



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital

Peran uji tempel nevirapin dalam pelacakan penyebab erupsi obat penderita HIV

Generalized fixed drug eruption: sebuah laporan kasus jarang

Penatalaksanaan psoriasis tipe plak dengan kombinasi terapi secukinumab dan metotreksat : serial kasus

Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN) yang tegak dengan pemeriksaan imunohistokimia P40 dan Ki67

Kelainan imunodefisiensi primer di bidang dermatologi

Modalitas terapi bedah eksisi dan liposuction sebagai tatalaksana bromhidrosis aksilaris

Pigmented purpuric dermatoses

Etiopatogenesis kelainan kulit kering pada diabetes melitus tipe 2

Peran *zinc oxide* pada dermatitis atopik

MDVI	Vol. 48	No. 3	Hal. 95 - 153	Jakarta Juli 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital	<i>Anesia Tania</i>	95
---	---------------------	----

ARTIKEL ASLI

Peran Uji Tempel Nevirapin dalam Pelacakan Penyebab Erupsi Obat Penderita HIV	96 - 99
<i>Risna Handriani*, Niken Indrastuti, Satiti Retno Pudjiati</i>	

LAPORAN KASUS

<i>Generalized Fixed Drug Eruption: Sebuah Laporan Kasus Jarang</i>	100 - 104
<i>Joses Saputra*, Rahadi Rihatmadja, Eylene Meisyah Fitri, Endi Novianto, Cinthia Christina Dewi</i>	
Penatalaksanaan Psoriasis Tipe Plak dengan Kombinasi Terapi Secukinumab dan Metotreksat : Serial Kasus	105 - 109
<i>Lukman Ariwibowo*, Densy Violina Haryanti, Eka Narayana, Eko Riyanto, Dian Ardiana</i>	
<i>Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN)</i> yang Tegak dengan Pemeriksaan Imunohistokimia P40 dan Ki67	110 - 114
<i>Kharisma Yuliasis Widiastri*, Yulia Eka I, Paranita Ferronika, Satiti Retno Pudjiati, Yohanes Widodo Wirohadidjojo</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Kelainan Imunodefisiensi Primer di Bidang Dermatologi	115 - 122
<i>Rhida Sarly Amalia*, Windy Keumala Budianty, Nia Kurniati, Evita Halim Effendi</i>	
Modalitas Terapi Bedah Eksisi dan Liposuction sebagai Tatalaksana Bromhidrosis Aksilaris	123 - 129
<i>Ratih Purnamasari Nukana*, IGN Darmaputra</i>	
<i>Pigmented Purpuric Dermatoses</i>	130 - 139
<i>Grady Garfendo*, Fitriani Fitriani, Inda Astri Aryani, Soenarto K, Nopriyati, Sarah Diba</i>	
Etiopatogenesis Kelainan Kulit Kering pada Diabetes Melitus Tipe 2	140 - 146
<i>Lili Legiawati</i>	
Peran <i>Zinc Oxide</i> pada Dermatitis Atopik	147 - 153
<i>Wieka Budhiwidayanti*, Agustina Tri Pujiastuti</i>	

MEMILAH INFORMASI DAN DATA BAGI KLINISI DI ERA DIGITAL

Pandemi COVID-19 masih menjadi salah satu topik utama di tahun ini, meskipun secara perlahan kehidupan mulai kembali menuju normal. Selama menjalani pandemi dan pembatasan sosial ini, salah satu yang paling menonjol adalah fokus masyarakat pada kesehatan dan banjirnya informasi mengenai kesehatan, terutama dalam bentuk digital. Banyak pendapat baik dari ahli maupun non-ahli yang sering kali menyebabkan informasi menjadi simpang siur dan memancing kontroversi. Data dan informasi yang salah akan memicu perilaku kesehatan yang salah sehingga mengakibatkan kondisi fisik dan mental yang menurun. Berbagai insiden karena salah informasi dilaporkan di berbagai negara, termasuk Indonesia. Beberapa contoh yang bisa kita lihat adalah perilaku berjemur berlebihan, konsumsi obat keras seperti hidoksiklorokuin dan ivermektin secara bebas, serta penolakan vaksin karena berbagai hoaks yang beredar.

Sebagai dokter dan klinisi yang berhadapan dengan data dan informasi baru setiap hari, kita memiliki tanggung jawab terhadap pasien dan masyarakat untuk dapat memilah dan membagikan informasi yang benar serta berbasis bukti dan penelitian. Karena itulah kita harus menghargai jurnal ilmiah dan pertemuan ilmiah, baik digital maupun non digital, sebagai sumber informasi yang terpercaya. Meski demikian, kita tetap harus kritis dan skeptis dalam menerima data baru dan membaca penelitian yang sudah dipublikasi. Beberapa kali penelitian di jurnal yang cukup terpercaya pun dapat ditarik kembali pada kemudian hari, karena adanya masalah dalam pengolahan data.

Seorang dokter juga harus memahami bahwa ada kemungkinan bias dalam memilah informasi baru. Kepercayaan dan prejudis tiap individu akan mempengaruhi bagaimana kita menilai suatu informasi. Kita mempercayai para pelopor dan ahli di bidang kita, terutama yang berpikir, bicara, dan berpenampilan seperti kita. Hal ini disebut *ethnocentrisme*, yaitu tendensi untuk lebih menghargai hal yang berkaitan dengan kelompok kita sendiri. Ini membuat kita memiliki sense of belonging dalam kelompok atau spesialisasi kita sendiri, namun cenderung kurang meyakini hal baru yang datang dari kelompok luar. Dalam sejarah, hal ini sangat sering terjadi, misalnya mengenai perilaku mencuci tangan oleh Semmelweis pada zamannya, yang

dianggap tidak sesuai dengan praktik sehari-hari, padahal hal tersebut saat ini merupakan kunci untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Bagaimana caranya agar seseorang bisa memilah apakah suatu data baru itu salah atau memang merupakan inovasi? Jawabannya adalah dengan menelaah data baru tersebut berkali-kali. Penelitian menunjukkan bahwa seseorang yang sudah lebih berpengalaman cenderung lebih sulit menerima ide baru, mulai dari alat dan obat baru, *telemedicine*, media sosial dan hal-hal baru lainnya. Penting untuk mengenali bias kita dan jangan terlalu cepat mengesampingkan ide atau hal baru yang berbeda dengan pendapat atau keseharian kita.

Kami di MDVI menghargai dan membuka pintu lebar-lebar untuk penelitian dan publikasi ilmiah dari berbagai sumber, termasuk para residen dan SpDV baru, dan juga spesialisasi selain dermatologi venereologi yang dapat memperluas wawasan kita. Kami juga menyambut beberapa staf baru di tim editorial dan akan mengundang sejawat yang lain untuk menjadi mitra bestari kami. Pada edisi ini, terdapat artikel asli mengenai “Peran Uji Tempel Nevirapin untuk Mengetahui Penyebab Alergi Obat pada Pasien HIV”. Selain itu, terdapat laporan kasus jarang seperti “*Generalized Fixed Drug Eruption*”, serial kasus penggunaan kombinasi terapi baru, yaitu “Secukinumab dan Metotreksat, pada Psoriasis Tipe Plak yang Luas”, dan “Penggunaan Pemeriksaan Imunohistokimia untuk Menegakkan Diagnosis *Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated*”. Untuk memperbarui ilmu kita, terdapat artikel tinjauan pustaka “*Liposuction* sebagai Terapi Bromhidrosis”, “*Pigmented Purpuric Dermatitis*” dan “*Kelainan Defisiensi Imun Primer di Bidang Dermatologi*”. Kami harap edisi ini dapat dinikmati dan menambah wawasan kita semua, serta berguna dalam keseharian praktik. Kami mengundang sejawat sekalian untuk terus mengirimkan karya ilmiah ke MDVI dan mendukung kami untuk terus meningkatkan kualitas.

Anesia Tania
Tim Editorial MDVI

KELAINAN IMUNODEFISIENSI PRIMER DI BIDANG DERMATOLOGI

Rhida Sarly Amalia, Windy Keumala Budianty, Nia Kurniati, Evita Halim Effendi*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

ABSTRAK

Kelainan imunodefisiensi primer merupakan kelompok penyakit heterogen dengan gangguan sistem imun yang disebabkan oleh defek genetik. Kelainan tersebut diklasifikasikan berdasarkan defek imunitas adaptif dan bawaan. Meskipun manifestasi klinisnya bervariasi, sebanyak 40-70% pasien menunjukkan gejala di kulit sehingga temuannya dapat membantu menegakkan diagnosis. Kelainan imunodefisiensi primer paling banyak terjadi pada bayi baru lahir hingga usia kurang dari satu tahun, namun dapat juga pada usia yang lebih tua. Kelainan imunodefisiensi primer dapat menyebabkan komplikasi infeksi rekuren dan berat, ataupun komplikasi non-infeksi. Dermatitis atopik merupakan temuan paling sering di kulit. Pasien dengan infeksi telinga, sinus, paru yang berulang dalam satu tahun, gagal tumbuh, respons buruk terhadap antibiotik, sariawan persisten, abses kulit yang sulit sembuh, riwayat keluarga dan penyakit autoimun multipel harus dicurigai menderita kelainan imunodefisiensi primer. Pemeriksaan lymphocyte proliferation assay, flow cytometry, pengukuran kadar imunoglobulin serum, neutrophil function assay, dan uji komplemen dibutuhkan untuk mengonfirmasi diagnosis. Berbagai manifestasi kulit pada kelainan imunodefisiensi primer penting diketahui untuk membantu deteksi dini dan tata laksana lebih awal serta komprehensif pada pasien.

Kata kunci : autoimun, dermatologi, genetik, kelainan imunodefisiensi primer

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS IN DERMATOLOGY

ABSTRACT

Primary immunodeficiency disorders are a heterogeneous group of diseases with immune system disorders caused by genetic defects. These disorders are classified based on defects in the innate and adaptive immune systems. Despite various clinical manifestations, skin is affected in 40% to 70% of cases and often assists in establishing the diagnosis. Primary immunodeficiency disorders occur primarily in newborns to less than a year, though they may occur at older ages. They may cause recurrent and severe infectious or non-infectious complications. Atopic dermatitis is the most common finding on the skin. Patients with recurrent ear, sinus, lung infections within one year, failure to thrive, poor response to antibiotics, persistent mouth sores or skin abscesses that do not heal, family history, and multiple autoimmune diseases should alert primary immunodeficiency disorders. Lymphocyte proliferation assay, flow cytometry, serum immunoglobulin levels, neutrophil function assay, and complement test are needed to confirm the diagnosis. It is essential to recognize the various cutaneous manifestations of primary immunodeficiency disorders to aid early detection and comprehensive management of the patient.

Keywords: autoimmune, dermatology, genetic, primary immunodeficiency

Korespondensi:

Jl. Pangeran Diponegoro No. 71,
Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383
Email: sarlyamaliaa@gmail.com

PENDAHULUAN

Kelainan imunodefisiensi primer (IDP) merupakan kelompok penyakit heterogen yang ditandai oleh penurunan atau kehilangan fungsi satu atau lebih komponen sistem imun pada individu. Hal tersebut menyebabkan peningkatan frekuensi dan keparahan infeksi, inflamasi, proses autoimun, dan keganasan.¹ Sebagian besar kelainan IDP terjadi akibat cacat bawaan saat perkembangan fungsi sistem imun. Diduga enam juta orang hidup dengan kelainan IDP, dan hanya 27.000 hingga 60.000 pasien yang teridentifikasi.² Berdasarkan data studi kohort pada populasi di Amerika Serikat, terjadi peningkatan insidens penyakit dari 2,4 menjadi 10,3 per 100.000 orang pada tahun 2001 hingga 2006.¹ Sekitar 70–90% pasien kelainan IDP masih belum terdiagnosis di seluruh dunia.³

Awitan usia IDP dapat berbeda bergantung defek yang terjadi, paling banyak terjadi pada anak dengan usia kurang dari lima tahun.¹ Infeksi kulit terkait *Staphylococcus aureus*, defek adhesi leukosit, penyakit granulomatosa, dan sindrom hiper-IgE merupakan temuan infeksi tersering, sedangkan temuan non-infeksi tersering yaitu dermatitis atopik. Penting untuk disadari bahwa manifestasi kulit tertentu saja tidak selalu mengarah pada kelainan, namun bila disertai dengan klinis lain yang menunjukkan defisiensi imun akan meningkatkan kecurigaan.² Pengetahuan mengenai hubungan antara manifestasi kulit dan defek imun tertentu dapat membantu deteksi lebih dini serta pemberian tata laksana lebih awal dan komprehensif pada pasien. Diagnosis kelainan IDP memiliki tantangan karena kasusnya jarang dan gejala klinisnya dapat menyerupai berbagai kelainan kulit.¹ Tinjauan pustaka ini membahas mengenai klasifikasi, manifestasi dan pendekatan klinis, serta algoritma untuk penegakan diagnosis berbagai kelainan IDP.

FISIOLOGI SISTEM IMUN KULIT

Sistem imun kulit terdiri atas sistem imun alami (*innate immunity*) dan adaptif (*adaptive immunity*). Sistem imun alami mengenali komponen seperti protein, lipid, nukleotida, dan metabolit lain pada patogen dan reseptornya. Sedangkan sistem imun adaptif bekerja berdasarkan pembentukan reseptor antigen atau keragaman antibodi melalui rekombinasi somatik, yang akan memberikan dasar memori imunologik melalui diferensiasi, ekspansi, dan persistensi limfosit spesifik antigen. Sel yang berperan pada sistem imun alami yaitu

neutrofil, makrofag, sel dendritik, sel *mast*, eosinofil, basofil, sel *natural killer* dan protein komplemen, sedangkan pada sistem imun adaptif yaitu sel T dan sel B.¹⁹ Kedua sistem imun tersebut bekerja secara sinergis untuk melawan patogen. Abnormalitas aktivasi sistem imun tersebut dapat menimbulkan berbagai kondisi inflamasi dan penyakit.⁴

Imunodefisiensi merupakan kelompok penyakit yang disebabkan oleh perubahan kuantitas dan fungsi pada sistem imun. Berdasarkan penyebabnya, dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelainan imunodefisiensi primer apabila genetik dan sekunder apabila didapat. Kelainan IDP merupakan kelompok heterogen kelainan alami sistem imun yang terdiri atas 400 penyakit berbeda.⁵ Kelainan tersebut menyebabkan kerentanan terhadap infeksi sehingga terjadi peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Temuan di kulit dapat berupa infeksi, dermatitis atopik dan seboroik, makula eritematosa, alopesia, penyembuhan luka yang buruk, purpura, petekie, telangiectasia, kelainan pigmentasi, granuloma kutan, kutil luas, dan angioedema. Temuan lain dapat berupa gagal tumbuh, infeksi organ visceral, penyakit autoimun, penyakit jaringan ikat dan sendi, reaksi alergi, dan neoplasma. Imunodefisiensi harus diwaspadai apabila pasien mengalami infeksi berulang (durasi, keparahan, dan organisme yang tidak biasa), komplikasi infeksi yang berat, dan respons yang buruk terhadap antibiotik.⁶

KLASIFIKASI DEFISIENSI IMUN PRIMER

Klasifikasi kelainan IDP terbaru dibagi menjadi 10 kategori berdasarkan komponen sistem imun yang terlibat. Setiap penyakit dimasukkan ke dalam kategori yang sesuai dengan kelainan genetik utama dan defek imunologisnya, yaitu: (1) imunodefisiensi pada imunitas selular dan humoral, (2) imunodefisiensi gabungan dengan gejala sindromik (3) defisiensi antibodi predominan, (4) penyakit disregulasi imun, (5) defek kongenital fagosit pada jumlah, fungsi atau keduanya, (6) defek imunitas alami dan intrinsik, (7) penyakit autoinflamasi, (8) defisiensi komplemen, (9) penyakit dengan kegagalan sumsum tulang, dan (10) *phenocopies of primary immunodeficiency disorders (PID)*.⁷

PENYAKIT DEFISIENSI PRIMER TERSERING BERDASARKAN KLASIFIKASI

1. Imunodefisiensi pada Imunitas Selular dan Humoral

Kelainan pada kategori ini disebabkan oleh defek kedua sistem imun adaptif, yaitu respons selular dan humoral.

Imunodefisiensi gabungan berat

Imunodefisiensi gabungan berat merupakan kumpulan kondisi heterogen langka, yang paling sering ditemui pada enam bulan pertama kehidupan. Kelainan tersebut terjadi akibat hilangnya fungsi sel T dan sel B sehingga pasien rentan terinfeksi. Tiga di antara empat pasien berjenis kelamin laki-laki, dan terjadi pada 1:30.000–100.000 bayi per kelahiran hidup. Pola pewarisan bervariasi dari autosomal resesif hingga terkait gen X (pada lebih dari 40% kasus), yang disebabkan oleh defisiensi rantai γ pada reseptor interleukin 2 (IL-2), defisiensi *adenosine deaminase* (ADA) (20%), dan mutasi JAK3 (6%). Awitan manifestasi klinis terjadi saat atau sebelum usia 6 bulan disertai infeksi berat oleh bakteri, virus, atau jamur. Manifestasi klinis tersering berupa kandidiasis oral, otitis media, diare persisten, pneumonia kandida, meningitis, dan sepsis. Apabila pasien mendapatkan transfusi darah iradiasi, dapat timbul lesi makulopapular eritematosa berskuama di seluruh tubuh dan alopesia.⁸ Diagnosis prenatal dapat ditegakkan melalui analisis *deoxyribonucleic acid* (DNA) janin, tes *adenosine deaminase* (ADA), dan deteksi karier melalui pemeriksaan inaktivasi kromosom maternal.⁹ Temuan laboratorium berupa limfopenia (jumlah limfosit absolut $<1.5 \times 10^9$ sel/L pada anak kurang dari satu tahun) dan kadar imunoglobulin rendah.⁸

Defisiensi DOCK8

Defisiensi DOCK8 merupakan bagian dari *autosomal recessive-hyper IgE syndrome* (AR-HIES) akibat mutasi bi-alel gen protein *Dedicator of Cytokinesis 8* (DOCK8). Protein DOCK8 mengaktivasi anggota *ras homolog gene* (Rho) protein pengikat *guanine triphosphate* (GTPases), seperti CDC42 dan RAC yang mengatur sinyal pada membran sel untuk mengontrol jalur polimerisasi aktin dan penyusunan sitoskeleton. Kegagalan aktivasi CDC42 cukup untuk menimbulkan manifestasi klinis defisiensi DOCK8. Awitan umumnya terjadi pada usia muda, bervariasi pada bulan hingga tahun-tahun pertama kehidupan.^{10,13}

Temuan klinisnya antara lain asma, infeksi sinopulmonal berulang, dermatitis, alergi makanan dan lingkungan, abses kulit stafilokokal, dan infeksi virus

kulit berat.⁹ Keganasan dan autoimun juga meningkatkan kecurigaan terhadap defisiensi DOCK8. Temuan laboratorium berupa limfopenia, eosinofilia, peningkatan kadar imunoglobulin E (IgE) serum, penurunan kadar IgM serum, jumlah sel CD4⁺ sel T naif rendah, peningkatan presentasi memori efektor RA (TEMRA)+ CD8⁺ sel T serta sel B memori yang rendah. Ekspresi protein DOCK8 dapat dievaluasi melalui *flow cytometry* atau analisis *western blot*.¹⁰

2. Imunodefisiensi Gabungan dengan Gejala Sindromik

Kelainan pada kelompok ini disebabkan abnormalitas sel T dan sel B, disertai berbagai kumpulan gejala spesifik.

Sindrom Wiskott-Aldrich

Sindrom *Wiskott-Aldrich* (WAS) merupakan imunodefisiensi resesif terkait gen X akibat mutasi gen WAS yang memproduksi protein WAS yang berfungsi dalam pengiriman sinyal sel dan pembentukan sinaps imun. Mutasi gen WAS menyebabkan perubahan konfigurasi protein, sehingga menghasilkan spektrum fenotip yang luas.¹¹ Penyakit ini ditandai trias gejala, yaitu dermatitis atopik kronis, perdarahan akibat trombositopenia dan disfungsi platelet, serta infeksi sinopulmonal berulang. Manifestasi klinis awal berupa perdarahan yang ditemukan sejak lahir seperti petekie, ekimosis, atau yang terberat perdarahan intrakranial. Terjadi infeksi bakteri, kemudian diikuti infeksi virus dan sinopulmonal. Dermatitis atopik timbul pada enam bulan pertama kehidupan mengenai wajah, skalp, area fleksor, dan dapat meluas disertai likenifikasi progresif.⁹ Manifestasi autoimun (berupa anemia hemolitik autoimun, vaskulitis kulit, neutropenia, nefropati IgA, dan artritis kronis) yang terjadi pada 40% pasien dan keganasan paling sering mengenai laki-laki dewasa muda. Konfirmasi diagnosis dapat dilakukan melalui pemeriksaan protein WAS dalam sel mononuklear darah perifer dengan *flow cytometry*.¹¹

Sindrom hiper-IgE

Sindrom hiper-IgE merupakan kelompok kelainan IDP dengan gejala trias, yaitu dermatitis atopik, infeksi kulit dan paru rekuren, serta peningkatan kadar IgE. Sindrom hiper-IgE dibagi menjadi 2, yaitu autosomal dominan dan autosomal resesif.¹² *Autosomal dominant hyper-IgE syndrome* (AD-HIES) atau disebut juga

dengan *Job Syndrome* disebabkan mutasi gen *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*). Gen *STAT3* berfungsi sebagai faktor transkripsi yang terlibat dalam transduksi sinyal pada beberapa sitokin (IL-6, IL-10, IL-11, dan IL-21). Manifestasi kulit yang dapat ditemukan antara lain dermatitis atopik pada neonatus, infeksi stafilokokus kutan rekuren dengan pembentukan abses, pneumonia rekuren yang disebabkan *Staphylococcus aureus*, dan infeksi *Aspergillus fumigatus* yang menyebabkan pneumatokel, abses organ dalam, dan kandidiasis mukokutan. Temuan laboratorium berupa peningkatan kadar serum IgE, eosinofilia, dan kadar imunoglobulin normal.¹³

Autosomal recessive hyper-IgE syndrome (AR-HIES) disebabkan oleh defisiensi gen *TyK2* (*Tyrosine kinase 2*) dan *PGM3* (*Phosphoglucomutase-3*), yang berhubungan dengan gangguan sinyal IL-12, akibat infeksi virus dan mikobakterium atipikal. Gen *PGM3* dibutuhkan untuk sintesis *Uridine Diphosphate N-acetylglucosamine* (UDP-GlcNAc) yang penting dalam glikosilasi protein. Manifestasi klinis berupa dermatitis atopik dengan temuan laboratorium antara lain eosinofilia, peningkatan serum IgE, limfopenia sel B, persentase sel B memori menurun, dan hipergamaglobulinemia. Kadar protein *PGM3* normal, tetapi aktivitasnya menurun pada defisiensi fibroblas *PGM3*.¹³ Perbedaan keduanya adalah pada AR-HIES tidak ditemukan kelainan pada wajah, skeletal, dan vaskular.²¹

3. Defisiensi Antibodi Predominan

Kelainan pada kelompok ini dikategorikan berdasarkan defisiensi imunoglobulin spesifik dan jumlah sel B dalam darah.

Defisiensi IgA selektif

Defisiensi IgA selektif merupakan IDP yang terjadi pada 1:500 orang dengan distribusi jenis kelamin yang sama. Pewarisannya dapat autosomal dominan, autosomal resesif, atau sporadik. Penyebab genetiknya tidak diketahui, tetapi pada beberapa kasus ditemukan mutasi pada anggota reseptor *tumor necrosis factor* (TNF) dan *tachykinin precursor 1* (*TAC1*). Imunodefisiensi jenis ini umumnya bersifat asimtomatik, manifestasi klinis yang terjadi hanya pada 10% hingga 15% individu. Manifestasi klinis berupa infeksi gastrointestinal dan sinopulmonal berulang pada 50% pasien dan penyakit autoimun pada 25% pasien. Manifestasi kulit yang ditemukan berupa

dermatitis atopik, kandidiasis mukokutan, dan kondisi autoimun kulit misalnya vitiligo, lupus eritematosus sistemik, dermatomiositis, skleroderma, dermatitis herpetiformis, dan lipodistrofi sentrifugal abdominalis.⁹

Defisiensi IgM selektif

Kelainan ini ditandai dengan kadar IgM yang rendah dan jumlah sel B yang normal.⁹ Pola pewarisannya belum diketahui, namun diduga terdapat abnormalitas kromosom 1, 18 dan 22q11.2. Ditemukan pada anak atau dewasa, yang dapat asimtomatik. Namun, 80% pasien mengalami infeksi bakteri, virus, jamur, dan protozoa rekuren. Terjadi peningkatan risiko alergi dan autoimun.¹⁴ Manifestasi kulit dapat berupa veruka yang luas dan dermatitis atopik hingga lupus eritematosus sistemik.⁹ Diagnosis pasti ditegakkan setelah *follow-up* kadar IgM selama beberapa bulan hingga tahun dan setelah menyingkirkan penyebab sekunder seperti defisiensi IgM akibat obat (*clozapine*).¹⁴

4. Penyakit Disregulasi Imun

Sindrom Chediak Higashi

Sindrom ini merupakan kelainan autosomal resesif yang disebabkan oleh mutasi gen *CHS1* (*Chediak-Higashi Syndrome 1*)/*Lysosomal Trafficking Regulator* (*LYST*).⁹ Gen tersebut berperan dalam regulasi, sintesis dan fusi lisosom, serta transpor granula sitoplasmik.¹⁵ Sel pasien CHS memiliki granula yang besar dan mengandung lisosom, melanosom, granula sitolitik, dan badan padat platelet.⁹ Tidak ada predileksi ras, semua kelompok usia dapat terkena, namun umumnya awitan setelah lahir atau usia kurang dari lima tahun.¹⁵ Pasien mengalami infeksi berulang, albinisme okulokutan, mudah mengalami perdarahan, limfoproliferasi, dan kelainan neurologis (neuropati perifer, disabilitas intelektual). Infeksi paling sering terjadi di kulit dan pernafasan, dengan penyebab tersering *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus β-hemolyticus*, dan jamur. Kulit dapat berwarna perunggu dengan makula hipopigmentasi pada area pajanan matahari. Warna rambut abu-abu hingga putih dengan kilau metalik, dan gumpalan melanin pada batang rambut merupakan karakteristik utama.⁹

Sindrom IPEX (disregulasi imun, poliendokrinopati, enteropati, terkait kromosom X)

Sindrom IPEX merupakan kelainan terkait kromosom X akibat mutasi gen *forkhead-winged helix*

transcription factor (FOXP3). FOXP3 berperan penting pada CD4⁺ CD25⁺ limfosit T regulasi yang mengontrol sel T efektor. Sindrom tersebut sering ditemui pada laki-laki dan umumnya pada bulan pertama kehidupan. Trias sindrom berupa dermatitis eksematosa berat, diabetes melitus tipe 1, dan diare berat (enteropati autoimun). Manifestasi kulit dapat berupa dermatitis eksematosa berat, dermatitis psoriasiformis atau iktiosiformis, urtikaria, dan alopesia universalis. Kerusakan sawar kulit dan epitel usus menjadi faktor predisposisi infeksi. Selain itu, penggunaan obat immunosupresan meningkatkan risiko infeksi, misalnya sepsis, meningitis, pneumonia, dan osteomielitis.⁸

5. Defek Kongenital Fagosit pada Fungsi, Jumlah atau Keduanya

Kelainan pada kelompok ini disebabkan oleh defek kongenital pada fagosit, sehingga mengganggu jumlah dan mekanisme kerjanya.

Sindrom WHIM

Sindrom WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infection, dan myelokathexis*) merupakan penyakit autosomal dominan yang langka, terjadi akibat mutasi gen *gain-of-function* (GOF) yang mengode reseptor kemokin tipe 4 (*CXCR4*). GOF berperan dalam regulasi hematopoiesis, neutrofil, dan limfosit perifer. Manifestasi klinis berupa infeksi bakteri rekuren, misalnya pneumonia, sinusitis, osteomielitis, infeksi kulit dan jaringan lunak, serta abses dalam. Pasien sindrom WHIM dapat bertahan terhadap infeksi virus, kecuali *Human Papilloma Virus* (HPV) dan *Epstein-Barr Virus* (EBV). Infeksi HPV memberikan gambaran kutil luas dan rekuren pada kulit dan mukosa berupa kondiloma anogenital pada laki-laki, displasia vulva dan serviks pada perempuan. Lesi mukosa dapat berkembang menjadi karsinoma mukosa invasif. Sedangkan infeksi EBV persisten menyebabkan kelainan limfoproliferatif. Biopsi sumsum tulang dapat membantu menegaskan diagnosis. Temuan pada sumsum tulang berupa hiperplasia dengan apoptosis prekursor granulositik (vakuolisasi sitoplasma, inti hipersegmentasi, dan hiperkondensasi kromatin).^{8,9}

Defisiensi adhesi leukosit

Defisiensi adhesi leukosit merupakan penyakit yang jarang, bersifat autosomal resesif ditandai dengan defek pada migrasi neutrofil melalui endotel vaskular ke

ruang ekstrasvaskular. Defek adhesi leukosit memiliki 3 tipe, defek pada gen integrin $\beta 2$ yang mengode protein CD18 (tipe 1); defek pada gen *SLC35C1* yang mengode protein CD15 (tipe 2); dan defek pada gen *FERMT3* yang mengode protein *Kindlin 3* (tipe 3). Pasien cenderung terkena infeksi bakteri berat yang mengancam jiwa, terutama pada neonatus. Gambaran imunologis khasnya berupa ketidakmampuan membentuk pus, defisiensi glikoprotein seperti LFA-1/Mac-1, 150/95, leukosit tidak dapat bermigrasi ke lokasi infeksi untuk membunuh mikroorganisme akibat mutasi glikoprotein CD18, dan defisiensi molekul adhesi yang menyebabkan respons inflamasi abnormal dan infeksi berulang. Temuan kulit dapat berupa infeksi rekuren bakteri dan jamur pada kulit dan mukosa, seperti ulkus yang sulit sembuh (lesi mirip pioderma gangrenosum) dan periodontitis. Hasil laboratorium menunjukkan leukositosis neutrofilik (hingga 100×10^9 sel/L) meskipun tidak ada infeksi. Konfirmasi diagnosis dilakukan melalui pemeriksaan *flow cytometry*.^{8,9}

6. Defek Imunitas Alami dan Intrinsik

Defisiensi IRAK4

IRAK4 (*Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 4*) adalah sitokin proinflamasi pada sistem imun alami yang terlibat dalam jalur sinyal ekspresi TLR (*Toll-like receptor*) ke IL-1. Seluruh TLR manusia, kecuali TLR 3, menggunakan *IRAK4* untuk memberikan sinyal pengenalan terhadap patogen dan menginisiasi inflamasi melawan infeksi. Pasien dengan defisiensi *IRAK4* akibat mutasi gen *IRAK4* mengalami infeksi bakteri invasif berulang (meningitis, sepsis, artritis, osteomielitis, abses organ dalam) dan noninvasif (selulitis berulang, furunkulosis, folikulitis). Patogen yang paling sering menyebabkan infeksi yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Infeksi cenderung akut dengan gejala peradangan yang timbul belakangan, oleh karena itu sangat penting memulai antibiotik intravena empiris segera setelah kecurigaan infeksi.⁹

Kandidiasis mukokutan kronik

Kandidiasis mukokutan kronik (KMK) merupakan kelompok sindrom heterogen dengan karakteristik infeksi progresif dan rekuren *Candida albicans* di kulit, kuku, dan membran mukosa. Awitan biasanya pada usia enam tahun dan pada dewasa mengindikasikan terdapat *occult*

thymoma.⁹ Respons imun alami membentuk pertahanan awal melawan jamur yang dibantu oleh sistem kekebalan adaptif dalam bentuk sel Th17. TLRs dan reseptor lektin tipe C merupakan komponen primer sistem imun alami yang memberikan pertahanan melawan jamur dan mencetuskan sitokin proinflamasi. Sitokin tersebut menstimulasi reseptor sel Th17 yang mensintesis dan mengeluarkan IL-17 yang berfungsi melawan *Candida*. Defek komponen pada jalur tersebut menyebabkan infeksi kandida kronik.¹⁶ Derajat keparahan klinis bervariasi dari kandidiasis oral rekuren, rekalsitran hingga plak tebal berskuama, kuku distrofi, paronikia hingga hiperkeratotik, dan plak granulomatosa krustosa. Infeksi rekuren dapat menyebabkan alopesia sikatriks pada skalp dan striktur pada mukosa.⁹

7. Penyakit Auto-Inflamasi

Penyakit ini disebabkan oleh stimulasi abnormal sistem imun alami yang memicu inflamasi.

Sindrom PAPA

Sindrom PAPA (arthritis piogenik, pioderma gangrenosum, dan akne) merupakan penyakit autosomal dominan akibat mutasi auto-inflamasi hereditas gen *PSTPIP/CD2BP1* pada kromosom 15q. Mutasi tersebut menyebabkan produksi protein PSTPIP1 hiperfosforilasi dan aktivasi inflamasi pada produksi IL-1 β . Manifestasinya yaitu berupa peningkatan *streaking leucocyte factor*, arthritis steril, dan pioderma gangrenosum. Temuan kulit lain dapat berupa ulkus, pioderma gangrenosum, atau akne kistik berat. Temuan laboratorium berupa peningkatan IL-1 β dan TNF- α pada leukosit darah tepi.¹⁷

8. Defisiensi Komplemen

Kelompok kelainan ini disebabkan oleh defisiensi protein komplemen.

Angioedema hereditas

Angioedema hereditas merupakan kelainan autosomal dominan yang disebabkan oleh defisiensi atau disfungsi protein inhibitor C1 akibat mutasi gen *SERPINE1* (*Serpin Family E Member 1*).¹⁸ Defisiensi inhibitor C1 menyebabkan peningkatan produksi bradikinin. Kelainan tersebut sering kali timbul berulang dan menimbulkan edema lokal di kulit dan mukosa, dapat juga menyerupai eritema marginatum. Tidak seperti urtikaria, lesi tidak

gatal maupun nyeri. Kondisi tersebut dapat mengancam jiwa jika mengenai saluran pernapasan bagian atas. Pencetusnya yaitu trauma, menstruasi, kontrasepsi oral, stres, dan lainnya. Skrining dilakukan pada kadar C4 yang rendah, sedangkan aktivitas inhibitor C1 yang rendah dapat mengkonfirmasi diagnosis.⁹

9. Penyakit dengan Kegagalan Sumsum Tulang

Diskerasosis kongenital

Diskerasosis kongenital (*Zinsser-Engman-Cole syndrome*) merupakan sindrom kegagalan sumsum tulang akibat defek pada telomer, yaitu susunan nukleotida yang melindungi kromosom dari pemendekan akibat replikasi DNA multipel. Mayoritas defek terjadi pada gen *DKC1* (*Dyskeratosis Congenital 1*) yang mengode protein diskerin. Tanpa diskerin, telomer akan memendek dan sel mengalami apoptosis. Gen *DKC1* diwariskan secara resesif terkait kromosom X. Awitan penyakit dapat timbul pada usia lima hingga tiga belas tahun. Penyakit tersebut memiliki gejala leukoplakia oral, distrofi kuku, hiperpigmentasi retikular, dan kegagalan sumsum tulang. Temuan lain pada kulit dapat berupa hiperhidrosis, akrosianosis, keratoderma, dan *wrinkled* pada tulang yang menonjol. Dapat terjadi gangguan perkembangan muskuloskeletal dan saraf sehingga pasien mengalami gangguan pertumbuhan (*short stature*) dan perkembangan. Biopsi kulit, mukosa, dan sumsum tulang, *flow fluorescence in situ hybridization (FISH)*, serta analisa genetik dapat membantu menegakkan diagnosis.²²

10. Phenocopies of PID

Phenocopies of PID merupakan kelompok khusus defisiensi imun yang disebabkan mutasi somatik atau autoantibodi terhadap beberapa sitokin. Kelompok penyakit ini sangat langka dan mayoritas baru dapat teridentifikasi beberapa dekade terakhir. Kelainan yang paling sering ditemukan adalah kandidiasis mukokutaneus kronik yang disebabkan autoantibodi terhadap IL-17 dan IL-22, bermanifestasi sebagai infeksi jamur di kulit, kuku, dan membran mukosa tanpa gangguan organ internal.¹⁶

ALGORITMA DIAGNOSTIK

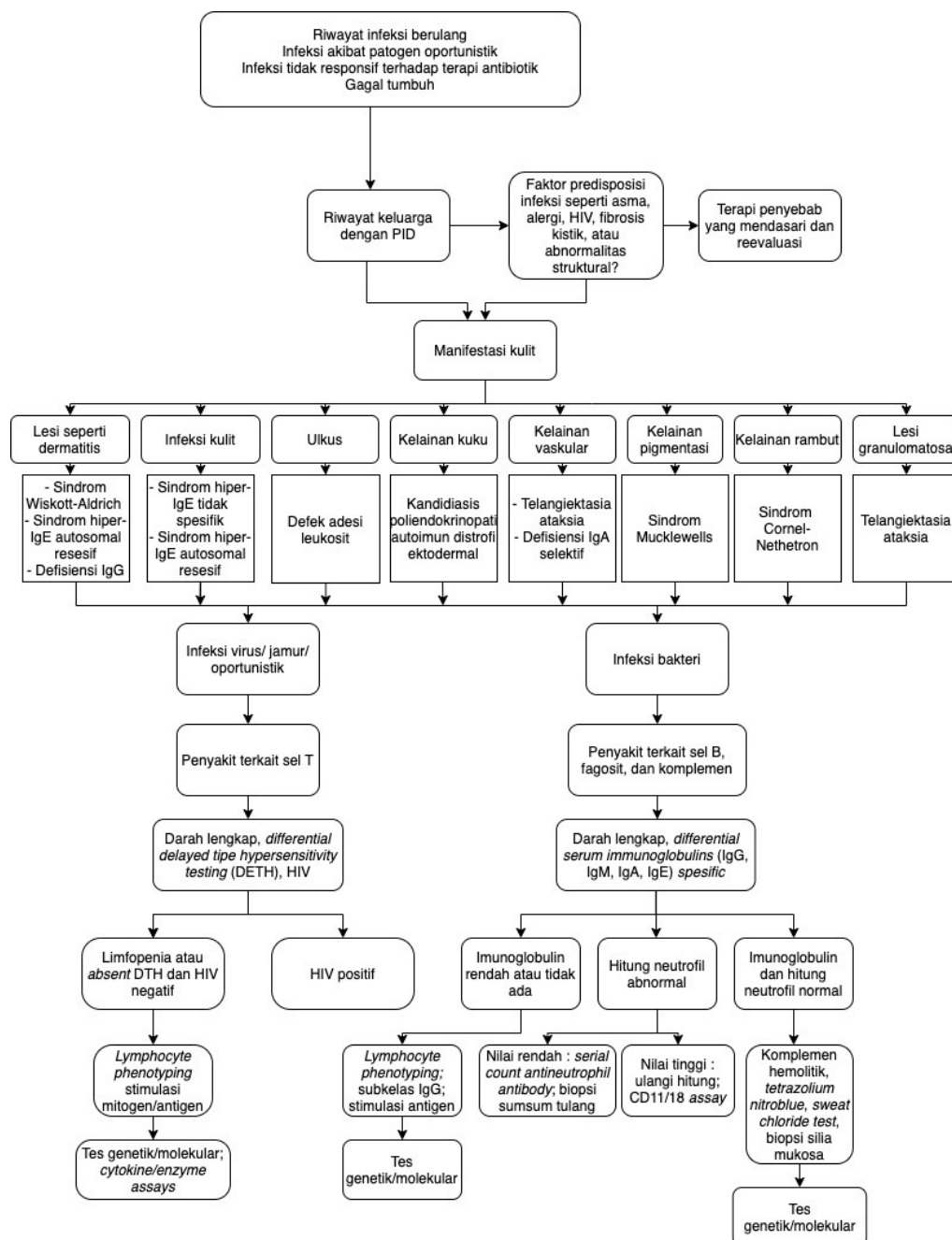
Untuk menegakkan diagnosis defisiensi imun primer, selain memahami manifestasi klinis yang mengarah ke kelainan imunodefisiensi primer, penting untuk mengetahui kondisi kulit spesifik yang timbul lebih awal

dan pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis. Algoritma untuk mendiagnosis kelainan IDP dapat dilihat pada **Gambar 1**.

KESIMPULAN

Meskipun tanda dan gejala IDP sangat bervariasi, 40% hingga 60% pasien mengalami manifestasi kulit. Manifestasi kulit tertentu saja tidak selalu mengarah pada kelainan IDP, namun gambaran kulit tertentu

dengan tanda klinis lain yang menunjukkan defisiensi imun harus meningkatkan kecurigaan. Kelainan tersebut meningkatkan risiko terhadap infeksi yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pengetahuan mengenai hubungan antara manifestasi kulit dan defek spesifik sistem imun dapat membantu deteksi lebih dini serta pemberian tata laksana lebih awal dan komprehensif untuk mencegah terjadinya komplikasi.



Gambar 1. Algoritma diagnostik kelainan imunodefisiensi primer pada bidang dermatologi. (Dikutip dan dimodifikasi dari kepustakaan no 2 dan 19)

DAFTAR PUSTAKA

1. Rezaei N, de Vries E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. Dalam: Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's Immune Deficiencies Inborn Errors of Immunity*. Edisi ke-2. Philadelphia:Academic Press;2020;h.3-20.
2. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy*. 2019;74(3):464–82.
3. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the lives of people with Primary Immunodeficiencies (PI) with early testing and diagnosis. *Front Immunol*. 2018;9:1–4.
4. Gudjonsson JE, Modlin RL. Cellular components of the cutaneous immune system. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill;2019.h.143-5.
5. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P, dkk. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10:586.
6. Fuleihan RL, Paller AS. Genetic immunodeficiency diseases. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York:McGraw Hill;2019.h.2394.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, dkk. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81.
8. Sharma D, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Approach to a child with primary immunodeficiency made simple. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):391–405.
9. Vincent SF, Casady M, Chacon A, Gaspari AA. Skin diseases in primary immunodeficiencies. Dalam: Colegio OR. *Skin Diseases in the Immunosuppressed*. Springer;2018.h.35–51.
10. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clin Immunol*. 2017;181:75–82.
11. Malik, Muhammad Ahmed Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2020 [diakses pada 15 Maret 2021]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539838/>
12. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):355–6.
13. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol*. 2019;97:368–79.
14. Gupta S, Gupta A. Selective IgM deficiency-An underestimated primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2017;8:1056.
15. Ajitkumar A, Yarrarapu S, Ramphul K. Chediak Higashi Syndrome. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2020 [diakses pada 15 Maret 2021]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507881/>
16. Okada S, Puel A, Casanova J-L, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunol* [Internet]. 2016;5:114.
17. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: Pathophysiology, presentation, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:555–62.
18. Abdulkarim A, Craig T. Hereditary Angioedema. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2020 [diakses pada 15 Maret 2021]. Tersedia pada: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/?report=classic
19. Sharma D, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Approach to a child with primary immunodeficiency made simple. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:391-405.
20. Abbas AK, Lichtman AH. Introduction to the immune system. Dalam: Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. Philadelphia:Elsevier;2016;h.4.
21. Zhang Q, Su HC. Hyperimmunoglobulin E syndromes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:653-8.
22. Garofola C, Nassereddin A, Gross GP. Dyskeratosis Congenital. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2020 [diakses pada 19 Maret 2021]. Tersedia pada: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507710/