



Hiperimunoglobulin E pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Yusra, Ricky Tjahjadi

*Departemen Patologi Klinik,
Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Abstrak

Pendahuluan: Sindrom hiperimunoglobulin E adalah sindrom imunodefisiensi langka yang melibatkan banyak sistem organ, antara lain sistem muskuloskeletal, jaringan ikat, serta sistem imun. Disregulasi imun pada sindrom hiperimunoglobulin E juga kerap disertai penyakit autoimun, seperti **systemic lupus erythematosus**. Patogenesis **systemic lupus erythematosus** yang dipahami akibat adanya autoantibodi subtipe IgG, ternyata juga diperantarai oleh adanya autoantibodi subtipe lain, termasuk autoantibodi IgE. Konsentrasi IgE yang tinggi, baik jenis nonspesifik maupun jenis autoreaktif, seperti pada keadaan hiperimunoglobulin E, memiliki peran potensial dalam proses patogenesis hingga ke progresivitas penyakit autoimun seperti lupus. Kasus ini memaparkan terduga penyandang sindrom hiperimunoglobulin E awitan dewasa yang kemudian didiagnosis **systemic lupus erythematosus** pada pemeriksaan lanjutan.

Kata kunci: IgE; sindrom hiperimunoglobulin E; SLE.

Hyperimmunoglobulin E with Systemic Lupus Erythematosus

Yusra, Ricky Tjahjadi

Clinical Pathology Department, Cipto Mangunkusumo National Hospital

Abstract

Introduction: Hyperimmunoglobulin E syndrome is a rare multisystem syndrome which affects musculoskeletal system, connective tissue, and immune system. Immune dysregulation in hyperimmunoglobulin E syndrome often accompanied with autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus. While the role of IgG autoantibody is well known in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, other subtypes of autoantibodies, IgE in particular, are now known to be involved in autoimmune process. We describe a case of adult onset hyperimmunoglobulin E syndrome whom then diagnosed as systemic lupus erythematosus on follow-up.

Keywords: IgE; hyperimmunoglobulin E syndrome; SLE.

Pendahuluan

Sindrom hiperimmunoglobulin E (*hyperimmunoglobulin E syndromes* atau HIES) adalah sindrom yang sebagian besar terjadi sporadik, meskipun dapat diturunkan secara autosomal dominan dan resesif. Sindrom ini ditandai oleh triad klasik, antara lain tingginya kadar IgE serum lebih dari 10 kali normal (> 2.000 IU/mL, setara dengan 4.800 ng/mL), abses stafilokokus rekuren, dan pneumonia rekuren dengan pneumatokel.¹ Prevalensi kejadian HIES cukup langka, sekitar 1:100.000 dengan persebaran merata antara laki-laki dan perempuan.^{2,3}

Penderita HIES mengalami sejumlah manifestasi lain di luar triad klasik, tergantung dari jenis kelainan genetiknya. Pada jenis autosom dominan, dapat ditemukan dermatitis berulang, infeksi telinga dan sinus, abses kulit tanpa inflamasi, gigi primer terlambat tanggal, infeksi mukosa dan kuku oleh *Candida*, skoliosis serta osteoporosis. Sedangkan pada jenis autosom resesif, dapat ditemukan pneumonia berulang tanpa pneumatokel, rentan infeksi *Mycobacteria* dan *Salmonella*, herpes simpleks, *Varicella zoster*, dan gejala sistem saraf pusat seperti hemiplegia dan perdarahan otak.^{2,3} Gejala-gejala tersebut tidak berkorelasi dengan konsentrasi IgE, karena dijumpai beragam konsentrasi IgE pada penderita HIES, mulai dari ratusan hingga puluhan ribu IU/mL.¹ Salah satu peristiwa menarik adalah disregulasi imun yang terjadi bersama dominasi imunoglobulin sub tipe IgE. Eosinofilia, penurunan reseptor komplemen C3b di neutrofil, berkurangnya produksi dan sekresi interferon

gamma (IFN- α), gangguan kemotaksis neutrofil, adalah beberapa keadaan umum pada HIES. Disregulasi imun juga menyebabkan terjadinya penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), *idiopathic thrombocytopenia purpura* (ITP), sindrom nefrotik, anemia hemolitik, glomerulonefritis membranoproliferatif, dan dermatomyositis, terutama pada HIES jenis autosomal resesif.⁴

Menariknya, SLE sebagai suatu keadaan autoimun juga menunjukkan peningkatan kadar IgE akibat meningkatnya respon imun Th2. IgE yang ditemukan pada penyandang SLE bisa merupakan IgE nonspesifik maupun jenis autoantibodi. Peningkatan IgE nonspesifik berhubungan dengan aktivitas SLE dan komplikasinya, seperti nefritis lupus. Tingginya kadar anti-dsDNA (median 777 IU/mL) dan kadar IgE serum 152 – 609 IU/mL (median 394 IU/mL) pada penderita SLE berkorelasi dengan proteinuria persisten, hematuria, dan silinder seluler pada urinalisis. Adanya autoantibodi IgE dibuktikan dengan penemuan IgE sebagai bagian dari deposit kompleks imun di spesimen biopsi ginjal.⁵ Hingga saat ini, diketahui bahwa antibodi IgE autoreaktif pada pasien SLE merespon setidaknya 7 autoantigen, dan umumnya IgE reaktif terhadap lebih dari satu autoantigen.⁶ Sebagian target IgE autoreaktif bukan merupakan target autoantibodi IgG, antara lain APEX *nuclease I*, *N-methylpurine DNA glycosylase*, dan CAP-Gly *domain-containing linker protein family member 4*, sehingga diduga produksi autoantibodi IgE dan IgG memiliki

mekanisme berbeda.^{6,7} Keberadaan autoantibodi IgE dapat ditentukan dengan pemeriksaan ANA fluoresens khusus, dengan hasil reaktif umumnya menunjukkan pola *fine-speckled* di inti substrat sel Hep-2. ANA IgE lebih sering ditemukan pada pasien dengan titer IgG ANA lebih dari 1/160.^{5,8}

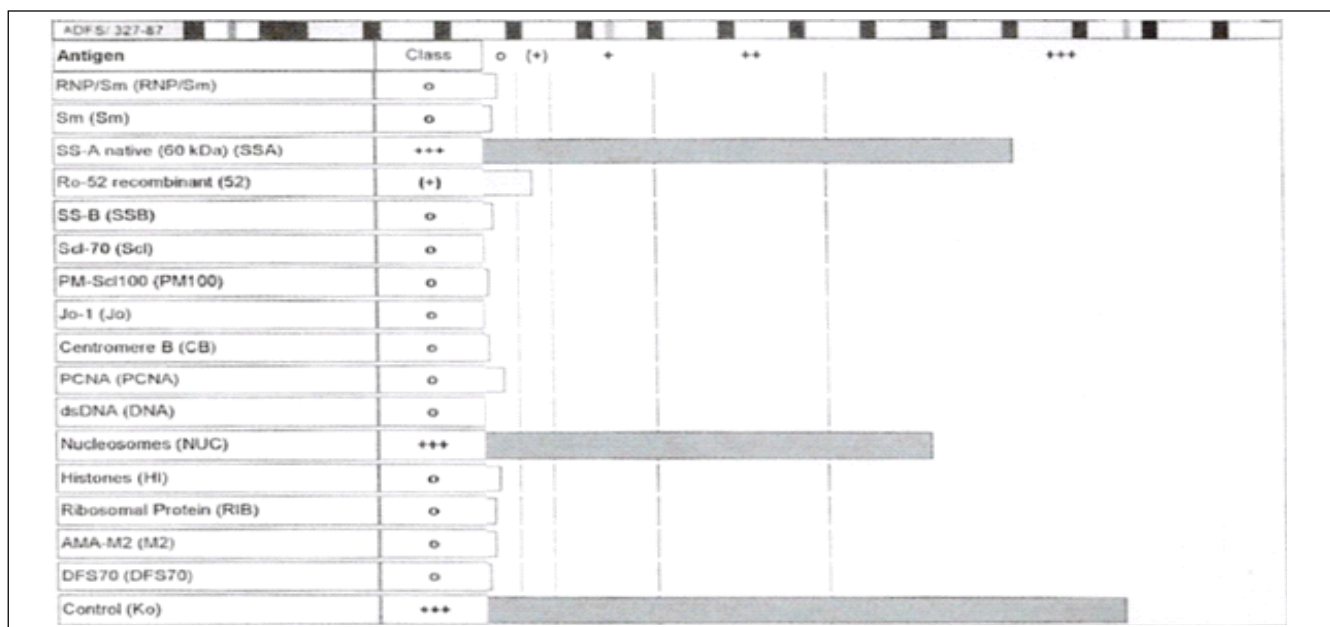
Salah satu mekanisme patogenesis SLE adalah aktivasi sel dendritik plasmasitoid oleh kompleks imun IgG-dsDNA. Kompleks imun ditangkap dan diinternalisasi melalui mekanisme FcγRIIA, asam nukleat kemudian dipindahkan ke kompartemen endosom untuk mengaktifasi TLR7/9, menyebabkan aktivasi NFκB dan IRF7, hingga menghasilkan sitokin proinflamasi dan IFN-α. IFN-α dan sel dendritik plasmasitoid kemudian mendukung aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma untuk menghasilkan autoantibodi. IFN-α penting bagi pertahanan tubuh dari virus, tetapi pada pasien SLE, IFN-α berperan dalam hilangnya toleransi imun dan terjadinya inflamasi steril. Proses yang awalnya dianggap hanya terjadi pada IgG, ternyata terbukti juga terjadi pada kompleks imun IgE dengan asam nukleat melalui FcεRI dan menghasilkan IFN-α sebanding dengan aktivasi sel plasmasitoid dendritik melalui FcγRIIA.^{8,9} Laporan kasus ini akan membahas koinsidensi SLE pada pasien yang didiagnosis menderita sindrom hiperimmunoglobulin E.

Laporan Kasus

Pada tanggal 3 Juli 2018, Ny. M, perempuan usia 38 tahun memeriksakan diri ke poli alergi-immunologi RSCM Kencana dengan keluhan rasa panas di dada,

nyeri, memberat dengan aktivitas, membaik dengan istirahat sejak 1 tahun sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh mudah lelah dalam beraktivitas. Pasien sudah pernah melakukan pemeriksaan angiografi dan echocardiography dengan hasil normal. Pasien memiliki riwayat pemeriksaan IgE dengan kadar sekitar 2500 ng/mL, sehingga didiagnosis sindrom hiper-IgE dan diterapi dengan myfortic (*mycophenolic acid*) dan aspilet. Sesudah pengobatan 3 bulan, kadar IgE berkurang hingga mencapai kadar terendah 1500 ng/mL, meskipun keluhan sesak dan lelah cenderung menetap.

Pasien disarankan melakukan pemeriksaan hematologi, urinalisa, kimia darah, dan serologi imunologi. Pada pemeriksaan darah perifer, ditemukan Hb 11.4 g/dL (12.0 – 14.0) dengan indeks eritrosit normal, trombosit 461.000/μL (150 – 400), sedangkan jumlah dan hitung jenis leukosit normal. Urin tampak kuning jernih, sedimen eritrosit sedikit meningkat yaitu 2-3 / LPB (0 – 2), leukosit 3-4 / LPB (0 – 5), tidak ditemukan kristal, silinder, maupun bakteri. Kimia urin normal kecuali ditemukan darah 1+. Kimia darah menunjukkan peningkatan enzim transaminase liver, yaitu SGOT 43 U/L (5 – 34), SGPT 119 U/L (0 – 55), ureum dan kreatinin normal, serta profil lipid masih dalam rentang normal. Pemeriksaan seroimunologi menunjukkan peningkatan IgE total dengan kadar 1.472 ng/mL (<240), komplemen normal dengan C3 115 mg/dL (90 – 180) dan C4 27,8 mg/dL (10 – 40). ANA positif dengan titer 1/1000, pola homogen, sehingga kemungkinan ada antibodi terhadap dsDNA, nukleosom, dan histon, dengan relevansi klinis yang



Gambar 1. Hasil Profil ANA Pasien

mungkin antara lain SLE, *drug-induced lupus*, dan *juvenile idiopathic arthritis*. Hasil anti ds-DNA juga menunjang ANA dengan kadar 297,3 IU/mL (0–100).

Dua hari kemudian pasien disarankan melanjutkan pemeriksaan profil ANA dengan hasil sebagai berikut:

Berdasarkan hasil hematologi, pasien menunjukkan hasil sesuai anemia normositik normokrom dan trombositosis. Urinalisis menunjukkan hematuria mikroskopik. Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan peningkatan enzim transaminase liver. Profil alergi imunologi menunjukkan peningkatan kadar IgE dengan ANA menunjukkan pola homogen titer 1/1000 disertai peningkatan anti ds-DNA, dan dikonfirmasi adanya profil ANA positif kuat terhadap antigen SS-A dan nukleosom, serta positif lemah terhadap Ro-52. Disimpulkan bahwa hasil pemeriksaan laboratorium menunjang diagnosis SLE, dengan kecurigaan keterlibatan liver atau adanya hepatitis autoimun. Peningkatan kadar IgE dapat disebabkan oleh sindrom hiperimmunoglobulin E atau akibat SLE sebagai penyakit yang mendasari. Sebagai pemeriksaan lanjutan, pasien disarankan melakukan pemeriksaan penanda hepatitis antara lain HBsAg dan anti-HCV, penanda imunologi seperti kadar IgG, IgA, dan IgM, gambaran darah tepi, USG abdomen, pemeriksaan genetik, serta pemeriksaan ANA spesifik IgE.

Diskusi

HIES adalah kelainan genetik yang dapat terjadi secara sporadik maupun diturunkan. Manifestasi HIES umumnya dapat diamati sejak usia muda atau tertunda hingga awal masa remaja. Pemeriksaan IgE serum dapat digunakan untuk mengarahkan diagnosis, meskipun pada tahap lanjut dapat dijumpai kadar IgE normal. Peningkatan kadar IgE pada pasien yang mencapai 1472 ng/mL dapat dicurigai sebagai manifestasi HIES, meskipun dapat dipikirkan penyebab lain hiper-IgE, seperti keadaan imunodefisiensi primer lain, infeksi, inflamasi, alergi, atau SLE karena pada pasien juga dijumpai ANA positif dan peningkatan anti ds-DNA.¹⁰

Beberapa referensi menunjukkan adanya kemungkinan peranan IgE dalam proses autoimunitas. SLE sebagai kondisi autoimun memiliki karakteristik dengan produksi autoantibodi isotype IgG, IgA, IgM, dan IgE. Autoantibodi IgE prevalen pada pasien dengan titer ANA IgG lebih dari 1/160, sesuai dengan pasien yang memiliki hasil titer ANA 1/1000. Jenis autoantibodi IgE terhadap ds-DNA adalah jenis ANA IgE yang paling banyak ditemui dan berhubungan signifikan dengan aktivitas penyakit. Diagnosis SLE ditunjang dengan adanya pola homogen dengan titer ANA IgG 1/1000, anti ds-DNA 297,3 IU/mL dan

peningkatan IgE yang mungkin didominasi oleh IgE autoreaktif, meskipun kadar C3 dan C4 masih dalam batas normal.^{5,8}

Pada pemeriksaan hematologi, didapatkan kesan anemia normositik normokrom dan trombositosis. Anemia dapat disebabkan oleh keadaan inflamasi atau penyakit kronik, baik pada keadaan HIES maupun SLE. Trombositosis dapat terjadi sebagai reaksi proses inflamasi atau akibat kondisi penyakit sendiri. Salah satu mekanisme trombositosis pada SLE yang dapat dipertimbangkan adalah hiposplenisme, dengan atau tanpa berkurangnya ukuran limpa. Proses hiposplenisme dapat didukung dengan adanya leukositosis, ditemukannya *Howell-Jolly bodies*, *bite cell*, dan *acanthocyte* pada gambaran darah tepi. Hiposplenisme pada SLE dapat ditegakkan jika trombositosis tetap persisten meskipun sudah dalam terapi immunosupresi.¹¹ Keadaan hiposplenisme pada pasien belum dapat disingkirkan, sehingga dapat disarankan pemeriksaan gambaran darah tepi dan pencitraan.

Hasil urinalisis menunjukkan adanya hematuria mikroskopik. Beberapa referensi menghubungkan kejadian nefritis lupus sebagai komplikasi yang umum terjadi pada SLE aktif dengan peningkatan konsentrasi IgE serum, sekitar 70% penderita nefritis lupus terdeteksi memiliki IgE anti-dsDNA.⁶ Peningkatan minimal jumlah eritrosit dan adanya hasil positif satu pada pemeriksaan carik celup masih mungkin disebabkan oleh penyebab lain hematuria selain glomerulonefritis atau kontaminasi, terutama karena masih belum ditemukan protein dalam jumlah signifikan yang dapat menimbulkan hasil positif pada uji carik celup. Dapat disarankan pemeriksaan protein kuantitatif urin atau mikroalbuminuria terhadap sewaktu untuk konfirmasi proteinuria sebagai penanda kerusakan ginjal. Konfirmasi adanya isotip IgE autoreaktif harus dipastikan dengan pemeriksaan ANA spesifik IgE.

Pemeriksaan kimia darah menunjukkan peningkatan enzim transaminase, dengan SGPT meningkat hampir dua kali batas atas nilai normal dan sedikit peningkatan SGOT. Pasien dengan SLE memiliki kemungkinan hingga 50% menunjukkan kelainan parameter fungsi liver dalam perjalanan penyakitnya. Peningkatan enzim biasanya terjadi akibat obat-obatan hepatotoksik atau adanya riwayat hepatitis viral, tetapi perlu dipikirkan proses autoimun yang berlangsung terpisah dari SLE, yaitu hepatitis autoimun, atau sebatas hepatitis pada SLE. Proses hepatitis pada SLE paling sering terjadi akibat infiltrasi limfosit di sekitar sirkulasi portal, dan dapat dibedakan dari hepatitis autoimun lewat terdeteksinya antibodi anti-ribosomal P. Antibodi anti-ribosomal P positif pada 44% kasus hepatitis lupus tetapi tidak ditemukan pada hepatitis

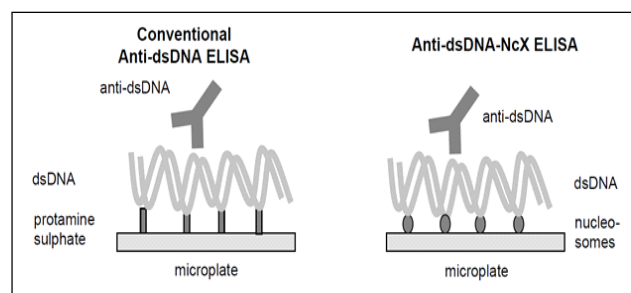
autoimun.¹² Untuk menyingkirkan hepatitis autoimun, dapat dilakukan penghitungan nilai dari sistem skoring *International Autoimmune Hepatitis Group* dengan menambahkan pemeriksaan alkali fosfatase, IgG, penanda hepatitis virus, dan menyingkirkan kemungkinan hepatitis lain melalui anamnesis, seperti riwayat obat-obatan hepatotoksik, alkohol, dan adanya kelainan imun pada saluran cerna atau tiroid.¹³

Berdasarkan anamnesis, pasien mengeluhkan rasa panas dan nyeri di dada yang memberat dengan aktivitas serta membaik dengan istirahat, menyerupai gejala angina. Kelainan struktural vaskular merupakan salah satu manifestasi HIES, meskipun prevalensinya tidak diketahui pasti. Kelainan yang bisa dijumpai berupa tortuositas, dilatasi pembuluh darah, dan aneurisma fokal. Kelainan ini berhubungan dengan peningkatan tekanan darah kronik, kelainan relaksasi ventrikel kiri, dan mungkin iskemia koroner.^{14,15} Tetapi manifestasi serupa juga dapat disebabkan oleh salah satu manifestasi pembuluh darah pada SLE, yaitu vaskulitis.¹⁶ Pasien sudah pernah menjalani pemeriksaan *echocardiography* dan angiografi, sehingga tortuositas dapat disingkirkan.

Pasien diterapi dengan obat-obatan immunosupresif seperti *mycophenolic acid*, yang kemudian diganti dengan azathioprine, serta terapi kortikosteroid dan aspilet untuk mencegah rekurensi kejadian vaskuler. Pada penggunaan *mycophenolic acid*, hingga lebih dari 20% pasien mengeluhkan reaksi kardiovaskular dengan hipertensi, edema, nyeri dada, atau takikardia.¹⁵ Konsumsi *mycophenolic acid* sebagai penyebab gejala menyerupai angina dapat disingkirkan karena gejala sudah dirasakan sejak sebelum memulai terapi.

Pemeriksaan lab menunjukkan pola ANA homogen dengan titer 1/1000 disertai peningkatan kadar anti-dsDNA hingga 297,3 IU/mL, sehingga menunjang diagnosis SLE. Autoantibodi jenis IgG adalah isotype yang paling umum ditemui pada pasien SLE, sehingga sesuai dengan metode pemeriksaan anti-dsDNA-NcX ELISA yang digunakan di laboratorium imunologi Departemen Patologi Klinik, meskipun dapat dideteksi juga autoantibodi isotype IgA dan IgM. Konfirmasi reaktivitas autoantibodi menggunakan pemeriksaan ANA profile 3 plus DFS70 (IgG) menunjukkan autoantibodi reaktif kuat terhadap antigen SS-A native dan nukleosom, serta reaktif lemah terhadap rekombinan Ro-52. Hasil profil ANA tidak reaktif pada antigen dsDNA yang diharapkan ternyata tidak ditemui, sehingga dapat disimpulkan anti-dsDNA ELISA yang menunjukkan hasil reaktif adalah reaksi antara autoantibodi selain isotype IgE yang bereaksi dengan kompleks antigen nukleosom (NcX) – dsDNA di fase solid, dan kedua hasil menunjang

diagnosis SLE (Gambar 2). Secara *in vivo*, terbukti bahwa antigen target utama dari autoantibodi bukan DNA saja, tetapi DNA yang membentuk kompleks dengan nukleosom, sehingga diharapkan pemeriksaan ELISA dsDNA-NcX memberikan hasil yang lebih menggambarkan keadaan sebenarnya.^{17,18}



Gambar 2. Perbedaan Pemeriksaan Anti-dsDNA-NcX ELISA dengan Anti-dsDNA Konvensional¹⁸

Semua pemeriksaan yang sudah dilakukan pasien belum dapat memastikan penyebab meningkatnya kadar IgE. HIES dapat ditegakkan dengan pemeriksaan genetik, sedangkan adanya autoantibodi isotype IgE dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan ANA yang spesifik terhadap IgE, sehingga kedua pemeriksaan ini dapat disarankan.

Kesimpulan

Pasien seorang perempuan berusia 38 tahun dengan keterangan klinis hiper IgE didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium anemia normositik normokrom, trombositosis, peningkatan enzim transaminase, ANA positif dengan pola homogen titer 1/1000 dan profil autoantibodi positif kuat terhadap SS-A dan nukleosom, serta positif lemah terhadap Ro-52, peningkatan titer anti ds-DNA (kompleks ds-DNA dan nukleosom), peningkatan IgE, dan hematuria mikroskopik. Diagnosis SLE didasari pada pemeriksaan ANA, profil ANA, dan peningkatan anti ds-DNA. Diagnosis sindrom hiper-IgE belum dapat ditegakkan karena tidak adanya gejala klinis khas, baik menurut HIES autosom dominan maupun resesif, sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan berupa pemeriksaan genetik.

Daftar Pustaka

1. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, Jahanbani-Ardakani H, Abtahi SH. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci.* 2017;22:53.
2. Murphy K, Weaver C. Failures of host defense mechanisms. *Janeway's immunobiology.* 9 ed. New York: Garland Science; 2017. p. 533-600.
3. Primary Immunodeficiency UK. Hyperimmunoglobulin E syndromes. UK; 2015.

4. Yavuz H, Chee R. A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2010 Mar;159(3):238-44.
5. Atta AM, Sousa CP, Carvalho EM, Sousa-Atta MLN. Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Bio Res*. 2004;37(10):1497-501.
6. Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1651-61.
7. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:689.
8. Augusto JF, Truchetet ME, Charles N, Blanco P, Richez C. IgE in lupus pathogenesis: Friends or foes? *Autoimmun Rev*. 2018 Apr;17(4):361-5.
9. Bayry J. Lupus pathogenesis: role of IgE autoantibodies. *Cell Res*. 2016 Mar;26(3):271-2.
10. Stokes J, Casale TB. The biology of IgE [Internet] [Place unknown]. Uptodate; 2018 [updated Jun 7, 2018; cited 2018 Sept 8, 2018]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-biology-of-ige?source=history_widget#H13745029.
11. Abid N. Thrombocytosis in a patient with systemic lupus. *J Pak Med Assoc*. 2013 October;63(10):1305-6.
12. Kaw R, Gota C, Bennett A, Barnes D, Calabrese L. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006 Apr;51(4):813-8.
13. Adiga A, Nugent K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis). *Am J Med Sci*. 2017 Apr;353(4):329-35.
14. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2011;6(8):e24232.
15. Kumanovics A, LaPine TR. Autosomal dominant hyperimmunoglobulin E syndrome [Internet] [Place unknown]. Uptodate; 2018 [updated Jul 6, 2018; cited Sept 8, 2018]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-hyperimmunoglobulin-e-syndrome?search=hyperimmunoglobulin%20e&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=default&display_rank=1#H3.
16. Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults [Internet] [Place unknown]. Uptodate; 2018 [updated Jan 8, 2018; cited Sept 10, 2018]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=systemic%20lupus%20erythematosus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H914472797.
17. Euroimmun. Euroline ANA profile 3 plus DFS70 (IgG) test instruction. 2016. p. 1-15.
18. Euroimmun. Anti-dsDNA-NcX ELISA (IgG) test instruction. 2013. p. 1-11.

