karena dapat menekan komplikasi infeksi walau tidak mengoreksi imunodefisiensinya.^{1,18,19}

Prognosis

Angka kejadian kerusakan organ atau komplikasi non infeksius seperti penyakit autoimun dan keganasan akan meningkat pada pasien usia lebih dari 6 tahun walaupun sudah diterapi IVIG, kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol, dan G-CSF. Walaupun tatalaksana dan diagnosis HIGM sudah cukup berkembang selama beberapa dekade ini, namun harapan hidup pasien tanpa transplantasi sumsum tulang diperkirakan kurang dari 30 tahun. Data menyebutkan bahwa tingkat harapan hidup pasien pria yang mengalami XHIGM sebesar 20% sampai umur 25 tahun.^{3,20}

Simpulan

Sindrom HIGM adalah sekumpulan gejala akibat kelainan genetik sebagai bentuk imunodefisiensi primer yang berat karena kegagalan jalur sinyal melalui CD40/CD40L yang penting dalam proses *immunoglobulin isotype switching* dan hipermutasi somatik. Sindrom HIGM terdiri dari 5 jenis tipe berdasarkan kelainan genetik yang mengalami defek, yaitu X-HIGM, AR-AICDA, AR-TNFSFR5, AR-AHS, dan AR-UNG. Tipe XHIGM merupakan yang paling umum ditemukan dengan ciri awal laki-laki usia 1 tahun mengalami infeksi oportunistik. Gejala yang timbul pada keseluruhan tipe sindrom HIGM merupakan akibat terjadinya imunodefisiensi yaitu infeksi berulang, infeksi oportunistik, dan rentan terhadap penyakit autoimun. Pemeriksaan laboratorium yang ditemukan umumnya adalah neutropenia dan trombositopenia. Kadar IgM dapat meningkat atau normal tergantung defek genetiknya. Analisis genetik (*sequencing*) merupakan baku emas dalam menegakkan sindrom HIGM. Pilihan terapi pasien HIGM tergantung dari tipe defek yang terjadi dan mempertimbangkan kondisi penyerta, namun umumnya dibutuhkan pemberian imunoglobulin. Prognosis buruk bagi pasien HIGM dimana pasien umumnya hanya bertahan kurang dari 30 tahun.

Daftar Pustaka

1. Clayton QN, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. *Clinical Rev Allergy Immunology Journal* 2014;46:120-130.
2. Mohamed-Ridha B, *et al.* "Comprehensive review of autoantibodies in patients with hyper-IgM syndrome. *Cellular & Molecular Immunology*. 2018;15(6):610-617.
3. Park CL. X-linked immunodeficiency with hyper IgM. 2019. Disitasi pada tanggal 19 Oktober 2023. Diunduh dari: <https://emedicine.medscape.com/article/889104-overview>
4. Yazdani R, *et al.* The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical Immunology*. 2019;198:19-30.
5. de la Morena MT. Clinical phenotypes of hyper-IgM syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In Practice, Amsterdam: 2016;4(6) :1023-1036.
6. Baratawidjaja GK, Rengganis I. *Imunologi dasar*. Edisi 11. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014. h. 40.
7. Abbas AK, Lichtman AL, Pillai S. *Basic immunology function and disorders of the immune system*. 5th Ed. Canada: Elsevier; 2016. p.147-68, 249-55.
8. Davies EG, Thrasher AJ. Update in the hyper immunoglobulin M syndromes. *British Journal of Haematology*. 2010;149:167-180.
9. Franca TT, Leite LFB, Maximo TA, Lambert C G, Zurro NB, Forte WCN, Condino-Neto A. A novel *de novo* mutation in the CD40 ligand gene in a patient with a mild X-linked hyper-IgM phenotype initially diagnosed as CVID: New aspects of old diseases. *Frontiers in Pediatrics J*. 2018;6(130).
10. Strober W, Gottesman SRS. *Immunology clinical case studies and disease pathophysiology*. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014.
11. Tang T, Cheng X, Truong B, Sun L, Yang X, Wang H. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107709.
12. Szczawińska-Popłonyk A, Tapolska-Józwiak K, Schwartzmann E, Pietrucha B. Infections and immune dysregulation in ataxia-telangiectasia children with hyper-

- IgM and non-hyper-IgM phenotypes: A single-center experience. *Front Pediatr.* 2022;10:972952.
13. Fadnis MP, Pratibha B.S. A case of primary immunodeficiency: hyper IgM syndrome. *Int J Contemp Pediatr.* 2019;6(6):2700-2701.
 14. Liu P, Li H, Li Q, Yin Z-w, Zhou CY, et al. Case Report : A novel mutation in CD40L in a Chinese boy with X-Linked HIGM syndrome. *Asian Pacific Allergy Immunology*; 32:270-4. 2014.
 15. Uygungil B, Bonilla F, Lederman H. Evaluation of a patient with hyper- IgM syndrome. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology CME.* 2012.
 16. Meng X, Yang B, Suen W-C. Prospects for modulating the CD40/ CD40L pathway in the therapy of the hyper-IgM syndrome. *Innate Immunity J.* 2018;24(1):4-10.
 17. Cabral-Marques O, Franca TT, Al-Sbiei A, Schimke LF, Khan TA, Feriotti A, *et al.* CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN- α . *J.Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5).
 18. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, *et al.* Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Immunol.* 2015;136(4).
 19. Akarsu A, Halaçlı S, Tan Ç, Kuşkonmaz B, Küpesiz A, Çetinkaya D, Sanal Ö, Tezcan İ, Çağdaş D. A single-center study points to diverse features and outcome in patients with hyperimmunoglobulin M syndrome and class-switch recombination defects. *Scand J Immunol.* 2022;96(5):e13213.
 20. Banday AZ, Nisar R, Patra PK, Kaur A, Sadanand R, Chaudhry C, Bukhari STA, Banday SZ, Bhattarai D, Notarangelo LD. Clinical and immunological features, genetic variants, and outcomes of patients with CD40 deficiency. *J Clin Immunol.* 2023;44(1):17.