



Sindrom Wiskott-Aldrich (SWA) - Sebuah *Rare Disease*

Putu Satya Pratiwi
RSUD Sanjiwani, Gianyar, Bali

ABSTRAK

Sindrom Wiskott-Aldrich (SWA) merupakan kelainan imunodefisiensi primer langka terkait kromosom-X, ditandai dengan trias eksema, trombositopenia, infeksi berat, dan rekuren. Spektrum gangguan ini mulai dari gejala ringan trombositopenia terisolasi hingga presentasi klinis *full-blown* dengan perdarahan, imunodefisiensi, atopi, autoimmunitas, dan keganasan yang mengancam nyawa. Kemajuan transplantasi sel punca hematopoietik dan terapi gen saat ini memberi harapan untuk mengganti sistem limfohematopoietik yang mengalami defek.

Kata kunci: Imunodefisiensi primer, penyakit langka, sindrom Wiskott-Aldrich

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a rare primary X-linked immunodeficiency disorder characterized by eczema, thrombocytopenia, severe, and recurrent infections. The spectrum of these disorders includes mild symptoms with isolated thrombocytopenia to full-blown life-threatening presentation with bleeding, immunodeficiency, atopy, autoimmunity, and malignancies. Hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy now offers hope to replace the defective lymphohematopoietic system. **Putu Satya Pratiwi. Wiskott-Aldrich Syndrome - A Rare Disease**

Keywords: Primary immunodeficiency, rare disease, Wiskott-Aldrich syndrome,

PENDAHULUAN

Berdasarkan registri *European Society of Immunodeficiency*, sindrom Wiskott-Aldrich diperkirakan menyumbang 3% kelainan imunodefisiensi primer.¹ Insidens SWA di Amerika Serikat dan Kanada diperkirakan ~1:250.000 kelahiran laki-laki.² Diagnosisnya bisa tertunda hingga dewasa terutama pada kasus ringan; gambaran klinis umum biasanya muncul pada bulan pertama hingga tahun-tahun awal kehidupan. Gen Sindrom Wiskott-Aldrich (SWA) teridentifikasi pada kromosom X (posisi Xp11.22-p11.23) berdasarkan *cloning* posisional, dan Dr. Wiskott mengonfirmasi adanya delesi dua nukleotida pada posisi 73-74 (AC73-74del) di keluarga ketiga saudara laki-laki dengan gambaran klinis di atas. Delesi tersebut menyebabkan *frameshift* dan terminasi dini protein.¹⁻³

Protein WAS (WASp) merupakan protein multifaset yang menyebabkan beberapa gangguan klinis. Mutasi yang menyebabkan tidak adanya WASp menimbulkan SWA klasik, terdiri dari trombositopenia dengan *platelet* berukuran kecil, eksim, infeksi rekuren akibat

imunodefisiensi, dan meningkatnya insidens autoimmunitas dan keganasan. Mutasi yang menyebabkan berkurangnya protein SWA menyebabkan trombositopeni terpaut kromosom-X (*X-linked thrombocytopenia/XLT*) ditandai dengan trombositopenia dan kadang diikuti eksim serta imunodefisiensi yang lebih ringan. Mutasi *GTPase-binding domain* (GPD) dari WASp menyebabkan neutropenia dan mielodisplasia dengan derajat bervariasi, disebut *X-linked neutropenia* (XLN). Dalam bentuk berat, SWA menyebabkan kematian dini karena infeksi ataupun perdarahan. Hingga saat ini, terapi kuratif pilihan berupa transplantasi sel punca hematopoietik (*human stem cells*, HSC) dan terapi gen.¹⁻⁵

KLINIS

Trombositopenia

Trombositopenia hampir selalu ditemukan dengan derajat keparahan bervariasi. Kira-kira setengah pasien SWA memiliki trombositopenia <20.000/uL. Komplikasi perdarahan terjadi pada lebih dari 80% pasien SWA. Komplikasi perdarahan bisa mengancam nyawa pada 30% pasien (seperti perdarahan

gastrointestinal, perdarahan intrakranial), atau ringan seperti epistaksis, ekimosis, petekie.⁶

Imunodefisiensi

Disfungsi limfosit-T merupakan faktor klinis utama imunodefisiensi yang berkaitan dengan SWA. Gangguan polimerisasi aktin dan berkurangnya akumulasi perforin menyebabkan berkurangnya aktivitas sitolitik sel *natural killer* (NK). Respons imun yang berkurang meningkatkan risiko infeksi, salah satunya adalah otitis media. Defisiensi protein SWA menyebabkan mikrotrombositopenia dan meningkatnya kejadian perdarahan telinga tengah dan dalam, dan menjadi penyebab gangguan perfusi. Pada pasien SWA sering ditemukan tuli tipe campuran.⁷

Abnormalitas sistem imun menyebabkan kerentanan terhadap berbagai macam patogen infeksi, namun komplikasi infeksi sebagai manifestasi tunggal sangat jarang (<5% kasus). Imunodefisiensi melibatkan sel T dan dikaitkan dengan defek sel T baik secara kuantitatif maupun kualitatif. Umumnya pasien SWA memiliki hitung limfosit absolut

Alamat Korespondensi email: pratiwisatya@gmail.com



>1000/uL, menunjukkan tidak adanya limfopenia profunda seperti pada gangguan imunodefisiensi primer lain. Hitung limfosit absolut <1000/uL hanya ditemukan pada 22% pasien SWA.⁶

Autoimunitas

Diperkirakan 40% pasien SWA membentuk autoimunitas; banyak pasien mengalami beberapa manifestasi penyakit autoimun. Sullivan melaporkan dua dari tiga pasien SWA dengan manifestasi autoimun memiliki beberapa kelainan autoimun sekaligus.⁸ Manifestasi autoimun tersering pada SWA termasuk anemia hemolitik autoimun (14%), vaskulitis (13%), penyakit ginjal (12%), dan artritis kronis (10%).⁸ Autoimunitas diperkirakan karena terbentuknya autoantibodi atau klon sel-T yang autoreaktif.⁶

Atopi

Rash eksematosa merupakan gambaran klinis paling menonjol, paling sering ditemukan pada sekitar 80% pasien SWA. Eksema ini bisa berat dan memengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan, dan meningkatkan kerentanan akan komplikasi infeksi. Temuan laboratorium bisa eosinofilia serta peningkatan kadar IgE serum, sangat sesuai dengan karakteristik diagnostik dermatitis atopik. Rinitis alergika, asma, dan kelainan terkait alergi makanan juga sering ditemukan. Prevalensi alergi terhadap makanan yang umum (seperti kacang, udang, susu, putih telur, gandum) ditemukan lebih sering dibandingkan pada populasi umum.²

Malignansi

Studi retrospektif melaporkan kejadian malignansi sebesar 13-22% pada pasien dengan presentasi klinis berat, dengan usia *onset* 9,5 tahun; risiko meningkat pada penderita kelainan autoimun. Limfoma, terutama tipe non-Hodgkin dan kadang diinduksi-EBV, merupakan neoplasma yang paling sering didiagnosis, ditemukan pada situs ektranodal. Selain itu, ditemukan juga leukemia limfoblastik, mielodisplasia, gangguan mieloproliferatif, dan keganasan nonlimforetikular lainnya (seperti seminoma, karsinoma testikular, glioma, neuroma, dan sarkoma Kaposi).² Dalam laporan kasus Kaneko, dkk. (2018), gambaran SWA sulit dibedakan dari purpura trombositopenik imun (PTI).⁹ SWA sering didiagnosis sebagai PTI, yang menyebabkan tatalaksana kurang sesuai

dan menunda terapi definitif. Kaneko, dkk. menyarankan untuk mempertimbangkan SWA sebagai diagnosis banding pada kasus PTI refrakter yang diikuti infeksi sitomegalovirus.⁹

DIAGNOSIS

SWA harus menjadi diagnosis banding pada anak dengan trombositopenia, baik yang terisolasi maupun bersamaan dengan eksema, dan/atau infeksi saluran napas berulang, autoimunitas, dan/atau kanker.² Diagnosis SWA harus dipertimbangkan pada laki-laki dengan riwayat klinis, temuan pemeriksaan fisik dan data laboratorium yang sugestif (Tabel 1).⁶ Temuan klinis yang konsisten untuk SWA bisa hilang pada saat tertentu dalam perjalanan penyakit, sehingga dibutuhkan pengkajian ulang terkait evolusi klinis, temuan fisik, dan laboratorium. Sekuensing gen SWA dibutuhkan pada kasus meragukan.⁶

Skoring Klinis

Skoring klinis dilakukan setelah diagnosis ditegakkan. Sistem skoring berdasarkan total parameter klinis, masing-masing parameter memiliki skor 1. Rentang skor bervariasi dari 0 hingga 5. Skor lebih besar atau sama dengan 3 dianggap sebagai SWA "klasik". Eksim transien,

imunodefisiensi serta komplikasi infeksius ringan cenderung bukan menunjukkan prognosis buruk, diklasifikasikan sebagai XLT dengan skor SWA 2. Skor SWA 0 pada pasien XLN dan/atau mielodisplasia yang mengalami perbaikan. Perburukan skor mungkin disebabkan oleh perubahan epigenetik. Fungsi lain skoring adalah untuk prognosis; skor SWA lebih tinggi (misal, 5) pada usia lebih muda (misal, pada 2 tahun pertama kehidupan) memiliki risiko morbiditas dan mortalitas lebih buruk.^{2,6}

Hemogram

Beberapa kasus melaporkan trombositopenia intermiten, yang meragukan penegakan diagnosis. Hitung darah lengkap kadang menemukan anemia dan neutropenia yang indikatif untuk autoimunitas, juga limfopenia, terutama pada pasien yang lebih muda.² Berkurangnya volume trombosit juga sering ditemukan. Namun, MPV sering sulit dinilai pada trombositopenia derajat sedang hingga berat.²

Temuan lain, yaitu tidak ada peningkatan fraksi *platelet* imatur (*immature platelet fraction*, atau IPF) pada trombositopenia,

Tabel 1. Temuan klinis dan laboratories sindrom Wiskott-Aldrich⁶

| Pemeriksaan fisik | |
|-------------------------------------|---|
| Kemerahan | Eksim |
| Perdarahan | Peteki, ekimosis |
| Riwayat kesehatan sebelumnya | |
| Kemerahan | Eksim |
| Perdarahan | Perdarahan mukosa (mudah memar, epistaksis, hematokezia, hematuria) atau perdarahan intrakranial |
| Infeksi | Infeksi sinopulmoner berat atau rekuren, infeksi virus, jamur ataupun oportunistik |
| Autoimunitas | Sitopenia, vaskulitis, <i>inflammatory bowel disease</i> , artritis, penyakit ginjal |
| Keganasan | Limfoma |
| Riwayat Keluarga | |
| Penyakit terpaut kromosom-X | Dialami oleh setiap generasi; dengan suseptibilitas utama pada jenis kelamin laki-laki |
| Pemriksaan laboratorium | |
| Hitung darah lengkap | Anemia, mikrositosis, trombositopenia, rerata volume platelet yang rendah |
| Hapusan darah tepi | Mikrotrombosit |
| IgG, IgA, IgM dan IgE serum | |
| Titer isohemaglutinin dan vaksin | Titer isohemaglutinin abnormal, dan respons vaksin yang berkurang terhadap protein, polisakarida, dan vaksin konjugat |
| Subset limfosit dan respons mitogen | Limfopenia sel T dan respons proliferasi abnormal terhadap mitogen |

Tabel 2. Skoring klinis²

| Parameter Klinis | Skor |
|------------------|------|
| Trombositopenia | 1 |
| Eksim | 1 |
| Imunodefisiensi | 1 |
| Autoimunitas | 1 |
| Keganasan | 1 |



umum pada sindrom Wiskott-Aldrich, dan dapat digunakan untuk prediksi diagnosis, apabila hitung *platelet* (dalam ribuan/ μ L) dan persentase IPF dikalikan 75 menghasilkan nilai <500 .²

Fungsi Imun

Pada analisis *flow cytometry* subpopulasi limfosit sering ditemukan rendahnya hitung sel T CD8, dan berkurangnya jumlah limfosit B pada SWA anak, serta rendahnya proporsi sel B memori pada SWA dewasa. Studi imunitas humoral terkadang menunjukkan rendahnya kadar IgM, isohemaglutinin, dan peningkatan IgA pada konsentrasi IgG normal. Titer antibodi imunisasi masa kanak terkadang normal, namun umumnya terdapat defek respons terhadap antigen pneumokokal tidak terkonjugasi.²

Ekspresi WASp

Analisis *flow-cytometry* untuk menilai ekspresi WASp direkomendasikan sebagai skrining jika individu dicurigai SWA. Ekspresi WASp abnormal mungkin mengindikasikan variasi status penyakit. Mutasi yang menyebabkan tidak adanya ekspresi WASp dikaitkan dengan sindrom "klasik" SWA. Protokol pengecatan berbasis-*flow-cytometry whole blood* bermanfaat untuk mendiagnosis pasien dengan SWA dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 100%. Namun, diagnosis SWA tidak bisa dieksklusikan pada kasus dengan klinis yang sangat meyakinkan. Apabila hasil analisis *flow-cytometry* untuk ekspresi WASp menunjukkan hasil normal, dibutuhkan pengujian lebih lanjut jika presentasi klinis mencurigakan.⁶

Analisis Mutasi

Diagnosis definitif SWA membutuhkan informasi terkait mutasi spesifik gen SWA. Penilaian DNA dengan metode sekuensing Sanger klasik tergolong mudah diakses dan bisa mengidentifikasi varian kedua belas ekson dan sekat intron/ekson pada gen SWA.²

Penelusuran lokasi mutasi lain masih dibutuhkan, seperti region promotor distal dan proksimal SWA, jika klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium sangat sugestif diagnosis SWA, namun hasil analisis mutasi negatif.²

MANAJEMEN KLINIS

Supportif

Tatalaksana supportif meliputi penanganan

trombositopenia/perdarahan, manajemen kondisi infeksi serta autoimun.

Pasien perlu mendapat informasi terkait risiko episode perdarahan berat, dan diedukasi untuk mencegah trauma seperti terjatuh, mendaki, termasuk olahraga berisiko tinggi. Episode perdarahan berat mungkin memerlukan antifibrinolitik dan transfusi *platelet*. Transfusi profilaktik untuk menjaga kadar *platelet* mungkin bermanfaat, namun perlu dipertimbangkan risiko terbentuknya antibodi anti-HLA yang bisa mengurangi efikasi transfusi pada emergensi dan risiko dampak negatif pada transplantasi sel punca hematopoietik.¹⁰ Penggunaan agonis reseptor trombopoietin (yang umum digunakan pada purpura trombositopenik idiopatik) memberikan hasil yang bervariasi, dengan efikasi yang beragam, dan efek samping jangka panjang yang masih harus dipelajari.¹⁰ Splenektomi efektif meningkatkan jumlah trombosit, namun berisiko komplikasi infeksi serius.²

Manajemen infeksi meliputi penggunaan kemoprofilaksis, anti-viral, dan antifungal, ditentukan berdasarkan frekuensi, keparahan, dan jenis infeksi setiap individu.² Kondisi autoimun membutuhkan penanganan imunosupresi, yang bertolakbelakang dengan status imunodefisiensi dari pasien SWA.² Limfosit SWA mengekspresikan IL-2 yang lebih sedikit, menyebabkan kerentanan pasien SWA terhadap infeksi dan malignansi. Dosis rendah IL-2 0,5 juta U/ m^2 /hari dapat ditoleransi dengan baik, dan menghasilkan perbaikan jumlah trombosit pada akhir bulan ke-6.² Penelitian tambahan untuk konfirmasi temuan ini masih dibutuhkan.²

Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Alogenik

Hematopoietic stem cell transplantation (HCT) alogenik dinilai sebagai upaya terapeutik yang sangat baik.¹² HCT telah memberikan angka *survival*/sangat baik ($\sim 90\%$ dalam 5 tahun) pada kasus imunodefisiensi primer lain, dengan identifikasi faktor yang mempengaruhi luaran: karakteristik klinis dan jenis donor.¹³ Risiko *graft versus host disease* (GvHD) ditekan dengan pendekatan manipulasi *graft* baru dengan donor haploididentikal.^{14,15}

Sebanyak 55% pasien WAS yang menjalani transplan mengalami manifestasi

autoimun berupa sitopenia yang dimediasi autoantibodi.¹³⁻¹⁵ Meskipun masih belum jelas karena ditemukan pada subjek dengan derajat chimerism donor yang lebih rendah, telah menjadi konsensus umum bahwa pasien SWA dengan fenotipe berat (skor klinis ≥ 3) harus menjalani transplantasi.¹⁶ Pada pasien dengan manifestasi klinis lebih ringan, keputusan HCT berdasarkan pertimbangan tiap kasus.^{2,5}

Terapi Gen

Salah satu kendala transplantasi sel punca hematopoietik alogenik adalah ketersediaan donor keluarga dengan HLA identik, sehingga hanya kurang dari 20% pasien SWA menjalani transplantasi; oleh karena itu, diperlukan bentuk alternatif eksperimental lain dengan dasar terapi gen.^{14,15}

Terapi gen untuk SWA pertama dilakukan dalam uji klinis di Jerman,⁴ vektor retroviral-gamma digunakan untuk mengoreksi sel CD34+ 10 pasien SWA. Sembilan subjek menunjukkan perbaikan hitung trombosit dan respons imun, namun tujuh pasien mengalami leukemia akut karena aktivasi gen LMO2, MDS1, MN1 yang diperantarai oleh integrasi vektor.

Tingginya risiko onkogenesis insersional oleh terapi gen *gamma-retroviral vector-mediated* tersebut, mendorong implementasi protokol transfer gen menggunakan konstruksi berbasis HIV-1, yang memiliki karakteristik genotoksitas lebih rendah.¹⁷ Uji pertama pada tahun 2010 pada 10 pasien. Luaran diamati pada ≥ 1 tahun pasca-terapi gen, didapatkan perbaikan hitung trombosit, fungsi imun, dan manifestasi klinis penyakit.^{18,19} Studi pengaruh terapi gen menemukan distribusi normal subset sel B darah perifer dan sumsum tulang, begitu juga dengan normalisasi kadar limfosit B CD21^{low}, serta penurunan signifikan ekspresi autoantibodi reaktif.¹⁸

Pada studi di Paris dan London, 6 dari 7 pasien yang mendapat regimen kemoterapi menunjukkan perbaikan fungsi imun dan manifestasi klinis selama *follow-up* 6-42 bulan.^{18,20} Penelitian tersebut^{18,20} telah menyimpulkan bahwa koreksi gen progenitor hematopoietik autologous yang dimediasi-lentivirus memberikan manfaat besar bagi pasien SWA, di antara alternatif lainnya. Masa observasi yang lebih panjang dibutuhkan, untuk menilai apakah terapi gen bisa



dimanfaatkan sebagai upaya definitif bagi pasien SWA.^{1,4}

SIMPULAN

Sindrom Wiskott-Aldrich (SWA) merupakan

kelainan terpaut kromosom-X yang langka, dengan gambaran klinis “klasik” terdiri atas trombositopenia, imunodefisiensi, autoimunitas, atopi, dan malignansi. Diagnosis berdasarkan hemogram, studi

fungsi imun, *flow cytometry*, dan pengecatan intraseluler serta analisis mutasi. Manajemen bersifat individual. Transplantasi sel punca hematopoietik (HCT) alogenik dan terapi gen masih membutuhkan studi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Worth A, Thrasher A. Current and emerging treatment options for Wiskott–Aldrich syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(9):1015–32.
2. Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott–Aldrich syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2017;38(1):13–27.
3. Massaad M, Ramesh N, Geha R. Wiskott–Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285(1):26–43.
4. Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee P, Díez I, Dewey R, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott–Aldrich syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(20):1918–27.
5. Ochs H, Filipovich A, Veys P, Cowan M, Kapoor N. Wiskott–Aldrich syndrome: Diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(1):84–90.
6. Buchbinder D, Nugent D, Filipovich A. Wiskott–Aldrich syndrome: Diagnosis, current management, and emerging treatments. *The Application of Clinical Genetics*. 2014;7:55–66.
7. Kariya S, Nishizaki K, Paparella M, Cureoglu S. Temporal bone histopathology case of the month Wiskott–Aldrich syndrome. *Otology & Neurotology*. 2013;34:1–2.
8. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott–Aldrich syndrome. *J Pediatr*. 1994;125(6 Pt 1):876–85.
9. Kaneko R, Yamamoto S, Okamoto N, Akiyama K, Matsuno R, Toyama D, et al. Wiskott–Aldrich syndrome that was initially diagnosed as immune thrombocytopenic purpura secondary to a cytomegalovirus infection. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2018;6.
10. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL III, Brigstocke SL, Bery-Lang MA, Mitchell WB, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott–Aldrich syndrome/X linked thrombocytopenia. *Blood*. 2015;126(11):1367–78.
11. Jyonouchi S, Gwafila B, Gwalani LA, Ahmad M, Moertel C, Holbert C, et al. Phase I trial of low-dose interleukin 2 therapy in patients with Wiskott–Aldrich syndrome. *Clinical Immunology*. 2017;179:47–53.
12. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: An international collaborative study. *Blood*. 2011;118(6):1675–84.
13. Friedrich W, Schutz C, Schulz A, Benninghoff U, Honig M. Results and long-term outcome in 39 patients with Wiskott–Aldrich syndrome transplanted from HLA-matched and -mismatched donors. *Immunol Res*. 2009;44(1–3):18–24.
14. Shin CR, Kim MO, Li D, Bleesing JJ, Harris R, Mehta P, et al. Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1428–35.
15. Kharya G, Nademi Z, Leahy TR, Dunn J, Barge D, Schulz A, et al. Haploidentical T-cell alpha beta receptor and CD19-depleted stem cell transplant for Wiskott–Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1199–201.
16. Oshima K, Imai K, Albert MH, Bittner TC, Strauss G, Filipovich AH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for X-linked thrombocytopenia with mutations in the WAS gene. *J Clin Immunol*. 2015;35(1):15–21.
17. Dupre L, Trifari S, Follenzi A, Marangoni F, Lain de Lera T, Bernad A, et al. Lentiviral vector-mediated gene transfer in T cells from Wiskott–Aldrich syndrome patients leads to functional correction. *Mol Ther* 2004;10(5):903–15.
18. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott–Aldrich syndrome. *Science*. 2013;341:6148.
19. Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, Scaramuzza S, Giannelli S, Pajno R, et al. Safety and clinical benefit of lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome. *Blood*. 2015;126(23):3.
20. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, Caccavelli L, Charrier S, Buckland K, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott–Aldrich syndrome. *JAMA*. 2015;313(15):1550–63.