



X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA

Luh Komang Diah Lakshmi Paramita¹ Luh Putu Intan Paramitha Sari²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

² Program Studi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

Corresponding Author: Luh Komang Diah Lakshmi Paramita, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram
E-Mail: diahlakshmi18@gmail.com

Received 06 Desember 2022; **Accepted** 08 Desember 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

Abstrak

Imunodefisiensi primer adalah gangguan system imun yang disebabkan adanya kelainan genetic yang diperoleh dari orang tua, salah satu kondisi imunodefisiensi primer adalah *X-Linked Agammaglobulinemia (XLA)*. Sumber bacaan yang digunakan dalam penulisan ini berasal dari buku, *google*, *Pubmed*, dan *google scholar* serta dalam rentah 10 tahun terakhir. Hasil didapatkan bahwa *X-Linked Agammaglobulinemia (XLA)* ditandai dengan adanya penurunan produksi sel B dan jumlah immunoglobulin akibat mutase gen *bruton tyrosine kinase (BTK)*. Kondisi ini biasanya ditemui pada anak diatas usia 6 bulan dengan gejala infeksi berulang. Diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaa laboratorium dan analisis DNA. Setelah didiagnosis, tatalaksana yang dapat diberikan pada pasien dapat berupa terapi pengganti immunoglobulin, pemberian antibiotik dan pencegahan pemberian vaksin hidup kepada penderita.

Keywords: *X-Linked Agammaglobulinemia; XLA; bruton tyrosine kinase*

PENDAHULUAN

Imunodefisiensi adalah hasil dari kegagalan atau tidak adanya sistem imun yang meliputi limfosit, fagosit, dan sistem komplemen¹. Kelainan pada sistem imun akan meningkatkan kepekaannya pada infeksi². Imunodefisiensi primer adalah kelainan imun yang disebabkan adanya kelainan genetik yang diperoleh dari orang tua sedangkan imunodefisiensi sekunder adalah kelainan genetik akibat gangguan gizi, infeksi, dan penggunaan terapi medis yang dapat menyebabkan sistem imun menjadi berkurang atau kehilangan fungsi dari komponen-komponennya³.

Imunodefisiensi primer kembali dibagi menjadi beberapa bentuk yang salah satunya adalah defisiensi dari sel B dimana manifestasi klinisnya adanya penyakit yang dinamakan *x-linked agammaglobulinemia (XLA)*

⁴. XLA merupakan kelainan sistem imun akibat adanya

mutasi *Bruton Tyrosin Kinase (BTK)* yang berada pada gen kromosom X. Kelainan XLA ditandai dengan berkurangnya produksi dari sel B dan jumlah IgM, IgA, IgG karena adanya mutasi gen BTK yang awalnya berfungsi membantu dari maturasi sel B⁵. XLA umumnya lebih banyak pada pria karena berkaitan dengan kromosom X. Dalam suatu penelitian didapatkan rasio 1: 190.000 pada kelahiran yang hidup dengan frekuensi pada laki-laki baru lahir sebesar 1:100.000⁴. Angka kejadian XLA di Indonesia sendiri belum diketahui jumlahnya.

Berdasarkan uraian diatas untuk mengantisipasi terjadinya kondisi ini, perlu diketahui lebih lanjut mengenai XLA yang akan dijabarkan mulai dari definisi, patofisiologi, diagnosis, manifestasi klinis hingga tatalaksana yang dapat dipertimbangkan untuk diberikan.

ISI

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah jenis tinjauan Pustaka. Pencarian sumber bacaan dilakukan pada buku cetak, portal internet seperti *google*, *Pubmed*, dan *Google Scholar*. Sumber yang digunakan 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2012-2022.

PEMBAHASAN

Definisi

X-linked agammaglobulinemia (XLA) adalah kondisi imunodefisiensi primer akibat adanya kelainan genetik pada BTK yang menyebabkan defisiensi limfosit, agammaglobulinemia dan infeksi berulang pada penderitanya⁶.

Patofisiologi

Diawali dari pembentukan sel B yang terjadi di sumsum tulang. *Hematopoietic stem* sel sebagai sel awal dirangsang oleh faktor pertumbuhan yaitu *interleukin-7 (IL-7)* akan berkembang menjadi sel progenitor lymphoid. Sel stroma dalam sumsum tulang dan timus memproduksi IL-7 untuk mempertahankan dan memperbanyak jumlah dari sel progenitor lymphoid. Kemudian sel progenitor lymphoid akan mengalami proliferasi menjadi sel pro-B, sel pro-B berkembang menjadi sel pre-B yang melakukan penataan ulang gen rantai berat dan ringan serta membentuk reseptor sel B yang akan mengenali antigen secara khusus. Sel pre-B mengalami proliferasi menjadi sel B imatur yang mengekspresikan reseptor antigen yang lengkap yaitu IgM⁷. Sel imatur ini akan mengalami maturasi yang dapat terjadi di sumsum tulang ataupun di dalam limpa setelah meninggalkan sumsum tulang. Pada sel B matur akan didapatkan ekspresi tambahan dari IgD selain dengan IgM. Apabila sel B matur atau sel B naif mendapatkan paparan antigen maka akan berproliferasi menjadi sel plasma

yang akan menuju ke pembuluh darah serta limfoid dan menghasilkan antibody yang dibutuhkan².

Pada XLA, dengan adanya mutasi yang terjadi pada gen BTK dalam kromosom X akan mencegah terjadinya perkembangan sel pre-B menjadi sel B imatur. Hal ini dikarenakan sel pre-B memerlukan aktivasi dari BTK untuk mengalami proses maturasi⁴. *Bruton tyrosine kinase (BTK)* memiliki fungsi sebagai transduser sinyal maturasi kepada sel pre-B dan tidak memiliki pengaruh kepada perkembangan dari sel T dan sel *Natural-Killer (NK)*⁸. Sehingga dengan adanya mutasi yang terjadi pada gen BTK, tidak akan terjadi pembentukan pada akhir fisiologi yaitu antibody yang menyebabkan adanya kelainan pada sistem imun dan menyebabkan tubuh menjadi berisiko tinggi untuk terkena infeksi⁴.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang dapat ditemui pada penderita XLA adalah mengalami infeksi berulang setelah usia 6 bulan, jaringan lymphoid mengalami hipoplastik, tonsil sulit untuk dilihat, dan limfonodi daerah inguinal susah untuk dipalpasi⁴. Infeksi berulang terjadi karena pada 6 bulan pertama sistem imun pada bayi masih menggunakan IgG yang didapatkannya dari ibu. Namun setelah 6 bulan IgG tersebut mulai menghilang sehingga barulah terlihat gejala XLA⁹. Otitis yang berulang merupakan penyebab infeksi yang paling umum terjadi sebelum dilakukannya diagnosis. Selain itu, konjungtivitis, diare dan infeksi pada kulit juga sering didapatkan. Sekitar 60% penderita XLA baru didiagnosis setelah mereka mempunyai keluhan infeksi parah seperti pneumonia, empyema, meningitis, sepsis dan selulitis¹⁰. Jenis kelamin laki-laki memiliki risiko terkena XLA lebih besar dibanding perempuan karena mutasi yang terjadi pada gen kromosom X sehingga kemungkinan laki laki untuk terkena XLA memiliki risiko tinggi, sedangkan pada wanita masih

dapat menjadi karier apabila terkena salah satu kromosom X⁴.

Diagnosis

Pemeriksaan laboratorium untuk XLA adalah dengan melibatkan perhitungan level immunoglobulin serum, subset limfosit, tes respon antibody, dan analisis genetik⁴. Diagnosis XLA dapat dicurigai apabila ditemukannya onset baru dari infeksi bakteri, menurunnya semua jenis serum immunoglobulin dan tidak adanya atau menurunnya jumlah sel B matur (sel CD19+) pada sirkulasi perifer yaitu < 1%, adenoid dan tonsil tidak berkembang, limfonodus juga mengalami pengecilan. Penurunan serum ditandai dengan jumlah serum IgG < 200 mg/dL, IgM dan IgA < 20 mg/dL¹⁰. Diagnosis baru akan di konfirmasi apabila pada pemeriksaan analisis DNA ditemukan adanya mutasi BTK, dan ditemukan hemizygous BTK pathogenic variant pada laki-laki sedangkan untuk wanita ditemukan *heterozygous BTK pathogenic variant*¹⁰.

Tatalaksana

Penderita XLA akan berikan perawatan berupa terapi pengganti immunoglobulin dan antibiotik profilaksis untuk menghindari infeksi. Immunoglobulin akan diberikan bisa secara intravena (IVIG) dengan interval 2-4 minggu atau secara subkutan (SCIG) dengan interval 1-14 hari¹¹. Dosis standar awal yang dapat diberikan secara IVIG 400mg/kg. dosis ini harus dapat mempertahankan kondisi biologis pasien secara optimal. Tujuan akhir dari pengobatan ini adalah agar pasien tetap dalam kondisi bersih dari infeksi dan tidak menjadi target dalam jumlah serum IgG tertentu¹². Daerah Amerika serikat dan Eropa penggunaan terapi pengganti immunoglobulin dengan prosedur SCIG dijadikan sebagai standar prosedur. Keuntungan penggunaan SCIG dibandingkan dengan IVIG adalah efek samping yang lebih sedikit, terapi mudah

dilakukan, tidak membutuhkan akses vena dan meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan¹³.

Terapi pengganti immunoglobulin dibagi menjadi dua jenis berdasarkan komposisinya yaitu didasarkan pada perbedaan ada yang murni dan konstituen (digabung dengan zat aditif yang dapat mengurangi pembentukan agregat dan meningkatkan transport) yang berdasarkan reaksi dari masing masing individual. Immunoglobulin yang digunakan berasal dari serum donor yang masih sehat yang banyak mengandung IgG dibandingkan jumlah IgA dan IgM yang dalam jumlah sedikit. Sehingga akan mengurangi reaksi anafilatik dari IgA atau meningkatkan kerusakan ginjal akibat pembentukan kompleks yang diinduksi oleh IgM. Efek samping yang paling umum terjadi adalah gatal, kemerahan pada daerah injeksi dan nyeri kepala yang terjadi dalam beberapa menit. Selain itu ada beberapa reaksi lainnya seperti mual, malaise, demam, nyeri dada, migraine, takikardi dan hiper atau hipotensi.⁴

Penderita XLA juga menerima tatalaksana antibiotik. Pemberian antibiotik dalam jangka panjang biasanya diindikasikan apabila penderita memiliki infeksi paru atau sinusitis kronik. Cotrimoxazole dengan dosis 5mg/kg dalam satu dosis trimethoprim harian digunakan sebagai terapi profilaksis. Selain terapi pengganti immunoglobulin dan pemberian antibiotik, ada beberapa yang juga perlu diperhatikan seperti pemberian vaksin dengan bahan dasar vaksin hidup masih menjadi kontraindikasi dari penderita XLA karena tidak ditemukannya efikasi ataupun keamanan pada penderita XLA. Sanitasi dan *hygiene* juga perlu diperhatikan dengan baik seperti mencuci tangan, menghindari *droplet*, dan minuman tidak bersih¹².

SIMPULAN

X-linked agammaglobulinemia (XLA) adalah imunodefisiensi primer akibat adanya kelainan genetik terpaut kromosom X yang dapat menyebabkan

menurunnya sistem perlindungan tubuh. Diagnosis ditetapkan dengan pemeriksaan laboratorium, analisis DNA dan dilihat dari riwayat keluarga. Tatalaksana yang dapat diberikan berupa terapi pengganti imunoglobulin, pemberian antibiotik dan pencegahan pemberian vaksin hidup kepada penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Angel A, Justiz Vaillant; Ahmad Qurie. Immunodeficiency. StatPearls [Internet] [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/>
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Fungsi dan Kelainan Sistem Imun. 2016.
3. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10(MAR):1–8.
4. Ahmad AELF. X-linked Agammaglobulinemia. StatPearls [Internet] [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549865/>
5. Kusumo PD. Gangguan Imunodefisiensi Primer (PID). *Widya Kedokt*. 2012;29(324):14–22.
6. O'Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla FA, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, et al. X-Linked Agammaglobulinemia: Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022;42(4):827–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01237-1>
7. Tobón GJ, Izquierdo JH, Cañas CA. B lymphocytes: Development, tolerance, and their role in autoimmunity - Focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2013;2013.
8. Fernandes A, Guedes M, Vasconcelos J, Neves E, Fernandes S, Marques L. X-linked agammaglobulinemia: Experience in a Portuguese hospital. *An Pediatr (English Ed)*. 2015;82(3):166–71.
9. Doğruel D, Serbes M, Şaşıhüseyinoğlu A, Yılmaz M, Altıntaş DU, Bişgin A. Clinical and genetic profiles of patients with X-linked agammaglobulinemia from southeast Turkey: Novel mutations in BTK gene. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(1):24–31.
10. Ci XLA, Smith E, Bergl A. X-Linked Agammaglobulinemia Summary Suggestive Findings. 2020;1–15.
11. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J*. 2019;12(3).
12. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):331–7.
13. Pilia RK, Chaudhary H, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Current status and prospects of primary immunodeficiency diseases in Asia. *Genes Dis* [Internet]. 2020;7(1):3–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.004>