

Wiskott Aldrich Sendromu: Kısa Derleme

Öner ÖZDEMİR¹, Ümmügülsüm DİKİCİ¹

ÖZ

Wiskott Aldrich Sendromu (WAS) X'e bağlı resesif kalıtılan, nadir görülen genetik bir hastalıktır. WAS proteini (WASp) genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. WAS proteini aktin hücre iskeleti organizasyonu ve sinyalizasyonunda rol oynar, bunun yanında bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde kritik bir rol sahibidir. Hastalığın karakteristik klinik triadı mikrotrombositopeni, egzama ve immun yetmezliktir. Hastaların kliniği WASP mutasyonunun tipine göre şiddetli fenotipten (klasik WAS) daha hafif olanlara (X'e bağlı trombositopeni (XLT) ve X'e bağlı nötropeni) kadar değişiklik göstermektedir. WAS hastalarında bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara yatkınlıkla beraber, otoimmün hastalık (otoimmün hemolitik anemi, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı) ve malignite (özellikle lenfoma) riski artmıştır. WAS hastalarında tedavi yönetimi, klinik fenotipe göre bireyselleştirilmelidir. Enfeksiyonlara yönelik profilaktik antibiyoterapi ve intravenöz immünoglobulin replasman tedavisi uygulanmaktadır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli ise WAS'lı hastalar için altta yatan immün yetmezlik ve trombositopeninin düzeltilmesini sağlayan altın standart tedavidir. Son zamanlarda hematopoietik kök hücre gen tedavisi de potansiyel terapötik strateji olarak gündeme gelmiştir. Ototop gen tedavisi, allojenik kök hücre nakli için donörü olmayan hastalara umut verici bir alternatif olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzama; immünyetmezlik; trombositopeni; Wiskott Aldrich Sendromu.

Wiskott Aldrich Syndrome: Short Review

ABSTRACT

Wiskott Aldrich Syndrome (WAS) is a rare X-linked recessive genetic disorder. It is caused by a mutation in the WAS protein (WASp) gene. The WAS protein plays a role in actin cytoskeleton organization and signaling, as well as a critical role in the function of immune system cells. The characteristic clinical triad of the disease is microthrombocytopenia, eczema and immunodeficiency. The clinical picture of the patients varies from severe phenotype (classical WAS) to milder ones (X-linked thrombocytopenia (XLT) and X-linked neutropenia) depending on the type of WASP mutation. WAS patients have an increased risk of autoimmune disease (autoimmune hemolytic anemia, vasculitis, inflammatory bowel disease) and malignancy (especially lymphoma), along with a predisposition to bacterial, fungal and viral infections. Treatment management in WAS patients should be individualized according to the clinical phenotype. Prophylactic antibiotics and intravenous immunoglobulin replacement therapy are used for infections. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the gold standard treatment for patients with WAS, providing correction of underlying immunodeficiency and thrombocytopenia. Recently, hematopoietic stem cell gene therapy has also come to the fore as a potential therapeutic strategy. Autologous gene therapy appears to be a promising alternative to allogeneic stem cell transplantation for patients without a donor.

Keywords: Eczema; immunodeficiency; thrombocytopenia; Wiskott Aldrich Syndrome.

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünojenisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Öner Özdemir, e-mail: ozdemir_oner@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 29.11.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2023

GİRİŞ

Tarihçe

Alman çocuk doktoru Dr. Alfred Wiskott 1937 yılında, doğumdan kısa süre sonra başlayan; kanlı ishal, peteşi, egzama ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile seyreden, yaşamın erken dönemlerinde gastrointestinal sistem kanaması ve enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybeden üç erkek kardeşte gözlemlediği yeni ailesel bir trombositopeni formunu tanımladı (1). Daha sonra 1954'te Amerikalı çocuk doktoru Dr. Robert Aldrich, kanlı ishal, peteşi, piyoderma ve splenomegali ile hastaneye kaldırılan ve 10 aylıkken bağırsak kanaması ve sepsisten ölen bir erkek çocukta, benzer bir tanımlama yaptı. Dr. Aldrich'in hastasının üç kuşaktan akrabası olan 15 erkek bebekte de aynı sendromun (kulak akıntısı, egzama ve kanlı ishal) komplikasyonlarının olduğu ve bu komplikasyonlar sonucu öldükleri öğrenildi. Dr. Aldrich, ailenin kadın üyelerinin hastalığı klinik semptom oluşturmadan diğer nesile taşıdığını fark ederek, hastalığın X'e bağlı çekinik kalıtım biçimini belirledi (2). 1960'ların başında, hastalık Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) olarak anılmaya başlandı. 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başında ise WAS'tan sorumlu gen tanımlandı ve haritalaması yapıldı (3). 1994 yılında moleküler kusurun tanımlanması, nispeten hafif bir WAS formu olan kronik veya intermittant X'e bağlı trombositopeni (XLT, IXLT) ve miyelopoezin durması nedeniyle oluşan X'e bağlı nötropeni'yi (XLN) içerecek şekilde sendromun klinik spektrumunu genişletmiştir (4,5). Bu derleme çok yönlü olan bu hastalığı tartışarak özetlemektedir.

Moleküler Özellikler

WASP geni, yalnızca hematopoietik hücrelerde eksprese edilen, 502 amino asitli bir hücre içi proteini olan WAS proteinini (WASP) kodlar. WASP, sinyallerin hücre yüzeyinden aktin hücre iskeletine iletilmesinde rol alan protein ailesinin üyesidir. Aktin polimerizasyonunun aktivatörüdür (6). Çok sayıda etkilenmiş üyeye sahip büyük WAS ailelerinden alınan DNA örnekleri incelenerek, WASP geni Xp11.22-Xp11.3.41 bölgesinde haritalanmıştır (7). Bu haritalama verilerine dayanarak, Derry ve arkadaşları (8), WASP genini konumsal klonlama yoluyla izole etmiş ve WAS-XLT'li hastalardan elde edilen lenfoblastoid hücre dizilerinde mutasyonları göstermişlerdir. En sık görülen mutasyon yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır (9).

Genotip-Fenotip Korelasyonu

WASP geninin mutasyonları, en az dört farklı fenotiple sonuçlanır (10):

1. Mikrotrombositler ile birlikte trombositopeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve egzama (genellikle otoimmün hastalıklar ve maligniteler ile komplike olan WAS'ın en şiddetli fenotipidir).
2. Daha hafif XLT varyantı (11).
3. Aralıklı trombositopeni (IXLT) (4).
4. WAS/XLT'nin karakteristik klinik bulgularının hiçbiri olmaksızın konjenital X'e bağlı nötropeni (XLN) (12).

Bunun yanında hastalar fenotip ve genotip korelasyonuna bakılarak WASp pozitif ve WASp negatif olarak iki kategoriye de ayrılabilir. Mutasyona uğramış bir protein normal boyutta eksprese edilmişse WASp pozitif, protein eksprese edilememiş veya kesintiye uğramışsa WASp negatif olarak adlandırılır (13,14). Normal boyutlu protein ekspresyonu yapabilen mutasyona sahip hastalarda, birkaç istisna dışında, XLT fenotipi görülür (15). Lenfositleri WASp'yi eksprese edemeyen veya yalnızca kesintiye uğramış WASp'yi eksprese eden hastaların klasik WAS fenotipine sahip olma olasılığı daha yüksektir (13).

Klinik Bulgular

Wiskott Aldrich Sendromu, immün disregülasyon ve mikrotrombositopeni ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır (1). WAS için tanı kriterleri yakın zamanda PAGID (Pan-Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu) ve ESID (Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği) üyeleri tarafından kabul edilmiştir (Tablo 1). ABD ve Kanada'da, WAS insidansının erkek doğumda ~ 1:250.000 olduğu tahmin edilmektedir (16). WAS-XLT'yi düşündürülen klinik belirtiler; egzama, peteşi, morarma ve kanlı ishalden oluşur. Sünnet sonrası aşırı kanama erken tanı için bir işaretir. Egzama, bebeklik ve çocukluk döneminde klasik WAS'ın sık görülen bir belirtisidir. Hem klasik WAS hem de XLT tanısında en tutarlı bulgu trombositopeni ve mikrotrombositlerdir. Pürülan akıntılı orta kulak iltihabı, sıklıkla bakterilerin neden olduğu pnömoni ve cilt enfeksiyonlarını içeren enfeksiyonlar, yaşamın ilk 6 ayında sık görülen şikâyetlerdir. XLT'li hastalar egzama ve enfeksiyonlarla daha az problem yaşarlar ve sıklıkla yanlış idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) tanısı alırlar. Bu durum gerçek tanı yaşını önemli ölçüde geciktirmektedir. Cdc42-bağlanma alanındaki yanlış anlamlı mutasyonların neden olduğu X'e bağlı nötropeni, klasik WAS veya XLT'ye benzemez. Bu farklı klinik fenotipleri tanımlamak için (Tablo 2) puanlama sistemi oluşturulmuştur (9). XLT olduğu düşünülen hastalara 1 ile 2 arasında bir puan verilirken, WAS olduğu düşünülen hastalara 3 ila 4 arasında bir puan verilir. Yaşamın sonraki bir döneminde otoimmünite ve/veya malignite geliştiren XLT ve WAS hastaları beş puana ilerler.

Trombositopeni

Dolaşımdaki trombosit sayısının düşük olması, hastalığın ayırt edici özelliğidir ve WAS'ın en yaygın görülen belirtileri olan spontan ve/veya travma sonrası kanama ataklarına neden olur (17). Bu komplikasyonların şiddeti peteşiden şiddetli hematomlara, yaşamı tehdit eden intraserebral veya intestinal kanamalara kadar değişir. WAS trombositleri, patognomonik olarak küçük hacimlidir. Fakat literatürde bazı vaka raporlarında normal boyutta trombositleri olan WAS hastaları tanımlanmıştır (18,19). Klinik uyumluluk halinde normal boyuttaki trombositlerin varlığında bile WAS'tan şüphelenmeli de novo mutasyon olabileceği akılda tutulmalıdır (19). Trombositopeniye yol açan mekanizmalar uzun süredir tartışılmaktadır ve çok faktörlü görünmektedir. WAS hastalarının kemik iliğinde megakaryositler normal veya sayıları artmışken, in vitro olarak normal trombosit üretimi (20) gösterirken, trombosit döngüsü çalışmaları, in vivo olarak etkisiz trombopoezin kanıtlarını ortaya koymuştur (21). Öte yandan, çeşitli araştırmalar, WAS' taki

trombositopeniden hızlandırılmış periferik yıkımın da sorumlu olduğunu kanıtlamıştır. Bu durumu splenektomi sonrası neredeyse tüm vakalarda normal trombosit sayılarına ulaşılması desteklemektedir (22,23). WAS hastalarından alınan trombositlerin, normal kontrol grubu trombositlerine kıyasla makrofajlar tarafından ex vivo fagositozunun arttığı gösterilmiştir (24). Bu ve diğer gözlemlere dayanarak, genel anlamda WAS trombositlerinin intrinsik kusurları nedeniyle, dalak ve kemik iliğindeki retikulo-endotelial sistem tarafından fagositozlarının arttığı ve bu nedenle hayatta kalamadıkları kabul edilmektedir (21,25,26). WAS trombositlerinin işlevsel olarak bozulup bozulmadığı tartışmalıdır. Kollajen liflerine yapışkanlığının ve trombine yanıt olarak membran glikoproteinini modüle etme yeteneğinin azaldığı bildirilmiştir (26,27).

Egzama

Egzama, WAS'ı ITP'den ayıran karakteristik bulgulardan biridir (1). Tipik deri lezyonları, görünüm ve dağılımı açısından akut veya kronik egzamaya benzer. WAS'lı büyük bir hasta kohortunun %81'inde klinik olarak hafif veya şiddetli, geçici ya da persistan olabilen egzama öyküsü bildirilmiştir (17). Şiddetli vakalarda egzama tedaviye dirençlidir ve yetişkinliğe kadar devam eder. Egzamadan etkilenen cilt bölgelerinde molluscum contagiosum, herpes simplex veya bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. XLT'li hastalarda ya hafif ve geçici egzama vardır ya da hiç yoktur (13,14). Egzama, atopik yatkınlık öyküsü olan ailelerde daha kötü olma eğilimindedir. Bu durum alerjilerden sorumlu genlerin modifiye edici bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (9).

İmmün Yetmezlik

Wiskott Aldrich Sendromu hastalarında bakteriyel, viral ve fungal ajanlar ile enfeksiyon riskinde artış görülmektedir. Bakteriyel orta kulak iltihabı, sinüzit ve pnömoniler, impetigo, selülit ve abseler yaygındır. Bunların yanında enterokolit ve idrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve sepsis de bildirilmiştir. VZV, HSV, EBV, CMV ve HPV kaynaklı viral enfeksiyonlar son derece şiddetli olabilir. Yaygın kandidiyazis ve molluscum contagiosum enfeksiyonları, aspergilloz ve Pneumocystis jirovecii pnömonileri şeklinde de fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (17,14,28).

İmmün yetmezliğin şiddeti, çoğunlukla mutasyona ve protein ekspresyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak aileden aileye değişebilir (13,14). Hem T- hem de B-lenfosit fonksiyonları etkilenmektedir. Bebeklik döneminde, dolaşımdaki lenfositlerin sayısı normal veya orta derecede azalmış olabilir (21,29). Klasik WAS'lı hastalarda 6 yaşına kadar, azalmış T-lenfosit sayılarının neden olduğu lenfopeni yaygın bir bulgudur ve gözlenen hızlı hücre ölümüne bağlı olabilir (25,30,31). B hücrelerinin sayısı normal veya orta derecede azalmış olabilir (32). Serum IgG seviyeleri genellikle normal aralıktadır, IgM seviyeleri orta derecede azalır ancak normal veya artmış olabilir. IgA ve IgE seviyeleri sıklıkla yükselir (17,21). Bunlarla beraber izohemaglutininin titrelerinde düşüklük ve polisakkarit antijenlerine karşı belirgin şekilde azalmış yanıt görülür (21).

Otoimmünite

Otoimmün bozukluklar, WAS hastalarının yaklaşık %70'inde ortaya çıkmaktadır (17). Otoimmün sitopeniler (hemolitik anemi, nötropeni ve trombositopeni dahil) en sık bildirilen komplikasyonlardır, bunu artrit, vaskülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve IgA nefropatisi gibi immün aracılı böbrek hastalığı izler. Bununla birlikte, deri, kas, göz ve karaciğer gibi diğer organları ve dokuları etkileyen çok sayıda otoimmün komplikasyon da tanımlanmıştır (33).

Malignite

Kanser oluşma olasılığı WAS hastaları için önemli bir endişe kaynağıdır. Gerçekten de, ortalama başlangıç yaşı 9,5 yıl olan ve otoimmün hastalıktan muzdarip hastalar için artmış risk gösteren, şiddetli klinik prezentasyona sahip hastaların retrospektif çalışmalarında malignite prevalansı %13-22 kadar yüksek bildirilmiştir (14,17). Ağırlıklı olarak Hodgkin olmayan tipte ve sıklıkla EBV'nin neden olduğu lenfomalar, en sık teşhis edilen neoplazm formudur (17,34) ve ekstranodal bölgelerde karakteristik olarak yüksek bir sıklıkta bulunurlar. Lenfoblastik lösemiler, miyelodisplazi, miyeloproliferatif bozukluklar ve diğer lenfatik olmayan maligniteler (örneğin, seminom, testiküler karsinom, glioma, nöroma ve Kaposi sarkomu) da tanımlanmıştır (35,36).

Tablo 1. Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)/ X'e bağlı trombositopeni (XLT) tanı kriterleri (16 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Kesin
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm ³), mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0 fl) ve aşağıdakilerden en az biri olan erkek hasta:
WASp genindeki mutasyon
Periferik kan mononükleer hücrelerinde WASp mRNA veya proteini olmaması
Annenin ailesinde WAS veya XLT öyküsü
Yüksek olasılıkla
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm ³), mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0 fl) ve aşağıdakilerden en az biri olan erkek hasta:
Egzama
Düşük seviyelerde izohemaglutininler (yaşa göre) ve polisakkarit (ve protein) antijenlerine karşı zayıf aşı cevabı
Tekrarlayan bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar
Otoimmün hastalık
Lenforetiküler malignite
Monosit türevli hücrelerde sitomimari bozuklukları (filopodia veya podozomların yokluğu)
Olasılıkla
Konjenital trombositopenisi (<70.000/mm ³) ve mikrotrombositleri (çoğu hastada ortalama trombosit hacmi <5.0fl) olan erkek hasta veya aşağıdakilerden en az birine sahip trombositopeni için splenektomi yapılmış bir erkek hasta:
Egzama
Düşük seviyelerde izohemaglutininler (yaşa göre) ve polisakkarit (ve protein) antijenlerine karşı zayıf aşı cevabı
Tekrarlayan bakteriyel, viral veya fırsatçı enfeksiyonlar
Otoimmün hastalık
Lenforetiküler malignite
Nadir olarak
Periferik kanda saptanan, rastgele olmayan X inaktivasyon paternlerinin bir sonucu olarak yukarıda listelenen kriterleri karşılayan kadın hasta.

Tablo 2. WASP geninin mutasyonları ile ilişkili klinik fenotipler (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Fenotip	WAS	XLT	IXLT	XLN
Trombositopeni	+	+	(+)	-
Mikrotrombosit	+	+	+	-
Egzama	+/+/+++	-/+	-	-
İmmünyetmezlik	+/++	-/(+)	-	-
Enfeksiyonlar	+/++	-/(+)	-	+*
Otoimmünite ve/veya malignite	Sık	Olabilir	-	-
Konjenital nötropeni	-	-	-	+
Hastalık skoru	3,4 veya 5	1,2 veya (5)**	<1	0
WASP mutasyonları	Nonsense; delesyonun neden olduğu çerçeve kayması, insersiyon; ekleme kusurları	Missense (ekzom 1-3); çerçeve içi delesyonlar veya insersiyonlar	Missense	Cdc42-bağlayıcı alanda missense
WASP ekspresyonu	Yok veya kesilmiş	Mevcut, azaltılmış miktarda	Mevcut, normal miktarda	Mevcut
TEDAVİ				
İntravenöz İmmüno globulin	Evet	Hayır (istisnalar dışında)	Hayır	Hayır
Kök hücre transplantasyonu	Erken yaşta evet	Kardeş bağışçı varsa düşünülebilir	Hayır	?
Splenektomi	Hayır	Düşünülebilir***	Hayır	Hayır

IXLT, İntermittent XLT; *XLN*, X-linked nötropeni, *Nötropeni için tipik enfeksiyonlar, **1 veya 2 puanlı XLT'li hastalar 5 puana ilerleyebilir. Otoimmünite ve malignite insidansı XLT'de WAS'a göre daha azdır. ***Splenektomi trombosit sayısında artış ve kanamada azalma ile sonuçlanır ancak sepsiste belirgin bir artışa neden olarak sürekli antibiyotik profilaksisi gerektirir.

Tanı

Konjenital veya erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin görüldüğü her erkek hastada WAS tanısı akla gelmelidir. Düşük trombosit sayısı, WAS ve XLT'nin evrensel bir özelliğidir ve genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Tipik olarak peteşiye, kolay morarmaya, spontan veya uzun süreli kanamaya neden olur (37).

Trombositopeninin aksine, egzama ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlar değişken özelliklerdir (17), ancak bunların düşük trombosit sayıları ile birlikte olması hastada WAS/XLT tanısının dikkate alınmasını gerektirir. Otoimmünite ve hematolojik malignite, klasik WAS'ın nadiren ortaya çıkan özellikleridir, ancak hastalık seyrini komplike hale getirebilir (38).

Mikrotrombositopeni yüksek oranda WAS'ı düşündürürken, genetik analiz tanısal doğrulama için altın standarttır, tedavi kararlarında ve aile taramasında önemli rol oynar. X'e bağlı geçiş görüldüğü için aile öyküsünün varlığı hastalığın tanısında önemli yer tutar. Hastalığın tanısında Avrupa İmmün Yetersizlik Topluluğu (ESID) ve Pan -Amerikan İmmün yetersizlik grubunun (PAGID) ortaklaşa belirlediği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tedavi ve Prognoz

WAS'tan etkilenen hastaların yönetimi, hastaların spesifik klinik belirtilerine ve şiddet derecesine göre uyarlanır. Allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT), WAS

hastalarında normal bağışıklığı eski haline getirmek için uzun süredir uygulanmaktadır ve potansiyel olarak iyileştirici olduğu kanıtlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, otolog gen-düzeltilmiş hematopoietik kök/progenitor hücrelerin transplantasyonu (gen tedavisi), halen araştırma aşamasında olmasına rağmen alternatif tedavi haline gelmiştir. Öte yandan, kesin tedavi seçeneklerinin, yarar zarar oranına bakılarak, risklerinin çok yüksek olduğuna karar verilen daha hafif fenotipli WAS vakalarında ve KİT veya gen tedavisi bekleyen hastalarda bireysel klinik belirtileri yönetmeyi amaçlayan destekleyici tedavi önlemleri büyük önem taşımaktadır (39).

Konvansiyonel tedavi, enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik ve immüno globulin kullanımını, trombositopeni için splenektomi ve hayatı tehdit eden kanama durumlarında (örneğin intrakraniyal) veya cerrahi prosedürlerden önce trombosit transfüzyonunu içerir. Kan ürünleri ışınlanmalı ve sitomegalovirüs (CMV) içermeyen donörlerden alınmalıdır. Trombosit fonksiyonuna müdahale eden ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bazı durumlarda trombositopeni, trombosit otoantikörlerinin varlığı ile şiddetlenir ve steroid tedavisine kısmen yanıt verebilir. Tek başına immüno globulin büyük ölçüde etkisizdir (24,40). Splenektomi genellikle trombosit sayısını artırmada ve kanama komplikasyonlarını azaltmada etkilidir, ancak enfeksiyon riskini artırır (23,41).

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: Ö.Ö., Ü.D.;
Tasarım: Ö.Ö., Ü.D.; Veri Toplama: Ö.Ö., Ü.D.; Analiz ve
Yorum: Ö.Ö., Ü.D.; Literatür Taraması: Ö.Ö., Ü.D.;
Yazıyı Yazan: Ö.Ö., Ü.D.; Eleştirel İnceleme: Ö.Ö., Ü.D.

KAYNAKLAR

1. Wiskott A. Familiärer, angeborener morbus werlhofii? *Monatsschr Kinderheilkd.* 1937; 68: 212-6.
2. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics.* 1954; 13(2): 133-9.
3. Kwan SP, Sandkuyl LA, Blaese M, Kunkel LM, Bruns G, Parmley R, et al. Genetic mapping of the wiskott-aldrich syndrome with two highly-linked polymorphic DNA markers. *Genomics.* 1988; 3(1): 39-43.
4. Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, D'Aria C, Gandellini F, Ravelli C, et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 2002; 99: 2268-9.
5. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001; 27: 313-7.
6. Stradal TE, Rottner K, Disanza A, Confalonieri S, Innocenti M, Scita G. Regulation of actin dynamics by WASP and WAVE family proteins. *Trends Cell Biol.* 2004; 14: 303-11.
7. Kwan SP, Lehner T, Hagemann T, Lu B, Blaese M, Ochs H, et al. Localization of the gene for the Wiskott-Aldrich syndrome between two flanking markers, TIMP and DXS255, on Xp11.22-Xp11.3. *Genomics.* 1991; 10: 29-33.
8. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell.* 1994; 78: 635-44.
9. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(4): 725-38.
10. Notarangelo LD, Miaob CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(1): 30-6.
11. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet.* 1995; 9: 414-7.
12. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001; 27: 313-7.
13. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood.* 2004; 104: 4010-9.
14. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004; 103: 456-64.
15. Ochs HD, Rosen FS. Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. pp. 454-69.
16. Thrasher AJ, Kinnon C. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2000; 120(1): 2-9.
17. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994; 125: 876-85.
18. Baharin MF, Dhaliwal JS, Sarachandran SV, Idris SZ, Yeoh SL. A rare case of Wiskott-Aldrich syndrome with normal platelet size: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10(1): 188.
19. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich syndrome in relation to platelet size. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(7): 1127-9.
20. Haddad E, Cramer E, Riviere C, Rameau P, Louache F, Guichard J, et al. The thrombocytopenia of Wiskott Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood.* 1999; 94(2): 509-18.
21. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood.* 1980; 55(2): 243-52.
22. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow-up of 62 cases. *Blood.* 1993; 82(10): 2961-6.
23. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child.* 1996; 75(5): 436-9.
24. Prislowsky A, Zeng X, Sokolic RA, Garabedian EN, Anur P, Candotti F, et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets.* 2013; 24(4): 288-96.
25. Grottum KA, Hovig T, Holmsen H, Abrahamsen AF, Jeremic M, Seip M. Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol.* 1969; 17(4): 373-88.
26. Baldini MG. Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1972; 201: 437-44.
27. Semple JW, Siminovitch KA, Mody M, Milev Y, Lazarus AH, Wright JF, et al. Flow cytometric analysis of platelets from children with the Wiskott-Aldrich syndrome reveals defects in platelet development, activation and structure. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 747-54.
28. Zhang ZY, Xiao HQ, Jiang LP, Zhou Y, Zhao Q, Yu J, et al. Analysis of clinical and molecular characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome in 24 patients from 23 unrelated Chinese families. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(3): 522-32.
29. Park JY, Kob M, Prodeus AP, Rosen FS, Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol.* 2004; 136(1): 104-10.
30. Rawlings SL, Crooks GM, Bockstoe D, Barsky LW, Parkman R, Weinberg KI. Spontaneous apoptosis in lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome: correlation of accelerated cell death and

- attenuated bcl-2 expression. *Blood*. 1999; 94(11): 3872-82.
31. Rengan R, Ochs HD, Sweet LI, Keil ML, Gunning WT, Lachant NA, et al. Actin cytoskeletal function is spared, but apoptosis is increased, in WAS patient hematopoietic cells. *Blood*. 2000 ; 95(4): 1283-92.
 32. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2005; 139(2): 297-305.
 33. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(4): 446-53.
 34. Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, Blaese RM, Jaffe ES. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Cancer Investig*. 1985; 3(6): 515-22.
 35. Picard C, Mellouli F, Duprez R, Chedeville G, Neven B, Fraitag S, et al. Kaposi's sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr*. 2006; 165(7): 453-7.
 36. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(5): 836-41.
 37. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1 Suppl): 84-90.
 38. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. 2019; 185 (4): 647-55.
 39. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 13-27.
 40. Mathew P, Cooper MD. Effect of intravenous gammaglobulin (IVIG) on the platelet count in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995; 6(2): 91-4.
 41. Lum LG, Tubergen DG, Corash L, Blaese RM. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 1980; 302: 892-6.