



Defisiensi Adenosine Deaminase

Diana Puspita Sari Purba

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Defisiensi enzim *adenosine deaminase* (ADA) adalah suatu kelainan genetik autosomal resesif. Kondisi ini umum berkaitan dengan kondisi imunodefisiensi yang kompleks dan fatal karena disfungsi sel T, B, dan sel *natural killer* pada bulan – bulan pertama kehidupan. Pada beberapa kasus, kondisi ini bermanifestasi pada usia dewasa dan lebih ringan. Variasi manifestasi klinis ini diyakini terkait dengan variabilitas mutasi genetik dan penting diperhatikan dalam diagnosis dan terapi.

Kata kunci: *Adenosine deaminase*, imunodefisiensi, mutasi genetik

ABSTRACT

Adenosine deaminase (ADA) deficiency is an autosomal recessive genetic disorder. This condition typically leads to a severe combined immunodeficiency (SCID) with dysfunction of T, B, and natural killer (NK) cells in the first few months of life. Some cases are with later onset and relatively milder disease. This spectrum of phenotype is largely related to the variability in genetic mutations and poses challenge for diagnosis and therapeutic option for clinician. **Diana Puspita Sari Purba. Adenosine deaminase deficiency.**

Keywords: Adenosine deaminase, genetic mutation, immunodeficiency

PENDAHULUAN

Imunitas merupakan hal hakiki dalam kehidupan dan merupakan perangkat penting untuk perlawanan terhadap mikroorganisme patogen. Respons imun dikendalikan oleh sejumlah mekanisme regulasi; ratusan produk gen telah dikenali sebagai efektor ataupun mediator. Jika ekspresi serta fungsi salah satu produk ini secara genetik terganggu, maka terjadilah kondisi imunodefisiensi primer (IDP).¹

Konsekuensi kondisi defisiensi imunitas primer sangat bervariasi tergantung fungsi molekul yang cacat; menyebabkan berbagai tingkat kerentanan terhadap infeksi patogen serta mikroorganisme oportunistik, mulai dari yang sangat luas seperti pada kondisi imunodefisiensi kompleks dan fatal/*severe combine immunodeficiency* (SCID) sampai pada kerentanan terhadap mikroorganisme tunggal seperti pada *mendellian susceptibility to mycobacterial disease* (MMSD).¹

Defisiensi *adenosine deaminase* (ADA) merupakan salah satu penyebab kelainan imunodefisiensi primer. Pada defisiensi ADA, terjadi gangguan metabolisme purin

yang menyebabkan akumulasi metabolit bersifat toksik yang kemudian menyebabkan gangguan perkembangan, viabilitas, serta fungsi limfosit. Limfopenia dan penurunan fungsi imun merupakan dua manifestasi tersering defisiensi ADA.²

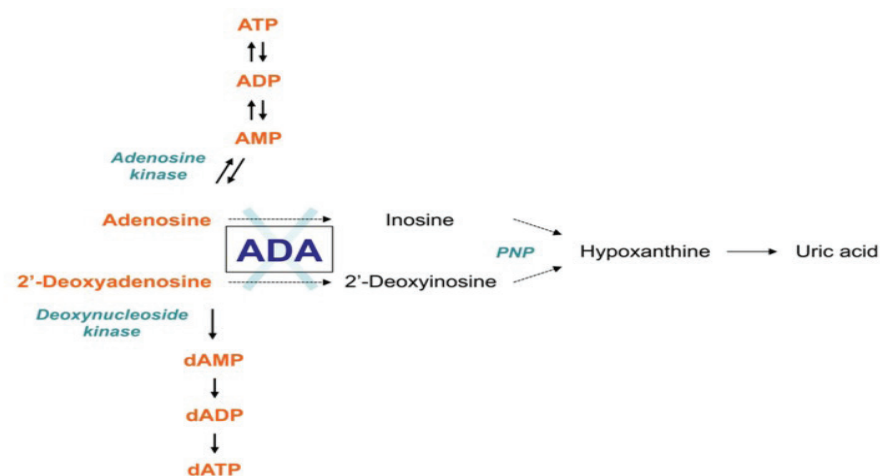
EPIDEMIOLOGI

Kejadian ADA *deficiency* sangat jarang, insidens secara keseluruhan diperkirakan sebesar 1 di antara 200.000 kelahiran hidup.²

PATOFISIOLOGI

Adenosine deaminase (ADA) ialah enzim yang berperan dalam jalur metabolisme purin. ADA tersebar luas ditemukan di semua sel, termasuk eritrosit, leukosit, dan serum,^{2,3} terutama dijumpai di jaringan limfoid, terutama timus, otak, dan traktus gastrointestinal.^{1,2}

ADA mengkatalisasi proses *deaminasi adenosine* dan *2' deoxyadenosine* serta komponen *adenosine* termetilasi lain yang



Gambar. Metabolisme *adenosine deaminase* (ADA).²



terbentuk secara alamiah, yang kemudian menghasilkan *inosine* dan *deoxynosine*. Konversi lebih lanjut nukleosida terdeaminasi ini kemudian membentuk *hipoxantin* yang kemudian bertransformasi secara ireversibel menjadi asam urat (**Gambar**).²

Defisiensi ADA menyebabkan akumulasi metabolit *adenosine* dan *2'deoxyadenosine* yang menginduksi kematian prematur progenitor sel limfosit yang mengganggu diferensiasi limfosit, viabilitas, serta fungsi limfosit.¹⁻³

Defisiensi ADA terjadi karena mutasi gen ADA1 pada kromosom 20q13.11.³

Defisiensi ADA dapat memberikan gambaran defek imun dan defek non-imun

Defek Imun

Limfopenia dan penurunan fungsi imun merupakan dua manifestasi tersering defisiensi ADA. Hal ini terkait dengan hipoplasia timus dan penurunan dalam jumlah besar ketiga kelompok limfosit, yaitu limfosit T, B, dan NK. Karakteristik defisiensi ADA *onset* awal berupa tidak adanya imunitas seluler dan humoral serta kondisi infeksi akibat jamur, virus, dan agen oportunistik yang progresif dan fatal. Kadar imunoglobulin total mungkin hanya turun sedikit pada awal kelahiran karena masih adanya kontribusi IgG maternal, sedangkan IgM dan IgA yang umumnya tidak melintasi barier plasenta kadarnya nihil. Saat kadar IgG menurun seiring terjadinya bersihan antibodi maternal, hipogamaglobulinemia menunjukkan absennya imunitas humoral. Sebanyak 20% kasus ADA-SCID muncul pada masa anak – anak (*delayed*) atau pada masa dewasa (*late*). Pasien tipe *delayed* atau *late onset* menunjukkan imunodefisiensi yang signifikan, namun dengan manifestasi klinis bervariasi. Pada *late onset* kadar imunoglobulin serum terganggu, kadar IgG2 sangat rendah atau bahkan tidak terdeteksi. Kadar IgE meningkat dan sering berkaitan dengan kejadian eksim dan asma.^{2,3}

Defek Non-Imun

Tampilan awal dan penting ADA-SCID disebabkan oleh defek imunitas. Beberapa manifestasi abnormalitas non-imun juga dijumpai, menunjukkan bahwa penyakit ini harus dipertimbangkan sebagai kelainan metabolik sistemik. ADA dijumpai tersebar

luas pada semua tipe sel, jika tidak tersedia akan terjadi toksisitas metabolik sistemik yang sering berkaitan dengan kerusakan organ termasuk hati dan ginjal, sistem skelet, kelainan neurologis, dan gangguan tingkah laku. Akumulasi adenosine dan *2'deoxyadenosine* mengganggu *lymphocyte signaling pathways* yang dapat memicu proses fagositosis dan inflamasi; beberapa sel imun alamiah/*innate* dan jalur lain yang kurang sensitif terhadap kondisi defisiensi ADA menyebabkan proses kronis inflamasi kronis dan fibrosis. Karena komplikasi infeksi umumnya mendominasi presentasi klinis pada bayi defisiensi ADA, manifestasi non-imunologis dan perjalanan alamiah penyakit ini dapat tersamar.^{2,4}

KLINIS

Spektrum klinis defisiensi ADA makin luas seiring waktu, karena bentuk atipikal ataupun bentuk ringan telah dapat diidentifikasi. Sekitar 80% - 90% defisiensi ADA memiliki bentuk klasik fenotip SCID dengan manifestasi penyakit muncul pada bulan – bulan pertama kehidupan (*early onset*). Sisanya dalam bentuk lanjut dengan manifestasi *delayed* (usia 1-10 tahun) atau *late* (umumnya pada dekade kedua sampai keempat). Pasien - pasien *late onset* pada awalnya dapat memiliki sejumlah limfosit bersirkulasi yang kemudian akan menurun dengan cepat. Sejumlah kecil, yakni 3% aktivitas enzim yang tersisa dapat menjaga fungsi imunitas mendekati normal hingga usia dewasa. Oleh karena itu, beberapa pasien dapat memiliki fungsi imunitas normal sampai akhirnya timbul dekomposisi pada usia dewasa dan timbul komplikasi infeksi yang kemudian menarik perhatian dan mengarahkan ke diagnosis. Pada beberapa kasus, mutasi somatik dapat menyebabkan kesembuhan spontan.^{2,3,5}

Kebanyakan pasien defisiensi ADA datang dengan infeksi yang mengancam nyawa, diare kronik persisten dan gangguan pertumbuhan pada bulan – bulan pertama kehidupan.^{2,3} Fatalitas penyakit bervariasi pada tahun-tahun pertama kehidupan pada kondisi penyakit yang tidak mendapat terapi.

Manifestasi Klinis

Defisiensi ADA dengan Fenotip SCID

Mayoritas pasien defisiensi ADA yang bermanifestasi sebagai SCID datang dengan infeksi berat yang mengancam nyawa, diare kronis persisten, dan gangguan pertumbuhan.

Penyakit ini timbul dengan *onset* awal/*early onset* dan umumnya fatal. Biasanya terdiagnosis pada usia 6 – 12 bulan.

Infeksi inisial mengenai paru, saluran cerna, dan kulit dengan akut dan berulang disebabkan bakteri, protozoa, jamur, dan virus. Organisme penyebab infeksi serta lokasi infeksi tersering antara lain:

- *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumonia
- Kandidiasis oral, esofagus, dan intestinal
- Dermatitis akibat *candida* pada lokasi pemakaian popok pada bayi
- Infeksi herpetiform, termasuk *cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr virus* (EBV), dan *varicella-zoster virus* (VZV)
- Parainfluenza dan infeksi enterovirus

Vaksinasi menggunakan vaksin hidup dapat fatal, selain itu transfusi juga dapat menyebabkan berbagai reaksi *graft-versus-host* yang bersifat fatal.

Pada pemeriksaan fisik sering tidak dijumpai pembesaran kelenjar getah bening, ukuran tonsil sangat kecil, serta dapat dijumpai hepatosplenomegali. Penonjolan persambungan kostokondral yang umum pada rakitis juga sering dijumpai pada pasien – pasien defisiensi ADA.

Defisiensi ADA dengan Gambaran Fenotip Lain

Pada pasien dengan usia yang lebih lanjut dapat menampilkan gejala dan tanda yang sama seperti defisiensi ADA *onset* awal. Namun, umumnya klinis lebih ringan. Keparahan berdasarkan kuantitas serta kualitas defisiensi ADA. Berbagai studi menunjukkan defisiensi ADA harus dipertimbangkan bahkan pada individu usia tua dengan kondisi limfopenia yang tidak dapat dijelaskan disertai defisiensi imun.

Abnormalitas neurologis, termasuk defisit kognitif, masalah tingkah laku, abnormalitas cara berjalan, hipo dan hipertonia, dan hilang pendengaran tipe sensorineural dapat menjadi manifestasi defisiensi ADA. Di samping itu, limfoma, dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP), dan *pulmonary alveolar proteinosis* (PAP) juga pernah dilaporkan.

Penyembuhan spontan dapat terjadi pada defisiensi ADA, terkait dengan perubahan struktur somatik sel.



PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorium

Pada individu normal, kadar *adenosine* dan *nucleosida* serta *deoxynucleosida purine* lainnya sangat rendah bahkan tidak terdeteksi pada sel, plasma, dan urin karena diubah dengan cepat pada proses metabolisme.⁵⁻⁷ Pada defisiensi ADA, ADA maternal tidak lagi tersedia setelah lahir, maka terjadi peningkatan konsentrasi *adenosine*, *deoxyadenosine*, dan dATP serta penurunan nilai ATP.⁵⁻⁷

Temuan laboratorium utama yang spesifik mendukung diagnosis defisiensi ADA adalah:⁵

- Peningkatan kadar *adenosine*, *deoxyadenosine*, dan dATP dalam jumlah besar
- Konsentrasi *adenosine* dan *deoxyadenosine* plasma bervariasi, namun biasanya meningkat hingga 0,5 – 10 mM untuk masing – masing komponen.
- Di urin, kadar *adenosine* lebih rendah daripada *deoxyadenosine*, menunjukkan penggunaan kembali *adenosine* melalui proses fosforilasi sel.
- Aktivitas enzim *s-adenosylhomocysteine* di sel darah merah sangat menurun, karena diinaktivasi oleh *deoxyadenosine*.

Pemeriksaan laboratorium juga dapat digunakan untuk menilai kondisi sistem imunitas. Pada imunodefisiensi kompleks yang disebabkan defisiensi ADA (ADA-SCID), derajat keparahan defisiensi sel T bermanifestasi berupa:^{1,5}

1. Limfopenia berat, dengan jumlah CD3+ dan CD4+ rendah dan kadar limfosit B serta sel NK rendah jika berdasarkan kelompok umur.
2. Respons buruk aktivitas mitogenik limfosit *in vitro* dan respons terhadap antigen
3. *Mixed lymphocyte reaction* (MLR) tidak dijumpai
4. Ekspresi abnormalitas sel B tidak seragam. Respons antibodi spesifik tidak meningkat pada mayoritas pasien dan defisiensi imunoglobulin yang bervariasi, antara lain nilai IgA atau IgM rendah/ tidak dijumpai sama sekali dan kadar imunoglobulin G total ataupun sub-kelas IgG rendah, terutama IgG2. Kadar IgE dapat meningkat. Kondisi panhipogamaglobulinemia dapat dijumpai.

Gambaran abnormalitas hematologi lainnya juga termasuk anemia hemolitik autoimun,

trombositopenia, dan eosinofilia.^{5,6}

Radiologi

Foto toraks dapat menunjukkan tidak ada bayangan timus. Pemeriksaan radiologi juga menunjukkan iga anterior menonjol, displasia pelvis, dan pemendekan prosesus transversal vertebra dengan bagian ujung pipih (*platyspondyly*) dan penebalan metafisis tulang panjang.^{5,6}

Histologi

Dijumpai gambaran displasia timus, dengan diferensiasi buruk di daerah kortikomedular, adanya sekumpulan sel epitel tidak berdiferensiasi dan tidak dijumpai apparatus Hassall.⁵

DIAGNOSIS

Kriteria diagnostik:

1. Bukti adanya kondisi imunodefisiensi, dengan hitung limfosit T, B, dan NK darah tepi sangat rendah, dan tidak dijumpai timus serta organ limfoid lain.
2. Nilai aktivitas katalitik enzim *adenosine deaminase* <1% pada hemolizat (pada pasien yang tidak mendapat transfusi) atau pada jenis sel lain (fibroblas, sel *mononuclear*)

TERAPI

Intervensi segera sangat penting karena infeksi oportunistik sangat sering terjadi pada minggu – minggu awal kehidupan. Di samping itu, akumulasi metabolit toksik akan menyebabkan gangguan ireversibel pada perkembangan sistem imun.²

Secara umum, paparan terhadap penyakit infeksi harus diminimalkan. Pasien harus mendapat antibiotik profilaksis, termasuk profilaksis terhadap *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*). Namun, risiko mielotoksitas yang diinduksi antibiotik juga harus mendapat perhatian.^{2,5} Produk tertentu tidak boleh diberikan, termasuk vaksin hidup atau yang tidak diradiasi dan produk darah yang positif mengandung *cytomegalovirus* (CMV).

Terapi imunoglobulin, termasuk profilaksis terhadap *respiratory syncytial virus* (RSV) harus diberikan.^{1,2} Transplantasi sumsum tulang dengan *hematopoietic stem cell* (HSC)/ sel induk sumsum tulang sejak lama menjadi terapi andalan. Dua pilihan terapi lain, yakni: terapi sulih enzim dengan *pegylated bovine*

ADA (PEG-ADA) dan *autologous HSC-Gene Therapy* (HSC-GT). Modalitas terapi yang berbeda dapat menyulitkan pemilihan terapi.^{2,3,8}

Hematopoietic Stem Cell-Transplantation

Transplantasi sumsum tulang dengan sel induk allogenik hingga saat ini masih menjadi terapi andalan dalam tatalaksana defisiensi ADA. Berdasarkan sumber donor, transplantasi sumsum tulang dapat dibagi atas sumber donor dari saudara kandung (*matched sibling donors*), donor dari anggota keluarga lain (*matched family donors*), dan donor yang tidak memiliki hubungan kekeluargaan (*matched unrelated donors*).¹⁰ Transplantasi sel induk sumsum tulang allogenik dari donor saudara kandung *human leukocyte antigen* (HLA)-*compatible* merupakan pilihan karena memberikan kelangsungan hidup jangka panjang serta pemulihan sistem imun pasien ADA-SCID dan varian imunodefisiensi primer lain. Tetapi hanya <20% pasien ADA-SCID yang memiliki donor keluarga dengan HLA sesuai, sehingga transplantasi sering dilakukan dengan donor anggota keluarga lain atau bukan keluarga.^{2,10}

Suatu studi retrospektif multisenter atas pasien 106 pasien ADA-SCID yang mendapat transplantasi menunjukkan transplantasi dengan donor saudara kandung dan donor anggota keluarga lain memiliki harapan hidup lebih baik (86 dan 81%) dibandingkan transplantasi dengan donor bukan anggota keluarga (66%).¹⁰ Tanpa memandang sumber donor transplantasi, peningkatan jumlah sel T secara keseluruhan hampir sama. Pemulihan sel T lebih cepat pada kelompok donor saudara kandung. Perbaikan imunitas humoral tercapai pada hampir seluruh pasien dan mayoritas pasien dapat menghentikan terapi imunoglobulin, menunjukkan adanya pemulihan imun yang relatif menyeluruh. Berdasarkan data, perbaikan manifestasi imunologis dan metabolik pada defisiensi ADA pasca-transplantasi terpelihara hingga sepuluh tahun, bahkan lebih.¹⁰ Namun, dapat dijumpai keterlambatan ataupun rekonstitusi imun suboptimal pada beberapa pasien pasca-transplantasi, akibat penurunan fungsi imun bertahap. Di samping itu, komplikasi seperti *graft-versus-host disease*, manifestasi autoimun dan inflamasi, infeksi persisten dan berbagai penyakit terkait transplantasi, juga dapat mempengaruhi kelangsungan hidup



serta keberhasilan terapi transplantasi sel induk sumsum tulang.^{2,8,10}

Terapi Sulih Enzim dengan PEG-ADA

Terapi sulih enzim menggunakan *pegylated bovine adenosine deaminase* (PEG-ADA) dikembangkan sebagai terapi *lifesaving*, bukan kuratif, pada pasien yang tidak mempunyai donor dengan kesesuaian HLA. Modifikasi kimiawi terhadap enzim berasal dari sapi mengurangi imunogenesitas dan mencegah degradasinya oleh enzim protease dan antibodi, sehingga dapat bersirkulasi lebih lama. Ambilan seluler enzim PEG-ADA tidak signifikan dan distribusinya terbatas di plasma. Enzim ADA yang aktif ini akan bersirkulasi kontinu dan mengeliminasi akumulasi *adenosine* dan *2'-deoxyadenosine*.²

Lebih dari 150 pasien di seluruh dunia telah mendapat terapi ini.^{2,13} PEG-ADA biasanya diberikan satu kali atau dua kali seminggu intramuskuler. Secara umum, terapi PEG-ADA ini ditoleransi cukup baik, dengan manfaat

klinis tampak pada bulan pertama terapi. Berbagai studi menunjukkan bahwa dengan terapi PEG – ADA, jumlah absolut limfosit T dan B serta sel N meningkat dan fungsi protektif sistem imun juga berkembang.^{2,10}

Beberapa efek samping PEG-ADA, antara lain disregulasi sistem imun termasuk kondisi autoimunitas (diabetes tipe 1, hipotiroidisme, imun trombositopenia, anemia hemolitik) dan alergi. Kekhawatiran lain ialah timbulnya komplikasi serius dalam 8 – 10 tahun, seperti keganasan limfatik dan hati serta perburukan insufisiensi pulmoner kronik.^{2,10,11} Efek samping utama terkait penggunaan PEG-ADA ialah terbentuknya antibodi anti-ADA.²

Terapi Gen

Terapi gen dengan sel induk merupakan pilihan yang menjanjikan untuk kelainan sistem imun. Defisiensi ADA saat ini sedang menjadi bahan penelitian intensif dan menjadi model terapi gen untuk kelainan – kelainan bawaan.^{2,14}

Uji klinis menggunakan transfer gen yang dimediasi retrovirus dari gen ADA normal kepada sel induk sumsum tulang autolog.^{2,14} Sejak tahun 2003, 37 pasien telah mendapat terapi ini di Italia, Inggris, dan Amerika, mayoritas menunjukkan keuntungan klinis; Seluruh pasien tersebut dapat bertahan hidup dan 26 orang di antaranya tidak lagi membutuhkan terapi sulih enzim dengan PEG – ADA.² Terapi gen mampu meningkatkan hitung limfosit, perbaikan respons imun humoral dan seluler serta mengefektifkan proses detoksifikasi.^{2,14}

SIMPULAN

Defisiensi ADA merupakan kelainan imunodefisiensi primer yang diturunkan secara autosomal resesif, prevelensinya jarang, dan bersifat fatal, serta dengan manifestasi klinis bervariasi yang sering menyulitkan diagnosis dan masih memberikan tantangan terapi. Diagnosis dini dan intervensi segera diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi defisiensi ADA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alan Fischer. Primary immune deficiency disease. In: Dennis L, Stephen L, Larry J, editors. Harrison's principle of internal medicine. 19th ed. McGraw Hill; 2015 .p. 2103 -13
2. Sauer A, Brigida I, Carriglio, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol.* 2012;3:265. doi: 10.3389/fimmu.2012.00265.
3. Poliani PL, Vermi W, Facchetti F. Thymus microenvironment in human primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(6):489-95. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283327e5c.
4. Eline T, Luning P. Restoring balance to B cells in ADA deficiency. *J Clin Invest.* 2012;122(6):1960 –2
5. Ozsahin H, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Fuhrer H, Tuchschnid P, Jochum W, et al. Adenosine deaminase deficiency in adults. *Blood* 1997;89(8):2849-55
6. Bollinger ME, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Schwarz K, Hershfield MS, Lederman HM. Brief report: Hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1367-71
7. Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE, Smith PT, Sitkovsky MV. Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling. *J Clin Invest.* 2001;108(1):131-41
8. Cassani B, Mirolo M, Cattaneo F, Benninghoff U, Hershfield M, Carlucci F, et al. Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients. *Blood* 2008;111(8):4209–19
9. Gaspar HB, Cooray S, Gilmour KC, Parsley KL, Zhang F, Adams S, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency leads to long-term immunological recovery and metabolic correction. *Sci Transl Med.* 2011;3(97):97ra80
10. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2012;120(17):3615-24. doi: 10.1182/blood-2011-12-396879.
11. Hershfield MS. PEG-ADA: An alternative to haploidentical bone marrow transplantation and an adjunct to gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Hum Mutat.* 1995;5(2):107-12.
12. Chan B, Wara D, Bastian J, Hershfield MS, Bohnsack J, Azen CG, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* 2005; 117(2):133-43
13. Gaspar H, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield M, Notorangelo L. How i treat ADA deficiency. *Blood.* 2009;114:3524 - 32
14. Aiuti A. Gene therapy for adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004;17:505–16.