

WASP 유전자의 Exon 2에서 새로운 돌연변이를 가진 Wiskott-Aldrich 증후군의 1례

전북대학교 의과대학 소아과학교실, 치과대학 생화학교실*

이 혁 · 박정인 · 김선영 · 문경희 · 이호근* · 황평한

A Case of Wiskott-Aldrich Syndrome with Novel Mutation in Exon 2 of the WASP Gene

Hyuk Lee, M.D., Jung In Park, M.D., Sun Young Kim, Ph.D.
Kyeong Hee Moon, M.D., Ho Keun Yi, Ph.D.* and Pyoung Han Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Department of Biochemistry*, School of Dentistry,
Chonbuk National University Jeonju, Korea

Wiskott-Aldrich syndrome(WAS) is an X-linked recessive immunodeficiency characterized by thrombocytopenia with small platelet volume, eczema, and recurrent infections, and is also characterized by increased incidence of auto immune diseases and malignancies. The phenotype observed in this syndrome is caused by mutation in the Wiskott-Aldrich syndrome protein(WASP) gene localized to the proximal short arm of the X chromosome and recently isolated through positional cloning. The gene encodes a 502 amino acid protein, which contains 12 exons and spans 9 kb of genomic DNA. The function of the encoded protein is not well understood. The clinical diagnosis of WAS can be difficult and is usually confirmed by the detection of WASP gene mutations and the expression of WASP in patient blood sample using genetic analysis. We reported a case of a 13-month old boy with WAS who was identified with the novel mutation in exon 2 of WASP gene by direct sequencing and the complete absence of WASP expression by immunoblotting. (*Korean J Pediatr* 2005;48: 551-556)

Key Words : Wiskott-Aldrich syndrome, WASP gene, Mutation

서론

Wiskott-Aldrich syndrome(WAS)은 아토피 피부염, 혈소판 감소성 자반증과 출혈, 반복성 감염을 주 증상으로 하는 성 염색체 열성으로 유전하는 질환^{1, 2)}으로 X 염색체에 있는 림프구와 거핵세포 계열에서만 발현되는 Wiskott-Aldrich syndrome protein(WASP)의 유전자(Xp11.22-Xp11.23) 변이가 이 질환의 원인으로 알려져 있다³⁾.

확진에 필수적인 WASP 단백질을 비롯한 유전자의 변이 등의 분자학적 진단에 관한 접근으로 최근에 어른에서 국외연구팀과 공동으로 유세포분석법을 이용하여 분석한 예가 보고되었지만⁴⁾ 지금까지 소아과에서는 임상적 소견에 근거한 WAS로 추정

진단된 환자 2-3례가 보고되었고^{5, 6)} 분자적 진단으로 확진된 보고는 없었다. 이에 저자는 임상적으로 추정 진단된 WAS 환아로부터 WAS의 확인에 필수적인 분자적 분석을 실시하여 WASP 단백질의 발현이 감소되어 있으며 WASP 유전자의 Exon 2에서 새로운 변이를 발견하여 WAS를 확진하였기에 이에 대해 보고하는 바이다.

증례

환 아 : 김○○, 13개월, 남아

주 소 : 고열, 얼굴과 머리에 파란빛의 피부 변색을 동반한 부종, 전신에 다발성 점상 출혈(Fig. 1)

출생력 : 환아는 재태기간 40주, 출생 체중 3.1 kg으로 정상 질식 분만

가족력 : 환아의 부모는 모두 건강하며, 환아의 외삼촌이 어려서 원인을 확실히 알지 못한 채 사망하였으며 환아의 형도 어려서 이유 없이 사망(Fig. 2).

접수 : 2004년 11월 10일, 승인 : 2004년 12월 29일

책임저자 : 황평한, 전북대학교병원 소아과

Correspondence : Pyoung Han Hwang, M.D.

Tel : 063)250-1472 Fax : 063)250-1464

E-mail : hwaph@chonbuk.ac.kr



Fig. 1. Facial eczema and inflammation of the skin with redness of Wiskott-Aldrich syndrome patient.

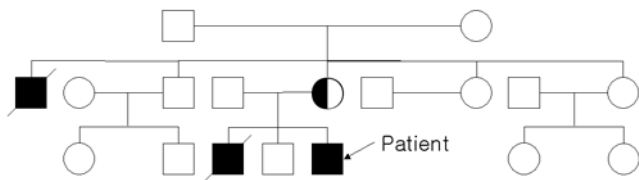


Fig. 2. Pedigree of Wiskott-Aldrich syndrome patient. Solid symbols represent affected individuals, obligate carrier is represented by the half solid circle.

과거력 : 생후 1개월경 혈변을 주소로 입원하여 혈소판 감소증, 위장관염, 우유 알러지 의증으로 진단하여 본원에 입원 치료 후 퇴원함. 외래 추적 관찰 중 계속해서 진신성, 다발성의 점상출혈, 다발성의 가려움증이 동반된 낙설성 피부병변이 지속되었다. 임상적 소견을 종합한 결과 생후 5개월에 WAS로 추정 진단되었고 계속되는 중이염, 모세 기관지염, 인후염, 급성 위장관염 등으로 여러 차례 본원에 입원함.

현병력 : 내원 4일 전부터 고열이 계속되었고 얼굴과 머리에 파란빛의 피부 변색과 낙설성 피부병변을 동반한 부종과 진신성, 다발성의 점상출혈로 인하여 정확한 진단과 치료를 위하여 입원하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 급성 병색 및 창백한 소견을 보였으며 진신에 점상 출혈이 관찰되었다. 두피에 각화과다증성 낙설 피부병변(hyperkeratotic scaling skin lesion)과 함께 파란빛의 피부 변색과 부종이 동반되었으며 농포가 의심되는 여러 개의 병변이 관찰되었다. 양측 고막이 충혈되고 혼탁되어 있으며, 빈혈성 결막, 충혈된 인후, 양쪽 귀 뒤와 목, 액와부 등에서 여러 개의 작은 림프절이 촉지되었으며 흉부나 복부 소견상 특이소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 생후 2개월부터 시행한 일반 혈액검사 소견은 혈소판수가 2만에서 3만 정도로 현저히 감소되어 있었다. 내원 당시 말초 혈액 소견상 백혈구수 $10,500/\text{mm}^3$ (다핵구 60.7%, 호산구 7.0%, 림프구 26.0%), 혈색소치 10.3 g/dL, 헤마토크리트 30.7%, 혈소판수 $16,000/\text{mm}^3$, 평균 혈소판 용적 5.3 fL (정상치 $8.9 \pm 1.5 \text{ fL}$), 적혈구 침강속도 120 mm/hr이었으며, 말초 혈액도말검사상 심한 혈소판 수의 감소를 보였으며 혈소판에 대한 histogram에서 정상보다 그 크기가 작은 쪽에 치우쳐 있어 소구성 혈소판 감소증을 보였다(Fig. 3). 생화학 검사상 AST/ALT 31/26 IU/L, 혈청 단백 3.9 g/dL, albumin/globulin 3.9/3.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.38 mg/dL, BUN/creatinine 15/0.24 mg/dL이었고, CRP는 70.1 mg/L로 중등도로 상승되었으며, 대변 잠혈 반응은 양성이었다.

생후 2개월에 시행한 TORCH 검사상 CMV IgM/IgG(-/+), Rubella IgM(-), HSV IgM(-), Varicella IgM(-)이었고, 생후 10개월 실시한 B형 간염에 대한 혈청 표식자 검사상 HBsAg(+), HBsAb(-), HBc IgM(-)이었으며 항 혈소판 항체는 음성이었다. 혈청 면역글로불린 검사에서 IgM은 생후 5개월경 증가되었으나 추후 검사에서 점차 감소하였고, IgG와 IgA는 증가되는 양상 보였다.

혈중 면역글로불린 수치는 생후 5개월 때에는 IgG, IgA, IgM이 약간 상승되어 있는 소견을 보였으나 생후 12개월 때에는 IgM이 현저히 감소되었다(Table 1). IMK plus test상 CD4 helper cell이 현저히 감소되었고, CD8 suppressor cell는 정상이며 CD4/CD8 ratio가 0.35로 역전되어 있다(Table 2). Tuberculin, candida, diphtheria, tetanus toxoid에 대한 DTH test(delayed type hypersensitivity test, Cell mediated hy-

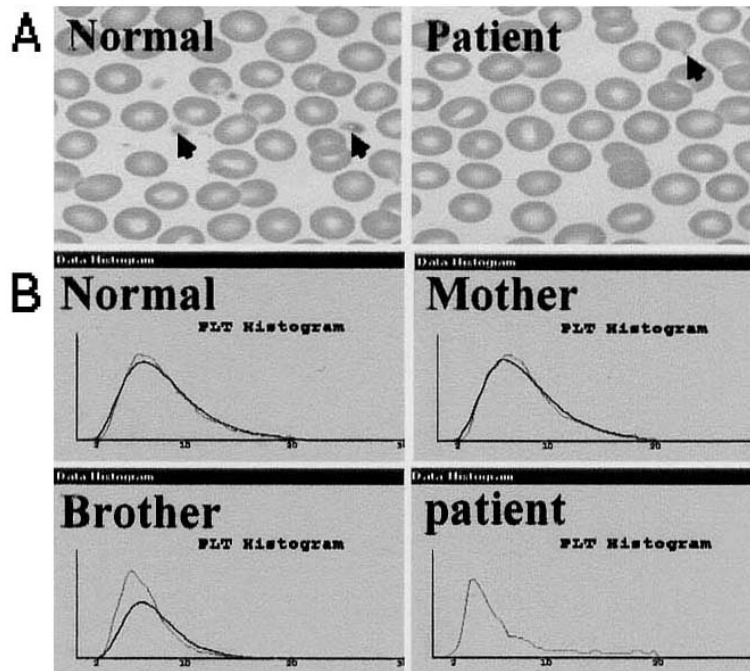


Fig. 3. Comparison of platelet size in peripheral blood smear($\times 1,000$) and platelet histogram of Wiskott-Aldrich syndrome(WAS) patient. **(A)** The pateint's platelets are markedly decreased in size and number compared with normal. **(B)** Histogram showed the presence of small-sized population of platelets in WAS patient.

Table 1. The Values of Serum Immunoglobulins of Wiskott-Aldrich Syndrome Patient

Immunoglobulins	Values(10 mon)
IgG(172-1,069 mg/dL)	1,320
IgA(4.4-84 mg/dL)	111
IgM(33-126 mg/dL)	337
IgE(0-230 mg/dL)	207

Table 2. IMK Plus Test

Subset label	Converted % lymphs
Total T(CD3+) lymphs	74
Total B(CD19+) lymphs	12
T helper(CD3+, CD4) lymphs	11
T suppressor(CD3+, CD8+) lymphs	31
Total NK(CD16+/CD56+) lymphs	11
Ratio: T lymphocyte H/S ratio (CD3+ CD4+)/(CD3+ CD8+)	0.35

*IMK™: immune monitoring Kit(Becton Dickinson)

persensitivity)상 모두 음성이었다. 혈청 면역글로불린이나 특이 항체의 측정은 치료 목적으로 사용한 정맥용 면역글로불린(IVIg)의 영향을 배제하기 위하여 투여 후 최소 2개월 이상의 간격을 두고 시행하였다.

WAS의 확진을 위한 분자학적 검사소견으로는 WASP 유전

자의 각각의 exon을 중심으로 유전자 변이에 대한 분석과 단백질 구내에 발현되는 WASP의 단백질의 발현을 Western hybridization 분석을 동시에 수행하였다. WASP 유전자로부터 번역 개시점으로부터 208번째의 염기서열 구아닌(g)이 아데닌(a)으로 변이를 확인하였다(Fig. 4). 이는 아미노산의 70번째에 해당되었으며, 이상의 변이는 아미노산의 글라이신(Gly)이 알지닌(Arg)으로 변화된 missense 변이(G70A)를 유도하였으며, 유전자의 전체 영역 중에 exon 2에 존재하였다. 이는 아직까지 보고되지 않은 새로운 부위의 돌연변이로 확인되었다. 아울러 환아와 보균자로 생각되는 환아의 어머니 그리고 형의 단백구를 분리한 후 단백질구내에 발현되는 WASP의 단백질의 발현을 Western hybridization으로 상호 비교한 결과 정상인과 환아의 형에 있어서는 정상적인 발현이 나타나고 있었지만, 어머니는 이들 정상인에 비교하여 저하된 발현이 보였고 환아에 있어서는 거의 발현이 나타나지 않았다(Fig. 5).

치료 및 경과: 환아의 반복적인 감염과 빈혈, 혈소판 감소에 의한 출혈 등으로 본 병원에 자주 입, 퇴원을 반복하면서 항생제, 수혈(적혈구, 혈소판)과 정맥을 통한 면역글로블린 주사를 시행하였으나 2004년 1월에 감염으로 사망하였다.

고 찰

WAS은 T 림프구와 B 림프구에 모두 관여하는 일차성 면역

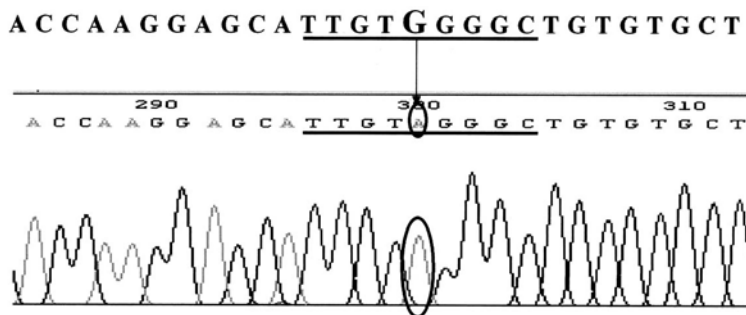


Fig. 4. Novel WASP gene Gly70Arg missense mutation in Wiskott-Aldrich syndrome(WAS) patient. The entire WAS coding region was amplified and sequenced from WAS patient. Direct sequencing demonstrate that the PCR product of WASP exon 2 derived from mRNA of patient have a substitution of G for A(identified by the arrow). The remainder of the coding regions were identical to wild-type WAS sequence.

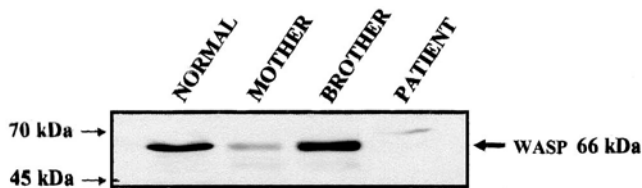


Fig. 5. Western immunoblot assay of WASP protein expression in Wiskott-Aldrich syndrome(WAS) patient. WASP was not detected in the PBMCs of WAS patient using anti-WASP antibody. The normal WASP band is seen in the control sample at 66 kDa. In contrast, his brother had a band at 66 kDa and his mother reduced WASP expression.

결핍 질환으로 출혈을 조절하는 혈소판에 영향을 준다. 전형적인 형태로는 혈소판 수의 감소에 의한 출혈 경향의 증가, 세균성 바이러스성 혹은 진균 감염의 재발, 그리고 피부 습진을 포함하는 특징적인 임상증상을 보인다. 또한 이러한 WAS 환자의 장기 추적 검사시 림프종과 백혈병을 포함한 악성 종양의 증가⁷⁾와 일부 환자에서는 자가 면역 질환의 발생이 증가⁸⁾하는 것으로 보고되고 있다.

WAS는 X 염색체의 단완에 위치하며 502개 아미노산으로 이루어진 proline이 풍부한 세포질 단백질로 그 발현이 림프구와 거핵세포 계열의 혈구세포들에서만 발현되는⁹⁾ WASP 유전자(Xp11,22-11,23)의 변이에 의해 발생한다³⁾. WASP 유전자의 돌연변이 대부분은 매우 특징적이다. 만약 돌연변이가 매우 심하고 WASP 단백질 생성을 완전히 차단하게 되면 그 환자는 더 심한 형태의 WAS를 가지게 된다. 반면에 부분적으로 돌연변이된 WAS 단백질이 생성된다면 보다 양호한 형태로 나타난다¹⁰⁾.

WAS의 임상증상은 환자마다 다양해서, 어떤 환자들은 감소된 혈소판과 출혈경향, 면역결핍과 감염, 습진을 포함한 세 가지 전형적인 증상을 나타내는 반면, 어떤 환자들은 혈소판 감소증과 출혈만 나타나기도 한다. 사실, 과거 수년동안 단지 낮은 혈소판 수를 가지는 환자들은 X-linked thrombocytopenia(XLT)로 불리는 다른 질환으로 생각되기도 하였다. 하지만 WASP 유전자

의 규명 후에 WAS와 XLT 같은 유전자의 돌연변이 때문으로 결국 같은 질환의 다른 임상 형태로서 밝혀졌다¹¹⁾. WAS의 초기 임상증상은 출생후 곧 나타나거나 대개 혈소판 감소증과 기저 면역 결핍으로 생후 1년내에 나타난다.

감소된 혈소판 수는 WAS를 가진 모든 환자들의 특징적인 증표이고 정상 혈소판보다 더 작다. 본 환자의 경우에도 평균 혈소판 용적 5.3 fL로 정상치 8.9±1.5 fL보다 현저히 감소되어 있었다. 혈소판 감소증의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나, 환자의 골수에서 거핵구의 수와 모양은 정상소견을 보이고 비적출술 후의 혈소판 크기와 수가 정상으로 회복되는 것¹²⁾으로 보아 혈소판 조혈은 정상이며 비장에서 혈소판의 제거 증가에 기인한 것으로 생각된다¹³⁾. 또 다른 기전으로는 세포골격계 단백질을 절단하거나 세포골격계 재구성을 하는 기능을 가진 단백질분해효소인 calpain은 주로 세포질내에 비활성화 전구물질인 procalpain으로 존재하며 활성화하는데 반드시 Ca²⁺이 필요하다¹⁴⁾. 세포질내 Ca²⁺의 농도가 증가되면 procalpain이 활성화되어 정상 혈소판으로부터 calpain이 유리된다. WAS 환자의 혈소판에서 procalpain의 농도와 calpain의 활성화도는 정상 혈소판에 비해 현저히 감소되어 있지만¹⁵⁾ procalpain의 활성화와 분해는 정상인 것으로 보아 procalpain의 감소는 아마도 Ca²⁺ 조절의 결함으로 비정상적인 활성화의 결과로 추측된다. 따라서 순환하고 있는 WAS 혈소판내의 procalpain의 비정상적인 활성화에 의해 혈소판의 파괴가 현저하기 때문 심한 혈소판 감소를 보이며 WAS 특징인 작은 혈소판 크기를 보이는 것으로 추측된다¹¹⁾.

혈소판 감소증에 의한 피부로의 출혈은 작은 붉은 반점의 점상출혈로 보이며 간혹 더 크거나 멍으로 나타날 수 있다. 이환된 남아들은 유아기동안 혈변, 잇몸출혈, 지속적인 비출혈 그리고 연골내 출혈을 일으킬 수 있다. 본 환자에서도 생후 1개월경 혈변을 주소로 내원하였으나 유유 알리지 의증으로 오진하였다.

T와 B 림프구의 심한 감소 때문에 감염이 흔하게 발생하는데, 이러한 감염은 중이염, 부비강염, 폐렴과 같은 상하부 호흡기계 감염을 포함한다. 패혈증, 뇌수막염, 그리고 심한 바이러스

성 감염 같은 더 심한 감염은 비교적 드물다. 환자들 중에는 재발성으로 Herpes simplex 감염이나 *Pneumocystis carinii* 폐렴을 가지기도 한다¹⁷⁾. 혈청 면역글로불린 이상은 영아기에는 나타나지 않다가, 생후 1세가 되면서 IgM은 감소하고 IgA와 IgE는 증가하게 되며 다당류 항원에 대한 항체 형성이 어렵게 된다¹⁷⁾. 이는 다당류에 대한 수용체로 생각되는 림프구의 세포막 당단백인 sialophorin의 결핍이 주된 원인으로 생각된다¹⁸⁾. 또한 세포성 면역 기능도 현저히 감소하며, CD4/CD8 비는 정상이거나 역전되는 소견과 피부지연 과민반응도 음성소견을 보이며 T림프구의 증식을 유도하는 비특이성 유사분열물질에 대한 반응도 정상이거나 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾.

습진은 전형적인 WAS를 가진 환자에서 매우 흔한 증상으로 주로 얼굴에서 시작하여 전신으로 퍼지는 특징과 유아기에 심한 기저귀 피부염으로 오인될 수 있으며 더 큰 소아들에서는 팔꿈치 전면, 손목, 목 주위, 무릎 뒷면의 피부 주름에 제한적으로 나타나기도 하며 나이가 들수록 치료에 잘 반응을 하지 않는다. WAS를 가진 큰 소아나 성인에서 주로 관찰되는 문제는 자가면역 질환과 유사한 증상이 더 높게 나타나는 것이다. 가장 흔한 자가면역 증상은 적혈구를 파괴하는 항체에 의해 생기는 빈혈의 형태이다. 어떤 환자들에서는 더 진전적인 증상으로 나타나서, 관절이 붓거나 신장 염증, 설사 등을 유발하기도 한다⁸⁾. 악성종양은 WAS를 가진 어린 소아에서 발생할 수 있지만 주로 청소년이나 청년기에 흔하며 대부분 림프구를 침범하여 림프종이나 백혈병을 유발한다⁷⁾.

WAS의 진단은 그 증상의 다양함 때문에 비정상적인 출혈이 있거나 혈소판 감소 및 혈소판 크기의 감소가 있는 모든 환자에서 고려되어야 한다. 진단을 위한 가장 간단하고 유용한 방법은 혈소판 수를 체크하고 크기를 주의 깊게 측정하는 것이다. WAS 혈소판은 확연히 정상 혈소판 보다 작다. 확진은 혈구세포에서 WASP 단백질의 감소나 결여를 증명하거나 WASP 유전자내에 돌연변이의 존재, 그 외 모계의 가족력상 WAS나 XLT의 존재 및 환자의 어머니의 염색체 검사에서 X-염색체의 불활성화 양상의 특이 결함을 규명함으로써 이루어진다^{20, 21)}. 그 외에도 주사전자현미경으로 림프구를 관찰하여 미세용모가 감소되거나 짧아져 있는 것도 도움이 된다²²⁾. 본 증례에서는 분자학적 분석을 실시하여 WASP 단백질의 발현이 감소되어 있으며, WASP 유전자의 Exon 2, 번역 개시점으로부터 208번째의 염기서열 구아닌(g)이 아데닌(a)으로 변이되어 70번째 아미노산인 글라이신(Gly)이 알지닌(Arg)으로 변화된 missense 변이(G70A)를 발견하여 확진하였다.

치료로는 충분한 영양과 항생제, 정맥용 면역글로불린의 예방적 사용, 골수 이식 등이 WAS를 가진 환자들의 기대수명을 향상시킨다. 혈액손실의 증가로 철결핍성 빈혈이 흔하기 때문에 철분 보충이 필요할 수 있다. 감염의 증상이 있을 때 세균성, 바이러스성, 진균성 감염에 대한 추적이 필요하며, WAS를 가진 환자들은 백신에 대해 비정상적인 항체 반응을 보이기 때문에 정

맥용 면역글로불린의 예방적 투여가 빈번한 세균감염으로 고통받는 환자들에서 적응이 될 수 있다²³⁾. 습진은 심각하고 지속적이며 꾸준한 치료가 요구될 수 있다. 과도한 목욕은 피부의 건조를 촉진하여 더 악화시킴으로 피해야 한다. 수혈은 낮은 혈소판 수치 및 출혈을 치료하기 위해 몇몇 상황에서 시행될 수 있다. 예를 들어 뇌출혈 같은 심각한 출혈이 지속된다면 혈소판 수혈이 적용될 수 있다. 비장 적출은 WAS 환자들에서 시행되어 왔는데 90% 이상의 경우에서 혈소판 감소증을 교정하는 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 하지만 비장적출은 세균 감염의 기회를 증가시키고 특히 혈류를 통한 감염이나 뇌수막염을 증가시킨다²⁴⁾. 자가면역 증상은 고용량 면역글로불린과 스테로이드를 통해서 치료하는데 가능한 증상을 조절하는 가장 낮은 농도로 줄여 투여해야 한다.

현재까지 알려진 가장 효과적인 치료 방법은 골수 이식²⁵⁾이나 제대혈 조혈모세포 이식이다²⁶⁾. 골수 이식은 진단 초기나 환자의 상태가 양호할 때 HLA-identical 공여자로부터 시행하는 것이 가장 효과적이지만 공여자에 제한이 있고 비용이 너무 많이 든다는 큰 단점이 있다²⁷⁾. 예후는 조직 적합형이 맞는 형제간에 5세 이전에 골수 이식을 시행할 경우 생존율은 거의 90%에 가깝다²⁸⁾.

향후 WASP의 발현과 관련하여 혈액세포에서만 발현되는 이유와 기전, 이 단백질의 정확한 기능, 또는 림프구와 혈소판 외 다른 혈액세포들에서의 기능에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 혈소판 평균용적 및 혈소판 수의 감소, 심한 아토피 피부염 및 반복 감염을 임상적 증상으로 추정 진단된 WAS 환아로부터 WAS의 확진에 필수적인 분자학적 분석을 실시하여 WASP 단백질의 발현이 감소되어 있으며, WASP 유전자의 Exon 2, 번역 개시점으로부터 208번째의 염기서열 구아닌(g)이 아데닌(a)으로 변이되어 70번째 아미노산인 글라이신(Gly)이 알지닌(Arg)으로 변화된 missense 변이(G70A)를 발견하여 확진된 WAS 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

References

- 1) Wiskott A. Familiarer, angeborener morbus Werlhofii. Monatschrift Kinderheil 1936;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;13:133-9.
- 3) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994;78:635-44.
- 4) Jo EK, Futatani T, Kanegane H, Kubota T, Nonoyama S,

- Miyawaki T, et al. Mutational analysis of the WASP gene in 2 Korean families with Wiskott-Aldrich syndrome. *Int J Hematol* 2003;78:40-4.
- 5) Lee BG, Chang SH, Cho SY, Hwang PH, Kim JS. A case of Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1994; 37:1615-9.
 - 6) Kim DY, Han SH, Kang JH, Lee JS. A case of Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:439-46.
 - 7) Shcherbina A, Candotti F, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. High incidence of lymphomas in a subgroup of Wiskott-Aldrich syndrome patients. *Br J Haematol* 2003;121:529-30.
 - 8) Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-7.
 - 9) Stewart DM, Treiber-Held S, Kurman CC, Facchetti F, Notarangelo LD, Nelson DL. Studies of the expression of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *J Clin Invest* 1996; 97:2627-34.
 - 10) Lawson SE, Thompson L, Williams MD. Wiskott Aldrich syndrome presenting as congenital thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 1999;21:397-9.
 - 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) 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.
 - 13) 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;17:373-88.
 - 14) Fox JE, Goll DE, Reynolds CC, Phillips DR. Identification of two proteins(actin-binding protein and P235) that are hydrolyzed by endogenous Ca^{2+} -dependent protease during platelet aggregation. *J Biol Chem* 1985;260:1060-6.
 - 15) Kenney DM, Reid R, Parent DW, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Evidence implicating calpain(Ca^{2+} -dependent neutral protease) in the destructive thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Haematol* 1994;87:773-81.
 - 16) Remold-O'Donnell E, Rosen FS, Kenney DM. Defects in Wiskott-Aldrich Syndrome. *Blood* 1996;87:2621-31.
 - 17) Cooper MD, Chase HP, Lowman JT, Krivit W, Good RA. Wiskott-Aldrich syndrome: An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity. *Am J Med* 1968;44:499-513.
 - 18) Mentzer SJ, Remold-O'Donnell E, Crimmins MA, Bierer BE, Rosen FS, Burakoff SJ. Sialoporphin, a surface sialoglycoprotein defective in the Wiskott-Aldrich syndrome, is involved in human T lymphocyte proliferation. *J Exp Med* 1987;165:1383-92.
 - 19) 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; 55:243-52.
 - 20) Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Semin Hematol* 1998;35:332-45.
 - 21) Fearon ER, Kohn DB, Winkelstein JA, Vogelstein B, Blaese RM. Carrier detection in the Wiskott Aldrich syndrome. *Blood* 1988;72:1735-9.
 - 22) Kenney DM, Cairns L, Remoid-O'Donnell E, Peterson J, Rosen FS, Parkman R. Morphological abnormalities in the Lymphocytes of Patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1986;68:1329-32.
 - 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;75:436-9.
 - 24) Krivit W. Overwhelming postsplenectomy infection. *Am J Hematol* 1977;2:193-201.
 - 25) 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;82:2961-6.
 - 26) Knutsen AP, Steffen M, Wassmer K, Wall DA. Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich syndrome. *J Pediatr* 2003;142:519-23.
 - 27) Brochstein JA, Gillio AP, Ruggiero M, Kernan NA, Emanuel D, Laver J, et al. Marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical or haploidentical donors for correction of Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1991;119: 907-12.
 - 28) Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, Ireland M, Kollman C, Pelz CJ, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001;97:1598-603.