



BUBBLE BOY DISEASE / SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY

Y. Kusumo Adi Arji Atmanto¹, Asvin Nurulita^{2,3}, Uleng Bahrun^{2,3,4}

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

³Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

⁴Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Universitas Hasanuddin, Makassar

Corresponding Author: Y. Kusumo Adi Arji Atmanto, Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

E-Mail: adi.pk.unhas@gmail.com

Received June 14, 2022; Accepted June 22, 2022; Online Published July 15, 2022

Abstrak

Bubble Boy Disease atau Severe Combined Immunodeficiency (SCID) merupakan penyakit akibat kerusakan berat imunitas seluler dan humoral yang membuat penderitanya rentan terhadap infeksi oportunistik dan rekuren. SCID merupakan penyakit imunodefisiensi primer. Berdasarkan jumlah, fungsi, dan asal sel T yang bersirkulasi, SCID dikelompokkan menjadi golongan tipikal dan atipikal. Diagnosis sering tertunda beberapa bulan sejak bayi lahir karena secara fisik tampak normal, serta masih ada antibodi (IgG) maternal yang ditransfer untuk memberikan perlindungan pada bulan-bulan pertama kehidupan, dan bayi yang sangat muda cenderung relatif terisolasi dari paparan infeksi. Tidak adanya bayangan timus pada radiografi thoraks, limfosit total yang rendah pada hitung darah lengkap dan diferensial adalah temuan khas pada bayi dengan SCID. SCID dapat dideteksi pada bayi baru lahir dengan tes skrining sederhana, T cell Receptor Excision Circle (TREC) assay. Tatalaksana untuk penderita SCID terdiri dari manajemen konservatif dan kuratif. Satu-satunya terapi definitif untuk SCID yaitu Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) yang dapat membentuk sistem imun fungsional. Prognosis cukup baik, namun bervariasi tergantung usia dilakukannya terapi, jenis terapi, serta komplikasi yang dialami.

Keywords: *Severe Combined Immunodeficiency; imunodefisiensi primer*

PENDAHULUAN

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) atau yang dikenal dengan nama lain "*Bubble Boy Disease*" merupakan penyakit akibat kerusakan berat pada imunitas seluler dan humoral yang membuat penderitanya rentan terhadap infeksi oportunistik dan rekuren. SCID merupakan jenis penyakit imunodefisiensi primer, yaitu defek genetik pada sistem imun yang dapat menimbulkan infeksi kronis dan seringkali fatal mengancam nyawa dalam satu tahun pertama kehidupan kecuali telah dideteksi dan diterapi. Saat ini diperkirakan terdapat lebih dari 400 gangguan imunitas bawaan gen tunggal yang telah didefinisikan secara genetik. SCID sendiri adalah kelompok dari kurang lebih 20 sindrom yang disebabkan defek genetik yang menyebabkan defisiensi berat pada fungsi sel T dan sel B, dengan jumlah dan fungsi sel T yang menurun, serta menurunnya atau hilangnya fungsi sel

B, yang merupakan kondisi sangat serius. SCID terjadi karena kerusakan gen yang mengatur proses maturasi elemen sistem imun adaptif. Beberapa jenis SCID, jumlah sel B dan sel NK yang bersirkulasi dapat terpengaruh dengan berbagai variasi, namun fungsi sel B ditemukan lebih konsisten mengalami gangguan karena terdapat aktivitas sel T helper yang menurun.^{1,2}

Berdasarkan jumlah, fungsi, dan asal sel T yang bersirkulasi, SCID dikelompokkan menjadi golongan tipikal dan atipikal. Klasifikasi dari *Primary Immune Deficiency Treatment Consortium* menyatakan SCID tipikal memiliki karakteristik jumlah sel T yang bersirkulasi sangat rendah (<300 sel/ μ L) dan fungsi sel T sangat rendah atau tidak berfungsi sama sekali. Selain itu, SCID tipikal juga didefinisikan sebagai adanya sel T maternal yang bersirkulasi. SCID atipikal dicirikan dengan berkurangnya jumlah sel T yang bersirkulasi (namun >300 sel/ μ L), dengan tidak adanya *engraftment*

maternal yang terdokumentasikan, serta <30% batas normal bawah respon proliferasif terhadap *fitohemagglutinin*. Hal tersebut membuat SCID atipikal juga sering disebut “leaky” SCID.^{1,2}

Bayi yang lahir dengan SCID biasanya tampak normal saat lahir, namun akan menghadapi risiko infeksi yang serius setelah antibodi maternal mulai menurun pada usia 4 – 6 bulan. Tidak segera ditangani dengan baik, maka bayi yang menderita SCID dapat mengalami infeksi oportunistik dan rekuren, gangguan pertumbuhan, hingga kematian dini. Infeksi oportunistik yang sering terjadi yaitu pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, infeksi *cytomegalovirus* (CMV), diare kronik, serta infeksi *Candida*. Kondisi yang fatal terjadi bila tidak segera terdiagnosis dan diterapi dalam 1 – 2 tahun pertama kehidupan.¹⁻³

Amerika Serikat menjadi negara pertama yang mengimplementasikan program skrining nasional untuk bayi baru lahir pada 2010. Hasilnya, SCID didapati pada 1 per 58.000 kelahiran hidup. Perkembangan ilmu pengetahuan, peneliti berhasil mengidentifikasi adanya mutasi pada beberapa gen penyebab terjadi gangguan diferensiasi limfosit T. SCID menjadi penyakit imunodefisiensi pertama, bersama sindrom *Wiskott-Aldrich*, yang berhasil diterapi dengan *Hematopoietic Stem Cells Transplantation* (HSCT) alogenetik pada tahun 1968, kemudian berhasil juga dilakukan terapi gen pada tahun 2000, serta menjadi latar belakang diadakannya program skrining bayi baru lahir pada tahun 2008. Program skrining tersebut sangat bermanfaat untuk meningkatkan kesembuhan karena HSCT dan terapi gen yang diimplementasikan pada awal kehidupan (usia <3,5 bulan), dapat meningkatkan survival. Mortalitas dapat sangat meningkat pada anak dengan infeksi aktif pada saat transplantasi HSC, tingkat survival menurun hingga 50 – 80%.^{2,4}

Penelitian mengenai terapi SCID masih terus dilakukan hingga saat ini. Monitoring keluaran klinis dan imunologis pada pasien SCID yang menerima terapi perlu dilakukan dengan hati-hati. Laporan menunjukkan kondisi yang baik hingga usia 40 tahun, beberapa juga menunjukkan gejala *immune exhaustion*. Pemantauan juga perlu dilakukan untuk kemungkinan potensi kondisi non-hematopoietik yang berhubungan dengan beberapa tipe SCID. Menyadari manifestasi menyeluruh SCID, memahami patofisiologinya, serta memberikan intervensi, akan sangat membantu meringankan disabilitas dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien-pasien SCID.⁴

EPIDEMIOLOGI

Insidensi SCID secara umum bervariasi pada lokasi geografis yang berbeda. Hal ini merefleksikan perbedaan prevalensi penyakit resesif serta perbedaan dalam penemuan kasus tergantung pada berjalannya program skrining SCID pada bayi baru lahir telah diimplementasikan. Program skrining SCID yaitu pemeriksaan *Enumeration of T cell recombination*

excision circles (TRECs), yaitu pengukuran diagnostik untuk menilai fungsi timus.^{4,7}

Prevalensi SCID diperkirakan 1/100.000 di beberapa bagian Amerika Serikat yang telah menerapkan skrining SCID bayi baru lahir, sedangkan prevalensi SCID di Timur Tengah diperkirakan 20/100.000 kelahiran hidup. Program skrining tersebut hingga saat ini merupakan strategi awal untuk mengidentifikasi SCID sebelum bayi mengalami infeksi dan komplikasi lainnya. Program tersebut didapatkan fakta bahwa SCID lebih banyak terjadi jika dibandingkan dengan perkiraan sebelumnya.⁴⁻⁷

Laporan dari beberapa daerah lainnya mengenai insidensi SCID, seperti di Taiwan dengan kejadian 1 dari 131.485; kemudian 1:58.000 di AS, dan 1:11.821 di Cina. Negara-negara dimana pernikahan dengan kerabat dekat merupakan hal umum, insidensi SCID dilaporkan lebih tinggi. Misalnya di Arab Saudi ditemukan insidensi 1:2.906 atau 20 kali lebih tinggi daripada insidensi yang dilaporkan di AS. Studi mengenai SCID di Indonesia hingga saat ini masih belum banyak dilakukan, begitu juga dengan laporan mengenai prevalensinya. Namun terdapat data dari *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* (IPOPI) yang menunjukkan jumlah penderita imunodefisiensi primer secara general di Indonesia yaitu 69 orang. Kurangnya ketersediaan alat diagnostik serta dukungan teknis dan finansial untuk pemeriksaan imunologi menjadi beberapa faktor yang menyebabkan kurangnya deteksi imunodefisiensi primer di Indonesia.^{3,5-7}

Studi menunjukkan bayi yang teridentifikasi SCID pada periode neonatal dengan riwayat keluarga menderita SCID memiliki *outcome* yang lebih baik dibandingkan kasus sporadik. Bayi dengan SCID dapat terlihat normal saat lahir sehingga seringkali yang dapat terdiagnosis lebih dini hanyalah mereka yang memiliki riwayat keluarga SCID, dan diperkirakan hanya mencakup 20% kasus. Diagnosis dan terapi sedini mungkin sebelum terjadinya infeksi dapat berpengaruh terhadap *survival* pasien. Sebuah studi mengenai SCID di Oman menunjukkan tingginya mortalitas SCID yang salah satunya diakibatkan diagnosis yang lambat dan belum adanya program skrining bayi baru lahir. 63,9% anak mengalami onset SCID pada 3 bulan pertama kehidupan, sedangkan 52,8% anak baru terdiagnosis SCID ketika usia lebih dari 3 bulan.^{1,3}

Pasien yang menerima transplantasi pada usia <3,5 bulan dan tanpa infeksi memiliki *survival post transplantation* 96%, sedangkan *survival* secara keseluruhan yaitu 90%.⁸

Menurut studi pada 11 wilayah di Amerika, didapatkan hasil skrining SCID didominasi bayi laki-laki (66%, 95% CI: 59% - 73%).¹¹ Studi lain di Italia juga menunjukkan kejadian SCID yang lebih tinggi pada laki-laki (56,7%, n = 63).¹² Namun terdapat sebuah studi di Oman yang menunjukkan prevalensi SCID lebih tinggi pada perempuan (58,3%).³ Dominasi

laki-laki pada penderita SCID tersebut diduga akibat tingginya SCID yang disebabkan mutasi gen IL2RG yang terikat pada kromosom X (*X-linked*), namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini.⁹

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Mutasi pada beberapa gen yang perannya krusial dalam perkembangan dan fungsi sel T dan sel B, serta beberapa juga mempengaruhi sel NK, menjadi penyebab SCID. Pada beberapa kasus, defek molekular hanya menyebabkan defisiensi sel T sedangkan sel B normal secara intrinsik. Namun disfungsi sel T yang serius dapat menghalangi efektivitas imunitas humoral karena sel B membutuhkan sinyal dari sel T untuk memproduksi antibodi.⁸ Berdasarkan panduan tahun 2019 dari *International Union of Immunology Societies* (IUIS), terdapat 18 jenis SCID berdasarkan defek genetik yang dikategorikan dari ada atau tidaknya sel B dan/atau sel NK selain dari absennya sel T. Etiologi antara SCID tipikal dan atipikal secara umum dapat disebabkan mutasi pada gen yang sama, namun dengan tipe mutasi yang berbeda. SCID atipikal dapat disebabkan mutasi hipomorfik pada gen yang juga dapat menyebabkan SCID tipikal, atau disebabkan mutasi pada gen yang secara inheren dapat menghasilkan defek imunologis yang tidak terlalu berat. Mutasi hipomorfik yaitu hilangnya fungsi suatu gen secara parsial. Sementara itu, SCID tipikal umumnya disebabkan oleh mutasi “*null*”, yaitu mutasi gen yang menyebabkan hilangnya fungsi secara total. Mutasi genetik tersering yang menyebabkan SCID tipikal yaitu mutasi *X-linked* gen IL2RG yang mengkode reseptor interleukin 2 rantai gamma. Sebaliknya, mutasi genetik tersering pada SCID atipikal yaitu mutasi autosom resesif gen RAG1 dan RAG2.^{8,10,11}

Salah satu bentuk SCID memiliki pola pewarisan autosomal resesif, namun yang lebih umum yaitu SCID yang diwariskan secara *X-linked* (terikat kromosom X, diwariskan secara resesif). Seseorang dengan riwayat keluarga menderita SCID memiliki risiko lebih tinggi terhadap SCID. Perlu dicurigai juga apabila terdapat riwayat saudara yang meninggal akibat infeksi pada usia <2 tahun. Terutama apabila terdapat riwayat pernikahan dengan saudara/kerabat dekat, karena insidensi SCID dilaporkan lebih tinggi. Beberapa populasi atau etnis tertentu juga mengalami insidensi yang lebih tinggi pada beberapa tipe SCID akibat riwayat mutasi generasi terdahulu. Contohnya pada populasi Somalia yang memiliki insidensi *adenosine deaminase-deficient* SCID (ADA-SCID) kira-kira 1:5000, lalu populasi Navajo Amerika dengan insidensi mutasi gen DCLRE1C (*Artemis*) 1:2000, serta alel mutan RAG1, RAG2, ADA, IL7R, CD3, dan ZAP-70 telah terdeteksi di populasi Amish dan Mennonite.^{1,12}

PATOGENESIS

Patogenesis SCID akan dijelaskan berdasarkan golongan tipikal dan atipikal SCID.

1. SCID Tipikal

SCID tipikal didefinisikan sebagai tidak adanya limfosit T endogen dalam darah dan jaringan limfoid. Tidak adanya sel T dapat disamakan oleh persistensi sel T maternal yang telah tertanam sejak saat persalinan atau lebih awal sejak kehamilan. Jumlah sel T maternal yang rendah terdapat pada hampir 50% pasien SCID pada periode perinatal (beberapa bulan setelah kelahiran) dan mungkin berhubungan dengan beberapa manifestasi klinis (termasuk kulit bersisik dan eritroderma, eosinofilia dan hepatitis ringan). Sel T maternal jarang dapat mengalami ekspansi besar-besaran pada bayi dengan SCID, biasanya dalam konteks infeksi virus yang parah. Sel T maternal bersifat oligoklonal, yang mungkin menjelaskan *graft-versus-host disease* jarang terjadi dalam kondisi ini. Patogenesis SCID tipikal dapat diklasifikasikan ke dalam lima mekanisme utama, yaitu⁴:

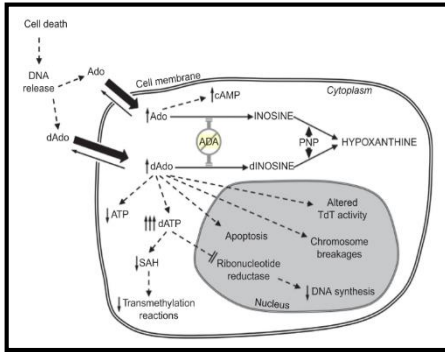
a. Apoptosis sel progenitor hematopoietik

Merupakan hasil dari mutasi gen *Adenylate Kinase 2* (AK2) yang mengkode *Adenylate Kinase 2*, sebuah enzim yang terletak di membran dalam mitokondria yang terlibat dalam pengangkutan *Adenosine Diphosphate* (ADP) ke dalam matriks dan sintesis *Adenosine Triphosphate* (ATP). Tidak adanya AK2, sel-sel progenitor yang kekurangan ATP memiliki kemampuan bertahan yang kecil, terjadi kombinasi gangguan imunitas adaptif dan bawaan. Defisiensi AK2 biasanya menyebabkan infeksi yang mengancam jiwa pada bulan pertama setelah kelahiran.^{2,4}

b. Apoptosis prematur progenitor limfosit akibat produk metabolisme purin.

Mutasi ADA (*Adenosine Deaminase*) terjadi pada 10-20% individu dengan SCID. ADA merupakan enzim jalur penyelamat purin yang mengkatalisasi proses *deaminasi adenosin* (Ado) dan *deoksiadenosin* (dAdo) menjadi inosin dan deoksiadenosin (Gambar 1). Defisiensi ADA menghasilkan akumulasi adenosin dan deoksiadenosin, yang diubah menjadi deoksi-ATP. Akumulasi deoksi-ATP mengganggu sintesis deoksinukleotida lainnya serta menyebabkan kerusakan kromosom dan menginduksi apoptosis pada limfosit timus yang relatif belum matang. Defisiensi *purin nucleoside phosphorylase* juga menyebabkan kelainan pada metabolisme purin. Defisiensi tersebut merupakan kondisi sangat langka yang sebagian besar menyebabkan limfositopenia sel T masif

(namun inkomplit) yang umumnya dikaitkan dengan kelainan neurologis dan kognitif yang nyata.^{2,4,13}



Gambar 1. Konsekuensi metabolik defisiensi ADA.² Ado: adenosine, dAdo: deoxy adenosine, PNP: purine nucleoside phosphorylase, dINOSINE: deoxy inosine, ATP: adenosine triphosphate, TdT: terminal deoxytransferase, SAH: S-adenosyl-L-homocysteine.

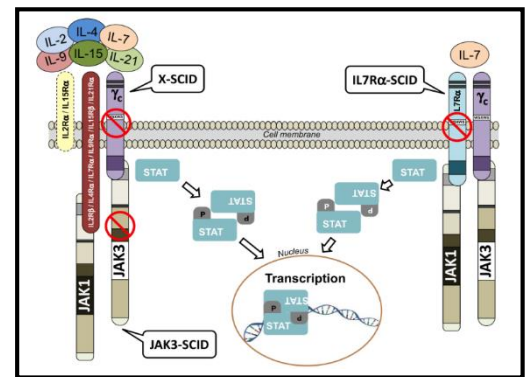
c. Defek sinyal *cytokine-induced*

Defek ini mendasari mekanisme pada tiga jenis SCID tersering, yaitu SCIDX1, JAK3, dan IL7RA. *X-linked severe combined immune deficiency* (SCIDX1) adalah jenis SCID yang diwariskan secara resesif melalui kromosom X dan dicirikan oleh tidak adanya limfosit T dan limfosit NK. SCIDX1 bertanggungjawab pada kurang lebih separuh kasus SCID, dengan estimasi insidensi ~1:130.000 kelahiran. SCIDX1 dihasilkan dari defisiensi subunit γ_c (dikodekan oleh IL2RG), yang dimiliki oleh enam reseptor sitokin (untuk IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 dan IL-21). Protein γ_c adalah bagian dari keluarga gen reseptor sitokin dan diekspresikan pada permukaan sel limfoid, sel myeloid, dan progenitor hematopoietik.^{2,4}

Bersama dengan subunit IL-2Ra dan IL-2Rb, γ_c menyusun reseptor seluler untuk IL-2 yang penting untuk transduksi sinyalnya melalui aktivasi JAK3. Selain itu, γ_c juga merupakan anggota reseptor yang memediasi transduksi sinyal untuk IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, dan IL-21. Oleh karena itu, fenotipe SCIDX1 merupakan hasil kesalahan majemuk pada keenam sistem sitokin/reseptor tersebut (Gambar 2). Kurangnya pensinyalan IL-7 diduga menjadi alasan utama yang mendasari defek diferensiasi sel T. Penelitian pada tikus telah menunjukkan bahwa pensinyalan IL-7 sangat penting untuk perkembangan limfosit, dan hilangnya fungsi IL-7 pada pasien SCIDX1 dapat menghasilkan defek proliferasi dan keberlangsungan hidup progenitor awal sel T di timus, yang menyebabkan limfopenia sel T.^{2,12} Gangguan fungsi sel B yang rusak pada SCIDX1 diperkirakan berasal dari defek pensinyalan melalui reseptor IL-4 dan IL-21 yang memiliki peran utama mengatur

diferensiasi sel B dan produksi imunoglobulin. Di sisi lain, pensinyalan IL-15 yang terganggu kemungkinan menjadi penyebab defisiensi sel NK pada SCIDX1, mengingat peran IL-15 (bersama dengan faktor sel punca) dalam induksi pembentukan sel NK CD56+ dari progenitor hematopoietik CD34+.²

Fenotip kelainan yang sama dapat diamati pada 5-10% individu dengan SCID yang disebabkan oleh defisiensi *Janus Kinase 3* (JAK3). JAK3 mengikat subunit γ_c dan diaktifkan pada pengikatan sitokin ke reseptor serumpun. Defisiensi JAK 3 diwariskan secara autosomal resesif. Selain itu, mutasi pada IL7RA, yang menghalangi ekspresi IL-7Ra pada permukaan sel progenitor limfosit, menghasilkan sub tipe SCID dengan keterlibatan sel T murni. Sub tipe ini juga menyumbang 5-10% individu dengan SCID.⁴

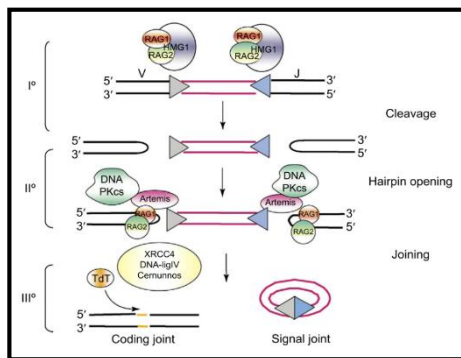


Gambar 2. Jalur pensinyalan pada SCIDX1, JAK3-SCID, dan IL7RA-SCID.² qc: g chain of cytokine receptors; IL: interleukin; JAK: Janus-associated kinase; P: phosphorylated site; R: receptor chain; STAT: Signal transducer and activator of transcription.

d. Defek pembentukan reseptor spesifik antigen sel T dan sel B dan defek reparasi DNA

Kemampuan untuk merespon berbagai patogen asing dan untuk mempertahankan toleransi terhadap self-antigen bergantung pada pembentukan sel T dan sel B yang mengekspresikan molekul *T cell receptor* (TCR) dan *Imunoglobulin* (Ig). Dalam konfigurasi DNA *germline*, lokus TCR dan Ig berisi susunan gen Variabel (V), *Diversity* (D), dan *Joining* (J), yang terletak 5' ke segmen gen *Constant* (C). Gen D terdapat di lokus TCR δ dan β dan di lokus Ig *heavy chain* (IGH), tetapi tidak di TCR α dan γ , atau di lokus rantai ringan Ig. Setiap gen V, D dan J diapit di kedua sisi oleh RSS yang terdiri dari motif nukleotida heptamer dan nonamer, dipisahkan oleh spacer baik 12 atau 23 basa. Proses rekombinasi V(D)J menyatukan masing-masing satu gen V,(D), dan J dan diprakarsai oleh

gen pengaktif rekombinasi RAG1 dan RAG2. Protein RAG1 dan RAG2 dirakit dalam heterotetramer yang mengikat DNA dan mempertemukan serpihan untai ganda di persimpangan antara *Recombination Signal Sequences* (RSS) dan segmen pengkode yang mengapit. Setelah pembelahan, ujung pengkode disegel oleh hairpin, yang kemudian dibuka oleh protein ARTEMIS. Akhirnya, penyatuan dua ujung pengkodean (D-J, V-DJ, atau V-J) dimediasi oleh molekul mesin perbaikan DNA *non-homologous end-joining* (NHEJ) (Gambar 3). Mutasi *null* dari gen RAG1 dan RAG2 menyebabkan bentuk resesif autosomal SCID dengan kekurangan sel T dan B, sedangkan generasi sel NK tetap utuh (T-B-NK+ SCID). Namun, mutasi hipomorfik gen RAG yang memungkinkan produksi residu limfosit T dan B dikaitkan dengan spektrum fenotipe klinis dan imunologis yang luas, termasuk sindrom Omenn (OS), SCID atipikal, dan bentuk *combined immune deficiency* tipe lambat dengan granuloma dan/atau autoimunitas (CID-G/AI).^{2,14}



Gambar 3. Mekanisme rekombinasi V(D)J.²

Selama proses diversifikasi gen TCR dan imunoglobulin oleh rekombinasi V(D)J, faktor RAG1/2 mempertemukan *double strand breaks* (DSB) DNA di perbatasan segmen Variabel (V), *Diversity* (D), dan *Joining* (J). DSB ini diperbaiki oleh jalur *non-homologous end-joining* (NHEJ), karena rekombinasi V(D)J terjadi selama fase G0/G1 dari siklus sel. NHEJ dimulai melalui pengikatan heterodimer Ku70/Ku80 yang melimpah ke ujung DNA untai ganda, sehingga melindunginya dari pencernaan nukleolitik. Subunit katalitik dari DNA-dependent protein kinase (DNA-PKcs) kemudian direkrut oleh heterodimer Ku, sehingga menghasilkan holoenzim DNA-PK. DNA-PK kemudian mengaktifkan nuklease Artemis, yang merupakan langkah penting untuk menyelesaikan struktur hairpin DNA yang dihasilkan oleh RAG1/2 selama pembelahan. Akhirnya, proses ligasi DNA dicapai dengan perekrutan DNA ligase IV (LIG4), XRCC4, dan XLF/Cernunnos. Hilangnya

salah satu faktor perbaikan NHEJ menghasilkan radiosensitivitas dan defisiensi imun yang nyata pada model hewan dan manusia. Defisiensi DCLRE1C (Artemis), PRKDC (DNA-PKcs), LIG4 (DNA ligase IV), serta NHEJ1 (Cernunnos/XLF) dikelompokkan dalam SCID akibat kegagalan reparasi DNA yang diwariskan secara autosomal resesif.²

e. Defek sinyal pre-TCR dan TCR.

Bentuk autosomal resesif dari defisiensi sel T selektif juga dapat disebabkan oleh kelainan pada beberapa langkah dalam pembelahan dan diferensiasi sel timosit. Kelainan tersebut dipicu oleh sinyal intrinsik yang dihasilkan oleh pre-TCR dan sinyal eksogen yang mengaktifkan defek genetik TCR pada molekul yang terlibat dalam pensinyalan pre-TCR dan TCR. Defek ini menyumbang 2% dari individu dengan SCID, dan termasuk defek pada subunit CD45, CD3 δ , CD3 ϵ dan CD3 ζ dari kompleks pre-TCR-TCR.⁴

2. SCID Atipikal

Presentasi klinis dan imunologis SCID atipikal (*leaky SCID*) dapat dikaitkan dengan mutasi hipomorfik gen SCID tipikal yang menghasilkan ekspresi dan fungsi protein residual. Secara khusus, mutasi RAG hipomorfik pada manusia telah dikaitkan dengan berbagai fenotip. Salah satu fenotipnya adalah sindrom *Omenn*, yang ditandai dengan ruam kulit menyeluruh, limfadenopati, hepatosplenomegali, eosinofilia dan peningkatan kadar IgE; kondisi ini juga terkait dengan ekspansi limfosit T oligoklonal autologus teraktivasi yang menginfiltrasi jaringan target. Meskipun sebagian besar kasus sindrom *Omenn* disebabkan oleh mutasi RAG hipomorfik, mutasi hipomorfik pada gen SCID lainnya juga dapat memiliki peran. Mutasi RAG hipomorfik juga telah diidentifikasi pada pasien dengan imunodefisiensi onset lambat, ditandai dengan pembentukan granuloma dan autoimunitas yang dapat meniru beberapa defisiensi imun umum. Secara keseluruhan, tingkat keparahan fenotip klinis dan imunologi defisiensi RAG berkorelasi dengan tingkat aktivitas rekombinasi protein mutan.^{4,10} Selain itu, mutasi somatik yang memulihkan atau melemahkan *fenotipe* SCID semakin banyak dilaporkan untuk SCIDX1 serta untuk defisiensi ADA, RAG1 dan RAG2. Mutasi ini dapat memulihkan *sekuens* gen *wild-type* terkait SCID yang bermutasi dalam subset limfosit, atau menghasilkan mutasi *second-site* yang memungkinkan ekspresi protein yang dapat menghasilkan keuntungan untuk *survive* dan ekspansi selektif sel dengan gen yang telah 'dikoreksi' secara alami. Jika reversi gen pada pasien dengan SCID terjadi pada sel progenitor limfoid awal, kemungkinan dapat terjadi pembentukan

kumpulan sel T fungsional yang beragam dan memperbaiki status imunologis dan klinis (sebagai bentuk terapi gen 'alami'). Namun, terjadinya mutasi somatik progenitor sel T pada pasien dengan SCID dapat menghasilkan limfosit T oligoklonal saja, sehingga menyebabkan pergeseran fenotipik dari SCID ke sindrom *Omenn*.⁴

DIAGNOSIS

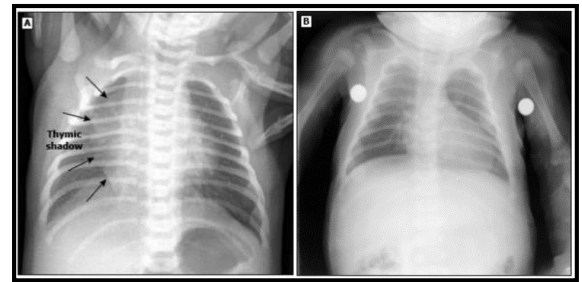
1. Manifestasi Klinis

Sebelum meluasnya implementasi skrining bayi baru lahir di Amerika Serikat, sebagian besar pasien diidentifikasi berdasarkan gejala klinis infeksi atau riwayat keluarga. Gejala klasik SCID tipikal yang tidak terdiagnosis saat lahir yaitu infeksi yang berulang dan semakin parah; infeksi oportunistik seperti pneumonia karena *Pneumocystis jirovecii*; diare kronis; demam rekuren; dan gagal tumbuh (*Failure to Thrive/FTT*). Peningkatan pengeluaran basal energi (hipermetabolisme) lebih sering terjadi pada pasien SCID dengan FTT dan dapat berkontribusi pada perkembangannya.^{8,15}

Dengan tidak adanya skrining bayi baru lahir berbasis populasi, diagnosis sering tertunda beberapa bulan sejak bayi lahir karena secara fisik tampak normal, serta masih ada antibodi (IgG) maternal yang ditransfer sebelum lahir untuk memberikan perlindungan pada bulan-bulan pertama kehidupan, dan bayi yang sangat muda cenderung relatif terisolasi dari paparan infeksi. Pemeriksaan fisik bayi dengan SCID dapat menunjukkan fokus infeksi, seperti sariawan atau mukokutaneus kandidiasis yang persisten. Selain itu, jaringan limfoid perifer (tonsil, adenoid, nodus aksila/inguinal) biasanya tidak dijumpai, kecuali pada sindrom *Omenn*, dimana adenopati dan ruam eritroderma dapat ditemukan.^{8,16}

Tidak adanya bayangan timus pada radiografi thoraks adalah temuan khas pada bayi dengan SCID. Dengan demikian, radiografi thoraks dapat berguna pada bayi baru lahir yang dicurigai SCID (Gambar 4). Gambar 4A menunjukkan bayangan timus yang normal, sedangkan gambar 4B menunjukkan absennya bayangan timus pada bayi dengan SCID. Namun, adanya bayangan timus tidak mengesampingkan kemungkinan SCID, karena timus kadang-kadang dapat terlihat pada jenis SCID lainnya yang jarang terjadi (misalnya, defisiensi delta coronin 1A dan CD3). Selain itu, bayi yang tidak menderita SCID, tetapi mengalami stres metabolik berat karena infeksi serius atau berlebih, malnutrisi berat, atau penyakit berat lainnya, mungkin mengalami involusi timus yang cepat sehingga tidak lagi terlihat pada radiografi thoraks. Namun demikian,

bayangan timus yang tidak ditemukan pada bayi menunjukkan perlunya evaluasi imunitas.^{8,15}



Gambar 4. Radiografi thoraks.⁸

(A) Bayangan timus normal, (B) Absennya bayangan Timus pada bayi SCID

2. Aspek Laboratorium

Limfosit total yang rendah pada hitung darah lengkap dan diferensial merupakan ciri khas SCID, namun temuan tersebut mungkin tidak terjadi pada SCID dengan jumlah sel B dan/atau natural killer (NK) yang tinggi. Abnormalitas laboratorium khas yang diamati pada SCID termasuk jumlah dan fungsi sel T yang rendah bahkan hingga tidak ada, yang diukur dengan enumerasi sel T oleh *flow cytometry*; rendahnya proporsi sel T naif, contohnya seperti sel T yang membawa penanda permukaan sel CD45RA; dan proliferasi sel T yang buruk terhadap mitogen seperti *phytohemagglutinin* (PHA) dan *concanavalin A* (ConA). Sel T maternal masih mungkin ditemukan.⁸

Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk penegakan diagnosis antara lain^{8,16}:

- a. Jumlah limfosit absolut (dibandingkan dengan referensi normal sesuai usia), umumnya rendah (<2500 sel/ μ L). Timus umumnya kecil dan kekurangan limfosit. Terkadang, jumlah limfosit absolut normal. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah sel B yang tinggi atau adanya sel T maternal yang ditransfer secara transplasental.
- b. Jumlah sel T CD3+. Abnormalitas subpopulasi limfosit yang ditentukan oleh *flow cytometry* dapat bervariasi tergantung pada defek molekuler spesifik. Jumlah sel T CD3+ autolog yaitu <300 sel/ μ L pada SCID tipikal dan antara 300 hingga <1500 sel/ μ L pada SCID atipikal. Jumlah sel T mungkin normal atau tinggi dalam beberapa kasus karena adanya sel T maternal dalam sirkulasi perifer atau ekspansi abnormal dari beberapa klon (misalnya, sindrom *Omenn*). Dalam kasus ini, ada dominasi sel T memori (CD45RO+) daripada sel T naif (CD45RA+).
- c. Respon mitogen sel T. Respon proliferasi sel T terhadap mitogen tidak ada atau sangat rendah. Tes ini adalah salah satu tes yang paling penting untuk dilakukan sejak dini. Tidak adanya respons mitogen sel T merupakan

elemen penting dalam diagnosis SCID, membedakan respons sel T abnormal secara fungsional pada SCID dari respons yang normal pada bayi dengan jumlah sel T yang rendah sementara akibat pengobatan ibu selama kehamilan atau kondisi bayi baru lahir lainnya.

- d. Pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dilakukan namun tidak esensial untuk penegakan diagnosis antara lain: hitung sel B dan sel NK yang umumnya rendah tergantung defeknya dan harus dikuantifikasi dengan *flow cytometry*; respon antigen sel T, umumnya dilakukan untuk evaluasi SCID namun tidak reliabel untuk usia kurang dari 1 tahun; level imunoglobulin kuantitatif, seringkali ditemukan hipogamaglobulinemia namun dapat tersamarkan oleh adanya IgG maternal saat awal kelahiran bila hanya IgG yang diukur; respon antibodi spesifik terhadap antigen, umumnya sangat terganggu namun dapat tersamarkan juga oleh adanya IgG maternal bila dilakukan pada bayi muda.

DIAGNOSIS BANDING

Terdapat beberapa kondisi yang memiliki presentasi klinis serupa dengan SCID pada anak yang belum pernah teridentifikasi melalui skrining bayi baru lahir. Kondisi tersebut antara lain malnutrisi ekstrim, beberapa jenis *combined immunodeficiency* lain, dan infeksi *human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. Manifestasi klinis malnutrisi ekstrim dapat menyerupai SCID, terutama untuk risiko infeksi oportunistik. Namun pada malnutrisi ekstrim, fungsi sel T akan segera kembali normal setelah nutrisi yang adekuat diberikan. Bayi dengan *lymphangiectasis intestinal* seringkali mengalami limfopenia serius dan hipogammaglobulinemia yang membuatnya sering disalahartikan sebagai SCID. Pada pasien tersebut biasanya akan ditemukan bukti hilangnya protein dari intestinal (hipoalbuminemia, peningkatan alpha-1-antitrypsin). Malabsorpsi folat herediter akibat mutasi pada gen *proton-coupled folate transporter (PCFT)* juga dapat menyerupai SCID. Pada pasien tersebut umumnya akan ditemukan anemia yang menyertai dan tidak umum ditemukan di SCID, serta kondisi anemia dan defisiensi fungsi imun tersebut akan memberi respon yang baik pada pemberian suplementasi asam folat.⁸

Jenis *combined immunodeficiency* yang lainnya juga dapat memiliki manifestasi menyerupai SCID, misalnya infeksi oportunistik. Beberapa pasien dengan sindrom *DiGeorge* (delesi 22q11.2) atau sindrom CHARGE mengalami agenesis timus atau defisiensi sel T parsial, serta fitur asli sindrom tersebut terkadang tidak tampak, hanya tampak sedikit, atau tidak disadari sehingga mengganggu penegakan diagnosis. Penyebab limfopenia sel T secara genetik yang tersering yaitu

sindrom *DiGeorge* parsial. Pemeriksaan genetik untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis tersebut harus dilakukan sebelum transplantasi HSC dilakukan, karena bila ada agenesis timus maka kondisinya tidak akan membaik tanpa transplantasi timus.^{8,17}

Contoh *combined immunodeficiency* lainnya yang memiliki kemiripan dengan SCID termasuk sindrom hiperimmunoglobulin M yang diwariskan melalui kromosom X (defisiensi CD40 dan ligannya), sindrom *Wiskott-Aldrich*, defisiensi NF-kappa-B *essential modifier* (NEMO), defisiensi zeta-chain *associated protein* (ZAP-70), defisiensi kanal kalsium, defisiensi Cernunnos, dan defisiensi *purine nucleoside phosphohorylase*. Beberapa bentuk kelainan tersebut biasanya dapat dibedakan melalui pemeriksaan laboratorium dan presentasi klinisnya, namun perbedaan pasti antara SCID dan non-SCID hanya dapat ditentukan melalui pemeriksaan molekuler.^{8,17}

Bayi dan anak-anak dengan HIV/AIDS juga dapat memiliki presentasi klinis menyerupai gejala SCID, seperti infeksi berat rekuren, diare kronis, dan gagal tumbuh (*failure to thrive*). Temuan yang dapat membedakan HIV/AIDS dari SCID terutama saat awal onset penyakit yaitu jumlah hitung *T cell receptor excision circle* (TREC) yang normal pada skrining bayi baru lahir, kemudian adanya bayangan timus pada radiografi thoraks, jumlah hitung limfosit normal dengan peningkatan jumlah sel T CD8+, proliferasi limfosit normal hingga mitogen dan antigen, dan peningkatan kadar imunoglobulin serum. Pada bayi muda, antibodi HIV maternal sering terdeteksi dan pada pemeriksaan PCR ditemukan DNA HIV.^{8,18}

PENATALAKSANAAN DAN TERAPI

1. Tatalaksana Umum

Manajemen konservatif dan kuratif diperlukan dalam tatalaksana SCID karena kondisinya yang mengancam nyawa. Pasien sebaiknya dirawat pada unit pediatrik khusus, bahkan seringkali diperlukan unit isolasi. Terapi simptomatik yang perlu diberikan antara lain dukungan nutrisi parenteral, serta terapi agresif terhadap infeksi yang sedang terjadi. Monitoring rutin terhadap risiko infeksi herpes dan virus respirasi lainnya perlu dilakukan untuk dapat diterapi sedini mungkin. Bila diperlukan transfusi produk darah, produk donor perlu dipastikan negatif cytomegalovirus (CMV) serta pemberian ASI oleh ibu dengan CMV positif harus dihindari. Beberapa detail upaya perlindungan yang dapat dilakukan untuk penderita SCID antara lain^{4,8,19}:

- Tindakan perlindungan dapat dimulai sebelum kelahiran ketika ada riwayat anak yang terkena SCID sebelumnya. Ibu hamil disarankan menerima vaksin yang direkomendasikan sebelum melahirkan untuk memberikan antibodi transplasenta kepada janin.
- Bayi dengan suspek SCID harus dirawat dalam isolasi protektif sampai mereka menerima

pengobatan definitif dan fungsi sel T pulih. Hal ini dapat dilakukan di rumah sakit, tetapi beberapa ahli imunologi menganggap risiko bayi tertular infeksi nosokomial di rumah sakit lebih besar daripada risiko isolasi di dalam rumah, selama paparan terhadap anak dan kontak yang berpotensi menular di rumah dapat dihindari. Dokter yang menentukan perawatan bayi SCID harus mempertimbangkan risiko dan manfaat dari perawatan di rumah sakit dibandingkan di rumah, termasuk situasi sosial keluarga dan kemudahan akses ke rumah sakit jika gejala infeksi berkembang.

- c. Vaksin hidup (misalnya measles, mumps, dan rubella (MMR); influenza intranasal; *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG); varicella; rotavirus oral dan vaksin virus polio oral (OPV)), tidak boleh diberikan kepada pasien. Kemungkinan infeksi yang disebabkan oleh vaksin harus dipertimbangkan jika satu atau lebih vaksin hidup telah diberikan. Vaksin inaktif harus diberikan kepada orang tua dan kontak erat lainnya.
- d. Semua produk darah harus diradiasi, leukodepleted, dan CMV negatif.
- e. Sebagian besar studi merekomendasikan untuk tidak menyusui jika ibu memiliki IgG atau IgM CMV seropositif untuk menghindari risiko penularan CMV ke bayi SCID
- f. Profilaksis tipikal terhadap infeksi sering kali meliputi:
 - *Antibody replacement therapy* dengan imunoglobulin (baik secara intravena atau subkutan).
 - Profilaksis untuk pneumonia *P. jirovecii* (biasanya dengan trimetoprim-sulfametoksazol).
 - Flukonazol untuk profilaksis antijamur.
 - Palivizumab, antibodi monoklonal terhadap virus pernapasan (RSV), yang diberikan hanya selama musim RSV.
 - Acyclovir atau agen antivirus lain untuk profilaksis terhadap virus dalam keluarga virus herpes (misalnya, virus herpes simpleks (HSV)); hal ini sangat penting jika ibu memiliki lesi HSV aktif pada saat melahirkan atau jika bayi telah terpajan pada individu dengan infeksi HSV.

2. *Enzyme replacement therapy*

Terapi penyulihan enzim (*enzyme replacement therapy*) dilakukan dengan injeksi intramuskular ADA yang digabungkan dengan polietilen glikol. Injeksi tersebut diberikan setidaknya sekali seminggu selama seumur hidup. Terapi ini memberikan keuntungan pada sebagian besar pasien dengan defisiensi ADA, namun koreksi imun bervariasi dan tidak komplisit sehingga perlu alternatif terapi lain yang perlu dipertimbangkan.⁴

3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Satu-satunya terapi definitif yang dapat membentuk sistem imun fungsional untuk SCID yaitu dengan penggantian sel-sel sumsum tulang yang sakit dengan sel-sel sehat dari donor sedarah (seringkali saudara kandung atau orang tua) maupun donor tidak sedarah yang cocok. Tingkat kelangsungan hidup pasien SCID yang menerima HSCT mencapai 90%, dengan pasien tanpa infeksi memiliki kelangsungan hidup mencapai 95%.^{4,20}

Walaupun keberhasilan prosedur HSCT dinilai baik, namun terdapat risiko yang perlu dipertimbangkan, yaitu timbulnya konflik alogenetik antara sel T donor dan resipien dapat memicu efek samping serius seperti graft-versus-host disease, atau yang lebih jarang yaitu *host-versus-graft counterpart* (penolakan graft). Keparahan konflik imun tersebut dipengaruhi seberapa besar ketidakcocokan human *leukocyte* antigen (HLA) donor dan resipien, serta ada atau tidaknya infeksi aktif dan peradangan saat HSCT. Selain itu, usia resipien juga mempengaruhi outcome karena semakin bertambah usianya, maka pasien memiliki riwayat terpapar infeksi yang lebih lama. Usia juga berpengaruh terhadap fungsi timus. Faktor lainnya yaitu adanya kerusakan organ spesifik (hati, ginjal, atau paru).⁴

4. Terapi gen

Sebuah studi melaporkan lebih dari 50 pasien di seluruh dunia dengan ADA-SCID diterapi dengan terapi gen dengan hasil yang menjanjikan. Kelangsungan hidup mencapai 100% dan 75% pasien telah mampu menghentikan (*enzyme replacement therapy*) ERT jangka panjang, yang menunjukkan bahwa pemulihan kekebalan telah dihasilkan dari penggunaan terapi gen saja.^{4,19}

PROGNOSIS

Kondisi yang fatal terutama dapat terjadi pada tahun pertama kehidupan pasien SCID, kecuali segera dilakukan koreksi imunitas sel B dan sel T. Sejak 1968, ketika dilakukan prosedur HSCT pertama kali pada anak, *survival* pasien secara umum dilaporkan meningkat. Sebuah studi *single-centre*, analisis retrospektif (1972 hingga 2004) pada 90 pasien dengan SCID yang berhasil bertahan minimal 2 tahun setelah prosedur HSCT, melaporkan bahwa setengah pasien mengalami efek samping yang signifikan secara klinis, yaitu *graft-versus-host response* (11%), autoimun (13%), infeksi (12%), infeksi HPV kronis (25%), retardasi pertumbuhan (18%), dan kebutuhan dukungan nutrisi (20%). Terdapat juga komplikasi berat yang terjadi, termasuk kematian prematur (8 dari 90 pasien).^{4,21}

Secara umum, komplikasi akan mengalami perbaikan seiring berjalannya waktu, kecuali

komplikasi infeksi HPV kronik pada pasien dengan semua tipe SCID dan beberapa komplikasi lain pada SCID akibat defisiensi Artemis. Sebuah analisis multivariat menunjukkan terjadinya hal tersebut berhubungan dengan donor yang non-genoidentikal, kualitas rekonstitusi imun dan diagnosis molekular SCID (*output* lebih berat pada pasien dengan defisiensi Artemis). Studi multicenter lain membandingkan pasien defisiensi RAG1 dan RAG2 dengan defisiensi Artemis. Hasilnya, pasien dengan defisiensi Artemis memiliki komplikasi jangka panjang yang lebih banyak, termasuk retardasi pertumbuhan abnormalitas gigi permanen (berhubungan dengan paparan pre-transplantasi dengan agen *alkylating*). Dikatakan abnormalitas pada Artemis-SCID merupakan konsekuensi defek mekanisme *break and repair* pada DNA untai ganda.⁴

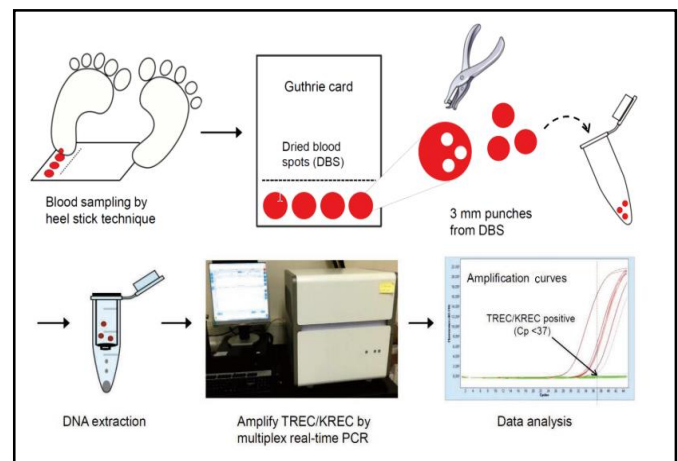
Infeksi kulit kronik oleh HPV, termasuk epidermoplasia veruciformis, juga sering terjadi pada pasien defisiensi γ c dan JAK3. Komplikasi tersebut diduga akibat defek fungsi imun bawaan pada keratinosit (sel tempat singgahnya HPV). Pada pasien disgenesis retikular, didapatkan myelodisplasia pada dua pasien dengan *engraftment* kompartemen limfoid namun tanpa koreksi myeloid setelah HSCT. Defisiensi ADA juga memiliki beberapa komplikasi pada sistem skeletal, neurologis, auditori, hepatic, dan renal. Studi jangka panjang pada pasien dengan defisiensi ADA yang telah menerima HSCT, menunjukkan penurunan IQ signifikan dan peningkatan insidensi gangguan perilaku.^{2,4}

SKRINING SCID

Limfopenia sel T dan SCID dapat dideteksi pada bayi baru lahir dengan tes skrining sederhana, *T cell receptor excision circle* (TREC) assay, menggunakan sampel bercak darah kering dari bayi baru lahir.²² Sebagian besar defek pada SCID terkait dengan kelainan perkembangan sel T di timus. Semua jenis sel T, setelah mengalami pembentukan di sumsum tulang, menjalani proses *receptor gene splicing* dan penyusunan ulang di timus. Selama proses rekombinasi ini, gen *T cell antigen receptor* (TCR), yang terdiri dari sejumlah besar segmen alternatif: *variable* (V), *diversity* (D) dan *joining* (J), secara acak dipotong dan digabungkan untuk menghasilkan susunan yang unik di setiap sel. Fragmen DNA yang terpotong namun tidak dimasukkan ke dalam lokus TCR matang akan bersatu di akhir untuk membentuk berbagai produk sampingan DNA sirkular, yang disebut *T cell receptor excision circles* (TREC). Karena TREC diekspresikan hanya dalam sel T naive yang baru saja meninggalkan timus, TREC menjadi marker untuk perkembangan sel T di timus dan berguna sebagai tes skrining untuk SCID.¹⁶

Jumlah salinan TREC dalam darah tepi bervariasi secara signifikan, tergantung pada usia individu. Bayi baru lahir normal memiliki sekitar 1 TREC per 10 sel T, yang mencerminkan tingginya jumlah sel T naif

yang belum berproliferasi secara ekstensif; sedangkan anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa memiliki sekitar 1 per 100 dan 1 per 1000 sel T. Bayi dengan SCID memiliki TREC yang sangat rendah atau tidak terdeteksi. Selain itu, keberadaan sel T ibu tidak mempengaruhi jumlah TREC bayi karena sel ibu hanya memiliki sedikit TREC. Penghitungan absolut TREC dilakukan dengan real-time quantitative PCR yang kemudian dibandingkan nilai TREC dalam spesimen *dry blood spot* (DBS) dengan kurva standar (Gambar 5). Interpretasi hasil TREC assay yaitu bila tidak terdeteksi atau terdeteksi dalam jumlah rendah maka mengindikasikan *T cell lymphopenia* (TCL). Namun, karena pengujian ini berbasis PCR, jumlah yang rendah juga dapat muncul karena artefak seperti sampel yang tidak memadai, elusi DNA yang buruk dari DBS atau karena adanya inhibitor PCR seperti heparin. Untuk menghindari hasil positif palsu, amplifikasi *reference gene* perlu dilakukan. Nilai *cutoff* TREC bervariasi pada beberapa wilayah, dengan mean nilai normal TREC yang juga berbeda-beda pada setiap populasi. Sebuah *systematic review* merekomendasikan nilai *cutoff* 25 TREC/ μ L untuk meningkatkan deteksi seluruh kasus SCID tipikal dan kasus TCL lainnya.^{16,23,24}



Gambar 5. Skema prosedur pemeriksaan TREC.²⁴

SIMPULAN

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) atau yang dikenal dengan nama lain “*Bubble Boy Disease*” merupakan penyakit imunodefisiensi primer akibat kerusakan berat pada imunitas seluler dan humoral yang membuat penderitanya rentan terhadap infeksi oportunistik dan rekuren. Hingga saat ini terdapat 18 jenis SCID berdasarkan defek genetik yang dikategorikan dari ada atau tidaknya sel B dan/atau sel NK selain dari absennya sel T.

Ditemukan banyak pada periode neonatal yang muncul secara familial maupun sporadik pada SCID. Keterlambatan diagnosis saat ini menjadi problem yang serius karena dapat menimbulkan komplikasi fatal bahkan kematian. Gejala SCID pada awal kelahiran seringkali tidak spesifik sehingga disarankan

pelaksanaan program skrining SCID pada bayi baru lahir untuk meningkatkan cakupan diagnosis. Perlu perhatian khusus terhadap beberapa kondisi imunodefisiensi yang menyerupai SCID agar tidak terjadi kesalahan interpretasi, antara lain malnutrisi ekstrim, HIV/AIDS, dan beberapa jenis kombinasi imunodefisiensi lainnya.

Tatalaksana untuk penderita SCID terdiri dari manajemen konservatif dan kuratif. Pasien sebaiknya dirawat pada unit pediatrik khusus, atau unit isolasi. Prinsip tatalaksana konservatif yaitu untuk mencegah terjadinya infeksi oportunistik. Tatalaksana kuratif dilakukan dengan berbagai teknologi seperti terapi penyulihan enzim, *hematopoietic stem cell transplantation*, serta terapi gen. Tatalaksana kuratif dapat menimbulkan beberapa komplikasi sehingga perlu dipertimbangkan *risk ratio* dan benefit-nya.

Prognosis pasien secara umum cukup baik, namun bervariasi tergantung usia dilakukannya terapi, jenis terapi, serta komplikasi yang dialami. Penelitian mengenai SCID hingga saat ini terus berlanjut, sehingga disarankan untuk terus memantau perkembangan terkini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(3):194–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.004>
2. Candotti F, Villartay J-P de, Moshous D, Villa A, Notarangelo LD. Severe combined immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm ER, editors. *Stiehm's Immune Deficiencies* [Internet]. 2nd ed. Academic Press; 2020. p. 153–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00007-7>
3. Al Sukaiti N, Ahmed K, Alshekaili J, Al Kindi M, Cook MC, Farsi T Al. A Decade Experience on Severe Combined Immunodeficiency Phenotype in Oman, Bridging to Newborn Screening. *Front Immunol*. 2021;11(January).
4. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(October).
5. Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives one at a time. *Immunol Res*. 2020;68(1):48–53.
6. Blom M, Zetterström RH, Stray-Pedersen A, Gilmour K, Gennery AR, Puck JM, et al. Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;1–9.

7. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A practical approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency using the T cell receptor excision circle assay. *Front Immunol*. 2017;8(NOV):1–6.
8. Heimall J. Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview [Internet]. Puck JM, TePas E, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview>
9. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(7):729–38.
10. Heimall J. Severe combined immunodeficiency (SCID): Specific defects [Internet]. Puck JM, TePas E, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-specific-defects>
11. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.
12. Chinen J. Severe combined immunodeficiency [Internet]. *BMJ Best Practice*. 2020 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/596>
13. Moule MG, Cirillo JD. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(February):1–12.
14. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency-an update. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015 Nov;1356(1):90–106. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12849>
15. Walter JE. Early Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency [Internet]. Third Edition. Hematology, Immunology and Genetics. Elsevier; 2019. 173–193 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-54400-9.00015-1>
16. Madkaikar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian J Pediatr*. 2016;83(5):455–62.
17. Michniacki TF, Seth D, Secord E. Severe Combined Immunodeficiency: A Review for Neonatal Clinicians. *Neoreviews*. 2019;20(6):e326–35.
18. Hanson IC, Shearer WT. Ruling out HIV infection when testing for severe combined immunodeficiency and other T-cell deficiencies. *J Allergy Clin*

- Immunol [Internet]. 2012;129(3):875-876.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.065>
19. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: Recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667–72.
20. Dvorak CC. Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiencies [Internet]. Puck JM, TePas E, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-for-severe-combined-immunodeficiencies>
21. Vaillant JA, Mohseni M. Severe Combined Immunodeficiency [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539762/?report=classic>
22. Mahendra C. Imundefisiensi primer dan deteksi dininya. *Tarumanagara Med J*. 2021;3(2):432–41
23. Van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416–30.
24. Son S, Kang J-M, Kim JM, Sung S, Kim Y-S, Lee H, et al. The First Newborn Screening Study of T-Cell Receptor Excision Circle and κ -Deleting Recombination Excision Circle for Severe Combined Immunodeficiency in Korea: A Pilot Study. *Pediatr Infect Vaccine* [Internet]. 2017;24(3):134. Available from: <https://piv.or.kr/DOIx.php?id=10.14776/piv.2017.24.3.134>