
Prolonged Fever: Infection, Autoimmune, or Else?

Immunology Point of View

Dina Muktiarti

Tujuan:

1. Mengetahui etiologi *prolonged fever* akibat penyakit imunologi
2. Mengetahui pendekatan diagnosis *prolonged fever* terkait penyakit imunologi

Ilustrasi kasus

Seorang anak perempuan, 4 tahun, datang dengan keluhan demam sejak 1 bulan yang lalu. Demam disertai dengan ruam dan disertai dengan nyeri sendi namun sendi tidak bengkak. Hasil laboratorium menunjukkan tanda inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya leukosit, trombosit, C reactive protein (CRP), dan feritin. Pada penelusuran selanjutnya kemungkinan infeksi dan keganasan sudah disingkirkan dan didapatkan antibodi SARS-CoV2 positif. Pasien didiagnosis sebagai kondisi *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) dan mendapatkan tata laksana sesuai dengan MIS-C. Namun, demam dan ruam berulang kembali saat steroid dihentikan. Pasien dievaluasi kembali untuk diagnosis banding lain yaitu artritis idiopatik juvenil sistemik.

Fever of unknown origin: sudut pandang imunologi

Fever of unknown origin (FUO) dapat disebabkan oleh lebih dari 200 etiologi yang berbeda. Etiologinya dapat dibagi menjadi 4 kategori besar yaitu infeksi, penyakit autoinflamasi atau autoimun, keganasan, dan lain-lain. Insidens tiap jenis etiologi bervariasi di berbagai belahan dunia. Infeksi memiliki insidens 3-4 kali lebih tinggi sebagai penyebab FUO di Asia dibandingkan dengan Eropa.¹ Suatu meta-analisis mendapatkan bahwa penyebab FUO terbanyak di Asia Tenggara adalah infeksi (49%), sedangkan penyakit inflamasi merupakan

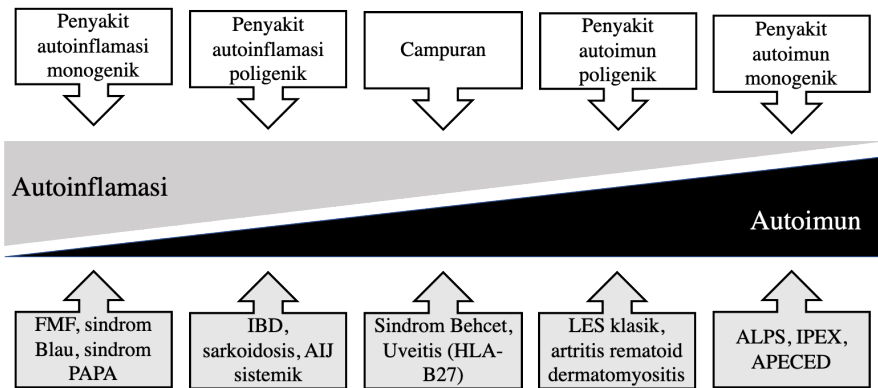
penyebab FUO terbanyak di area Pasifik Barat (34%), dan keganasan di area Mediterania (24%).²

Langkah pertama yang harus dilakukan pada saat menghadapi pasien dengan demam berkepanjangan adalah memastikan bahwa demam tersebut benar-benar terjadi dan bila memungkinkan adanya dokumentasi demam melalui catatan suhu harian. Hal ini akan memperlihatkan frekuensi, keparahan, dan pola demam yang terjadi. Pola demam dapat menjadi petunjuk yang sangat penting dalam mengarahkan diagnosis. Anamnesis harus dilakukan secara mendalam, risiko berbagai penyakit infeksi harus ditelusuri. Pemeriksaan fisis yang detil juga sangat diperlukan termasuk evaluasi grafik pertumbuhan. Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis di layanan kesehatan sebelumnya juga didata dengan lengkap bila memungkinkan. *Red flags* pada anamnesis antara lain adalah penurunan berat badan, anoreksia, gejala fokal, dan demam tinggi yang persisten. Sementara *red flags* pada pemeriksaan fisis adalah organomegali, ruam, *clubbing fingers*, limfadenopati, nyeri tulang, atau kelainan lokal lainnya. Pemeriksaan penunjang awal dapat meliputi darah perifer lengkap, panel metabolik, laju endap darah (LED), C reactive protein (CRP), urinalisis, kultur darah dan urin, serta foto X-ray dada. Pemilihan pemeriksaan lanjutan akan dilakukan berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang awal.^{1,3}

Apabila infeksi menjadi penyebab FUO, maka perlu dievaluasi lebih lanjut apakah infeksi yang terjadi termasuk infeksi yang berat, persisten, tidak biasa, atau berulang. Bila kondisi ini terjadi maka pasien harus dievaluasi lebih lanjut untuk imunodefisiensi primer maupun sekunder (seperti HIV).^{1,3,4} Setelah menyingkirkan infeksi dan keganasan sebagai penyebab FUO pada anak, langkah selanjutnya adalah melakukan evaluasi terhadap kemungkinan autoimun atau autoinflamasi sebagai penyebab FUO.³

Penyakit autoimun adalah penyakit yang diakibatkan oleh kegagalan sistem imun karena hilangnya toleransi imun terhadap jaringan diri sendiri (*self-tissue*) yang ditandai dengan adanya autoreaktivitas sel T dan B. Kondisi ini diikuti dengan produksi autoantibodi dan kerusakan berbagai organ akibat disregulasi respons imun adaptif. Sedangkan penyakit autoinflamasi adalah sekelompok penyakit yang disebabkan oleh inflamasi hebat tanpa adanya autoreaktivitas sel T dan B dan tidak didapatkan adanya autoantibodi. Penyakit autoinflamasi melibatkan sistem imun *innate* seperti makrofag dan neutrofil dan menyebabkan kerusakan jaringan. Spektrum penyakit autoinflamasi dan autoimun dapat dilihat pada Gambar 1.⁵⁻⁷

Lupus eritematosus sistemik (LES) klasik adalah penyakit autoimun yang tipikal dengan karakteristik adanya autoantibodi, autoreaktivitas sel T dan B. Akibat disregulasi imun, pasien dengan LES akan mengalami inflamasi sistemik



Gambar 1. Spektrum penyakit autoinflamasi dan autoimun dan contoh penyakit tiap kelompok. Keterangan: FMF: *familial Mediterranean fever*, PAPA: *pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome*; IBD: *inflammatory bowel disease*; AIJ: *arthritis idiopatik juvenil*; LES: *lupus eritematosus sistemik*; ALPS: *autoimmune lympho-proliferative syndrome*; IPEX: *immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked syndrome*; APECED: *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*

dengan berbagai kerusakan organ. Walaupun demikian dengan perkembangan waktu didapatkan bahwa LES mempunyai spektrum tersendiri mulai dari autoinflamasi monogenik (interferonopati tipe 1, defisiensi komplemen), autoimun poligenik (bentuk klasik LES), dan autoimun monogenik (ALPS).^{6,7}

Arthritis idiopatik juvenil sistemik (AIJ/AIJs) dikelompokkan dalam kelompok AIJ, namun AIJs mempunyai patofisiologi yang berbeda. Arthritis idiopatik juvenil poliartikular atau oligoartikular mirip dengan artritis rematoid yang masuk dalam kelompok penyakit autoimun. Sedangkan AIJs merupakan penyakit autoinflamasi. Intensitas penyakit autoinflamasi dapat bervariasi mulai dari ringan sampai bentuk fatal dan meningkatnya angka mortalitas. Pasien dapat datang dengan syok dengan tanda-tanda inflamasi dan mirip dengan kondisi sepsis. Kondisi ini adalah sindrom aktivasi makrofag (SAM). Kondisi SAM dan sepsis berat dapat mirip dalam hal klinis, laboratorium seperti meningkatnya kadar feritin, sitopenia, kenaikan enzim hati, gangguan koagulasi dan hemofagositosis jaringan. Sedangkan penyakit autoimun cenderung akan menyerang satu sistem organ yang dominan dan tidak ada gambaran gejala konstitusional yang berat.^{6,7}

Saat fase akut AIJ ditandai dengan tanda klinis inflamasi seperti demam, ruam kulit, limfadenopati, dan/atau serositis. Pada saat ini tidak ditemukannya autoreaktivitas sel T dan autoantibodi. Arthritis seringkali tidak ditemukan pada fase akut inflamasi dan timbul kemudian pada perjalanan penyakit AIJ. Hanya sekitar sepertiga AIJs memenuhi kriteria diagnosis *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) yaitu dengan kriteria mayor yang harus

dipenuhi keduanya (demam kuotidian dalam 3 hari berturut-turut selama 2 pekan dan artritis) dan salah satu kriteria minor (ruam, limfadenopati, hepatomegali dan/atau splenomegali, serositis). Sekitar sepertiga pasien tidak memenuhi kriteria demam dan sepertiga lainnya tidak mengalami artritis akibat tata laksana agresif.^{6,7}

Pada masa pandemi SARS CoV-2, kondisi *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) mulai dikenal. Kondisi MIS-C mirip dengan dua sindrom inflamasi lain yaitu penyakit Kawasaki dan AIJ. Demam dan beberapa manifestasi klinis MIS-C mirip dengan penyakit Kawasaki, sementara badai sitokin pasien MIS-C mirip dengan sindrom aktivasi makrofag (SAM) pada AIJ. Sebelum masa pandemi, kasus-kasus AIJs memiliki kesamaan klinis dengan penyakit Kawasaki terutama penyakit Kawasaki inkomplit yaitu gejala demam, ruam, dan artritis.^{8,9}

Ketiga penyakit ini didiagnosis berdasarkan kriteria klasifikasi masing-masing penyakit yang saling tumpang tindih sehingga dapat menimbulkan kesulitan diagnosis. Sekitar 1% pasien yang ditangani sebagai penyakit Kawasaki ternyata adalah kasus AIJs. Demam, artritis, ruam peningkatan lekosit dan trombosit, anemia, hipoalbuminemia, efusi perikardium dapat ditemukan pada ketiga penyakit ini. Kondisi hiperinflamasi mendominasi patofisiologi ketiga kondisi ini sehingga memiliki karakteristik penyakit yang mirip yang ditandai dengan demam, hasil laboratorium yang mengarah ke inflamasi, dan keterlibatan berbagai organ.⁹ Suatu penelitian menemukan bahwa 21% pasien MIS-C memenuhi kriteria untuk SAM terkait AIJs dan 48% kasus MIS-C memenuhi kriteria penyakit Kawasaki inkomplit.¹⁰

Suatu penelitian di Turki membandingkan manifestasi klinis dan gambaran laboratorium ketiga penyakit ini. Median usia pasien dengan MIS-C (8,2 tahun) lebih tinggi dibandingkan dengan penyakit Kawasaki (3 tahun) dan lebih rendah dibandingkan dengan AIJs-SAM (12 tahun). Keterlibatan jantung (50,6%), gastrointestinal (72,7%), mialgia (39,6%), dan neurologi (22,1%) lebih tinggi pada pasien dengan MIS-C dibandingkan dengan 2 penyakit lainnya. Pasien MIS-C mempunyai kadar limfosit dan trombosit yang lebih rendah dibandingkan dengan penyakit Kawasaki. Pasien dengan AIJs-SAM mempunyai kadar feritin yang jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan MIS-C dan penyakit Kawasaki.⁸ Aneurisma coroner adalah komplikasi dari penyakit Kawasaki dan jarang terjadi pada MIS-C. Namun dilatasi arteri coroner juga dapat terjadi pada kasus AIJs, sehingga kondisi ini tidak dapat membedakan AIJs dan penyakit Kawasaki.⁹

Penelitian lain juga memperlihatkan bahwa pasien dengan SAM memiliki kadar ferritin yang lebih tinggi dan kadar hemoglobin, fibrinogen, serta CRP yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan MIS-C.¹¹ Penelitian di

Kolombia menemukan bahwa pasien FUO yang dievaluasi untuk penyakit reumatologi, kadar feritin total lebih dari 5 kali nilai normal berguna untuk skrining diagnosis AIJs dengan sensitivitas 91% dan spesifisitas 48%.¹² Beberapa penelitian berusaha mencari marker inflamasi lain yang dapat membedakan berbagai penyakit autoinflamasi. Dua penelitian mendapatkan bahwa kadar IL-18 lebih tinggi pada AIJs-SAM, sedangkan kadar IL-6 sama untuk AIJs, penyakit Kawasaki, dan MIS-C.^{13,14}

Simpulan

Evaluasi FUO pada anak harus dilakukan secara menyeluruh dan komprehensif. Setelah menyingkirkan kemungkinan infeksi dan keganasan sebagai penyebab tersering FUO pada anak, maka dokter harus melakukan evaluasi terhadap kemungkinan penyakit autoimun dan autoinflamasi.

Pada masa sesudah pandemi SARV-CoV2, penegakan diagnosis AIJs dengan atau tanpa SAM, MIS-C dan penyakit Kawasaki seringkali sulit dilakukan karena ketiganya memiliki gejala klinis dan gambaran laboratorium yang serupa. Kadar feritin yang sangat meningkat adalah salah satu penanda kejadian AIJs. Apabila suatu kasus dengan kondisi hiperinflamasi dan terjadi kegagalan terhadap terapi steroid dan/atau imunoglobulin yang ditandai dengan demam yang masih berkepanjangan atau demam yang berulang kembali, maka dokter harus melakukan evaluasi diagnosis ulang ke arah AIJs.

Daftar pustaka

1. Ryan K. Fever of unknown origin. *Med Clin N Am*. 2024; 108: 79–92
2. Wright WF, Betz JE, Auwaerter PG. Prospective studies comparing structured vs nonstructured diagnostic protocol evaluations among patients with fever of unknown origin. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5:e2215000.
3. Attard L, Tadolini M, De Rose DU, Cattalini M. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:10-24.
4. Thallhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppanen MRJ, Fischer A, dkk. Initial presenting manifestations in 16.486 patients with inborn errors of immunity includes infections and noninfections manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:1332-41.
5. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Medicine*. 2006; 3:e297.
6. El-Shebiny EM, Zahran ES, Shoeib SA, Habib ES. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. *Egypt J Intern Med*. 2021;33:11.
7. Hedrich CM. Shaping the spectrum – from autoinflammation to autoimmune. *Clin Immunol*. 2016;165: 21-8.

8. Yener GO, Kisaarslan AP, Ulu K, Atalay E, Haslak F, Ozdel S, dkk. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2022; 42: 879-89.
9. Boyarchuk O, Kovalchuk T. Overlapping clinical features of systemic juvenile idiopathic arthritis and SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Reumatologia* 2023. 61;1: 63–70.
10. Buda P, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Czerwinska E, Ludwikowska K, Szenborn L, dkk. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Front Pediatr.* 2022; 10: 981711.
11. Aydin F, Celikel E, Tekin ZE, Coskun S, Sezer M, Karagol C, dkk. Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24: 542-7.
12. Eraso R, Benitez CP, Jaramillo S, Acosta-Reyes J, Aristizanal BH, Quevedi A. Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin: A multicenter study of diagnostic tests. *Biomedica.* 2021;41: 787-802.
13. Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: 574–84.
14. Yachie A. Clinical perspectives and therapeutic strategies: pediatric autoinflammatory disease—a multi-faceted approach to fever of unknown origin of childhood. *Inflamm Regen.* 2022;42:21.