

Wiskott-Aldrich综合征

简康欣¹, 张娟娟², 王杰民^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院儿童病院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

Wiskott-Aldrich综合征(WAS)又称湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征,是一种罕见的由WAS基因突变引起的X连锁隐性遗传的原发性免疫缺陷病,以血小板减少伴血小板体积减小、湿疹、免疫缺陷三联征为主要临床表现。包括典型WAS、X连锁血小板减少症(XLT)、间歇性X连锁血小板减少症(IXLT)、X连锁中性粒细胞减少症(XLN)几种不同临床类型。造血干细胞移植是目前治疗WAS最有效的手段,近年来,随着基因治疗的发展,其有望成为缺乏合适供体的WAS患儿的首选治疗方案。

关键词

WAS, WASP, 造血干细胞移植, 基因治疗

Wiskott-Aldrich Syndrome

Kangxin Jian¹, Juanjuan Zhang², Jiemin Wang^{2*}

¹Research and Development Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), also known as eczema-thrombocytopenia with immune deficiency syndrome, is a rare X-linked recessive primary immune deficiency caused by WAS gene mutation. The triad of thrombocytopenia with reduced platelet volume, eczema and immune deficiency is the main clinical manifestation. There are several different clinical types including typical WAS, X-linked thrombocytopenia (XLT), intermittent X-linked thrombocytopenia (IXLT) and X-linked neutropenia (XLN). Hematopoietic stem cell transplantation is currently the most effective

*通讯作者。

tive treatment for WAS. In recent years, with the development of gene therapy, it is expected to become the first choice of treatment for WAS children who lack a suitable donor.

Keywords

Wiskott-Aldrich Syndrome, WASP, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Wiskott-Aldrich 综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS)即湿疹 - 血小板减少伴免疫缺陷综合征, 是一种原发性免疫缺陷性疾病或先天性免疫错误(IEI), 是一种罕见的由 WAS 基因突变引起的 X 连锁隐性遗传的原发性免疫缺陷病, 以血小板减少伴血小板体积减小、湿疹、免疫缺陷三联征为主要临床表现[1]。发病率在 5 万分之一到 25 万分之一之间。根据国际免疫学会联合会 IEI 委员会的说法, 它被归类为伴有 T 细胞和 B 细胞联合缺陷的综合征性 IEI, 一般男性发病多见, 女性携带, 偶见由 X 染色体非随机灭活所致女性携带者患病的报道。临床表现为血小板减少及体积缩小、湿疹、免疫缺陷, 易合并自身免疫性疾病及恶性肿瘤。1994 年通过定位克隆技术分离出 WAS 的致病基因湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征蛋白(WASP) [2]位于 X 染色体短臂 Xp11.22~11.23, 包含 12 个外显子, cDNA 序列由 1821 个碱基对组成, 基因组 DNA 长度约为 9 kb, 编码含 502 个氨基酸, 是一种关键的肌动蛋白细胞骨架调节剂, 仅在造血细胞中表达, 在响应细胞信号事件时协调肌动蛋白丝的组装, 并有助于细胞伪足小体的形成, 对细胞的移动其重要作用。WASP 基因功能缺陷已被证明会损害髓系和淋巴系细胞的包过程, 被认为是巨核细胞功能障碍导致血小板小/异常形成的综合结果和脾脏血小板破坏增加, 而骨髓中的巨核细胞数量通常是正常的。包括细胞粘附和迁移、吞噬、免疫突触组装, 以及最近的自噬和炎性体调节, 血小板缺陷的发病机制尚不完全清楚, 将影响血小板生成、聚集及淋巴细胞迁移、接受抗原刺激、信号转导及活化等功能[3]; 近期研究表明, WAS 患者血小板减少可能与线粒体相关细胞坏死有关: 由于面积 - 体积比减少以及单个血小板内线粒体数目减少, WAS 患者的血小板钙量增加且单个线粒体的孔道打开时胞质钙含量上升更加剧烈, 最终导致这些血小板更易发生磷脂酰丝氨酸暴露而被巨噬细胞清楚[4]。WASP 基因存在 300 余种突变, 故导致 WAS 临床表现及严重程度差异交大, 包括典型 WAS、X 连锁血小板减少症(XLT)、间歇性 X 连锁血小板减少症(IXLT)和 X 连锁粒细胞减少症(XLN)。临床上以典型 WAS 及 XLT 比较多见, IXLT 及 XLN 罕见[5] [6]。在其经典形式中, WAS 在生命早期表现为反复感染、湿疹和由 WAS 基因功能突变丧失引起的微血小板减少症。

WAS 表现为出血倾向、湿疹和频繁的严重感染, 包括肺炎、中耳炎、鼻窦炎、皮肤和软组织感染以及痢疾。但实际表现可能因突变的严重程度和相应的突变 WASP 水平而异。患儿的临床病程可能伴有肺泡出血、支气管扩张、血管异常以及白血病、淋巴瘤和自身免疫性疾病的增加趋势。低血小板计数和平均血小板体积, 低血清免疫球蛋白 G 和 M 以及轻度升高的 IgA 和 IgE 提示儿童(尤其是男孩)在没有获得性病因的情况下表现为复发性感染, 应诊断为 WAS [7]。

低血小板数量是 WAS 和 XLT 的普遍特征, 通常出现在生命的第一年, 通常引起瘀点、容易挫伤、自发性或长期出血。血小板减少的程度是可变的, 根据血小板计数可分为轻度($50\sim 100 \times 10^9/L$)、中度

($20\sim 50 \times 10^9/L$)和重度($<20 \times 10^9/L$), 同时发现血膜比常规全血细胞计数参数更为可靠, 在常规全血细胞计数参数中, 正常的血细胞计数并不意味着血小板体积正常, 因此不能排除诊断。在没有家族史影响产科和新生儿护理的情况下, 与器械分娩相关的头皮血肿并不罕见, 如果行包皮环切术, 则出血时间延长。在蹒跚学步的幼儿中, 瘀伤可能是表现特征, 会引起家长对患儿非意外伤害的关注。在儿童后期偶尔也可见到轻度至中度血小板减少症, 模仿特发性血小板减少症(ITP), 但对口服类固醇激素治疗没有反应。在 XLT 中也有间歇性血小板减少的报道, 但只是一个罕见的亚群。与血小板减少症相比, 湿疹和/或复发性感染是可变的特征, 但如果其与血小板计数低相关, 则应考虑 WAS/XLT。自身免疫和血液恶性肿瘤很少是典型 WAS 的表现特征, 但会使病程复杂化[3]。

遗传分析是诊断确认的金标准, 不同类型的 WASP 基因突变导致 WASP 表达差异, 将直接影响临床严重程度和预后。随着基因筛查的普及, 目前报道的 WAS 基因突变已达到 300 余种, 且这一数字还在增加。突变基因分布于整个 WASP 基因, 其中多位于 1~4 外显子的错义突变是最常见类型, 其次依次为多位于 6~10 内含子的拼接位点突变、缺失突变、无义突变、插入突变及复合突变。现已明确 5 个 WASP 基因突变热点, 包括 2 个剪接位点突变和编码区的 3 个点突变: 168>T (T45P)、290C>N/291G>N (R86S/G/C/H/L)、IVS6+5g>a fs stop aa 190/normal、665C>T (R211X)和 IVS8+1g>a/c/t, fs stop aa246, 约占所有突变的 20%以上, 前 3 个突变热点主要见于该病轻型表型 XLT, 而后 2 个突变主要见于典型 WAS [8]。WAS 基因的突变影响 WASP 蛋白转录及翻译, 导致 WASP 无法正常表达。WASP 表达于除红系外的造血细胞, 有位于 N'端的 Pleckstrin 同源区(PH), Ena/VASP 同源 1 区(EVH1), GTP 酶结合区(GBD), 脯氨酸富集区(PPP)及 verprolin 同源中央区(VCA) 5 个功能区, 参与细胞骨架重塑、免疫突触形成及信号转到等多种过程。WAS 基因突变可导致 WASP 蛋白的表达异常, 表现出 IXLT、XLT、典型 WAS 和 XLN 等多种临床表型[6]。单独的基因突变细节通常不足以预测临床表型的严重程度, 但是有关突变的信息及其对 WASP 水平的影响的组合可以实现基因型 - 表型相关性。目前研究表明, WAS 基因突变的位点及类型, WASP 的表达情况与患者临床表现具有很强相关性。发生于 WAS 基因 1~3 外显子的错义突变大多导致造血细胞表达数量减少, 但长度正常的变异 WASP, 患者表现为临床评分小于等于 2 分的 XLT 或 IXLT。而表达截断型 WASP, 或导致 WASP 缺失的突变(如无义突变、剪接位点突变、插入突变、缺失突变等)则导致患者表现为临床评分 3~4 分的典型 WAS。与 GBD 区相关的突变则影响该区与 VCA 区结合导致 WASP 解除其自抑制状态, 而成为活化型 WASP, 导致 XLN [6]。

经典 WAS 或 XLT 都只是 WAS 的一种临床分类, 在临床实践中, 我们认为存在严重感染、任何自身免疫性疾病或血液系统恶性肿瘤都是典型 WAS 的标志, 随着时间的推移及临床特征的变化, XLT 的确诊只能在 2 岁后做出。因此针对 2 岁前的 WAS 患儿, 目前根据血小板减少、湿疹及感染严重程度以及是否合并自身免疫性疾病及肿瘤进行评分(见表 1): 仅有血小板减少/平均血小板体积减少评 1 分; 有轻度湿疹、伴或不伴轻症感染评 2 分; 持续治疗但治疗有效的湿疹, 反复感染需抗生素治疗评 3 分; 有持续难以控制的湿疹和可能危及生命的感染评 4 分; 伴自身免疫性疾病及恶性肿瘤评 5 分。评分低于 1 分考虑 IXLT, 1~2 分考虑 XLT, 大于等于 3 分考虑典型 WAS。无论临床表型轻的 XLT/IXLT, 还是临床表现较重的典型 WAS 都可能进展, 产生自身免疫性疾病及恶性肿瘤, 进展至 5 分。但这种情况在最初评分 3~4 分的典型 WAS 更为普遍, 其中 WASP 表达缺失者更易发生细菌、病毒及机会感染, 更易发生严重出血及恶性肿瘤, 预后更差。其次, 基因突变细节和蛋白质水平可以帮助预测尚未形成完整临床表型的幼儿的病程, 在早期阶段对这些患者进行诊断。基因突变导致 WASP 表达缺失的患者预计会有严重的临床病程, 而保留部分 WASP 表达(通常伴有错义或剪切位点突变)的患者会有较温和的临床病程, 但不能用来绝对的预测个体。此外, 典型的 WAS 患者通常存在 $CD8^+$ T 细胞数量低和 γ 球蛋白异常血症, 其中 IgG、IgA、IgM 水平可因体液免疫功能改变而低或高, IgE 水平通常会升高。

Table 1. Scoring standard of WAS**表 1.** 湿疹 - 血小板减少伴免疫缺陷综合征评分标准

分值	血小板计数降低	MPV 减小	湿疹	感染倾向	继发自身免疫性疾病或肿瘤
1	+	+	-	-	-
2	+	+	+(轻度或短暂)	+(轻度或无)	-
3	+	+	+(持续但可控)	+(反复但可控)	-
4	+	+	+(难以控制)	+(严重)	-
5	+	+	+(程度不限)	+(程度不限)	+

WAS 患者的治疗方案需根据临床严重程度、病程、WASP 基因突变和 WASP 表达情况而定。多达 30% 的 WAS 患者会发生严重出血，其中 10%~20% 面临颅内出血风险，典型 WAS 若不进行有效的治疗，大多数会在幼年期夭折，多为严重感染或出血所致。在其经典形式中，严重的联合免疫缺陷、自身免疫性并发症和血液系统恶性肿瘤的风险需要通过造血干细胞移植或基因治疗进行早期纠正，较轻形式的 X 连锁血小板减少症(XLT)，与血小板减少有相似的出血风险，但与其他显著临床特征无关，通常采用保守治疗。

对于典型 WAS 患者，支持治疗和抗生素预防治疗是必须的。此外，必要时可予以静脉输注丙种球蛋白、血小板输注和脾切除术。早在 20 世纪 80 年代，国外就有开展脾切除术治疗 WAS 血小板减少的报道[9] [10]。Rivers [11] 等人对其所在中心 1992 年至 2017 年分子诊断确诊为 WAS 并接受脾切除术的 102 例患儿行回顾性分析发现，对 XLT 行脾切除术可显著改善患儿生活质量，但半数以上接受脾切除术的经典 WAS 患儿术后血小板减少复发，同时脾脏在免疫反应中起着重要作用，大约 15%~30% 的脾脏组织中包含着淋巴组织，脾切除将不可避免地影响患者的免疫防御功能。因此早期进行造血干细胞移植仍然是目前治疗 WAS 最有效的手段，研究表明[12]，当患病儿童接受来自非携带者兄弟姐妹供体的造血干细胞移植时，生存率显著提高。在推荐患者进行 HSCT 时，最重要的考虑因素是患者的年龄和健康状况、供体类型和调节方案、在给定中心进行 HSCT 的长期结果以及移植前脾切除术的可能影响。早期识别受影响的患者，更好地选择移植供体，更有效地治疗疾病和移植相关并发症。但由于配型困难、移植后移植物抗宿主病(GVHD)及经济原因等多方面因素，仍有较多患者不能及时接受造血干细胞移植，如不进行造血干细胞移植，通常在青春期前死亡[13]。近年来，基因治疗 WAS 日益受到关注，对基因治疗 WAS 的尝试已证明了 WAS 可通过自体干细胞的病毒载体基因矫正来治愈。使用自体 CD34⁺ 细胞的基因治疗(GT)是一种新兴 WAS 替代治疗方法，对于缺乏匹配供体的患者来说，它比标准的同种异体造血干细胞移植有优势，可以避免移植物抗宿主病。在一项临床研究中[14]，使用 γ -逆转录病毒载体进行基因治疗的初步经验显示，9/10 的患者血液系统缺陷得到纠正，但其中 7 人因白血病的发展而加重。在该试验中，5 名 WAS 患者使用表达人 WAS cDNA 的自灭活慢病毒(SIN-LV)载体在人 WAS 启动子 1.6 kB 片段的控制下接受了 GT 治疗。在中位随访 4.8 年(2.5~5.9 年)时，所有 5 名受试者均存活且健康，所有受试者湿疹均有改善或消退，且无并发严重感染事件。流式细胞术检测的所有患者 T 细胞中 WASP 的表达均高于基线，但仍低于正常水平，并与 VCN 和接受的细胞剂量相关。T 细胞对抗 cd3 反应的增殖，在 4/5 的患者中最初是缺陷的，在 GT 后得到改善。体液免疫缺乏症也得到了改善，所有受试者均保持无血小板输注，无严重出血事件发生。总之，该实验数据证实并扩展了 GT 在纠正 WAS 相关疾病表现方面的安全性和有效性，但 GT 后淋巴细胞重建不良的患者可能存在持续自身免疫的风险[15]。近年来，先通过基因编辑技术

对患者造血干细胞的缺陷基因进行修饰，再行自体移植，可消除同种异体反应的风险，从而获得良好的临床改善。对于缺乏合适供者，有严重并发症等情况的典型 WAS 患者，使用基因修饰的自体干细胞移植或将成为治疗 WAS 的标准疗法[16]。

参考文献

- [1] 刘维亮, 李芳, 何志旭, 等. 1 例 Wiskott-Aldrich 综合征临床特征和致病基因突变分析[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(9): 846-848+861.
- [2] 且迪, 郭霞, 邓思燕. 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征 1 例临床表型及基因突变分析[J]. 四川生理科学杂志, 2014, 36(4): 168-171.
- [3] Rivers, E., Worth, A., Thrasher, A.J. and Burns, S.O. (2019) How I Manage Patients with Wiskott Aldrich Syndrome. *British Journal of Haematology*, **185**, 647-655. <https://doi.org/10.1111/bjh.15831>
- [4] 任安雯, 刘超红. Wiskott-Aldrich 综合征的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(9): 825-828.
- [5] 罗贤泽, 赵芹, 唐雪梅, 等. 单核细胞增多为特征的湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征 1 例并文献复习[J]. 中国实用儿科志, 2023, 38(4): 314-320. <https://doi.org/10.19538/j.ek2023040615>
- [6] 兰凤丽, 万霞, 周东风, 等. 1 例湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征的基因突变分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(9): 711-713. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806.2018.09.014>
- [7] Alemayehu, T. and Vinh, D.C. (2023) A Novel Mutation Leading to Wiskott-Aldrich Syndrome in an Ethiopian Boy: A Case Report and a Review of Literature. *Journal of Clinical Immunology*, **43**, 1272-1277. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01487-7>
- [8] Jin, Y., Mazza, C., Christie, J.R., Giliani, S., Fiorini, M., Mella, P., Gandellini, F., Stewart, D.M., Zhu, Q., Nelson, D.L., Notarangelo, L.D. and Ochs, H.D. (2004) Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): Hotspots, Effect on Transcription, and Translation and Phenotype/Genotype Correlation. *Blood*, **104**, 4010-4019. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
- [9] Lum, L.G., Tubergen, D.G., Corash, L., et al. (1980) Splenectomy in the Management of the Thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **302**, 892-896. <https://doi.org/10.1056/NEJM198004173021604>
- [10] Knutsen, A.P., Rosse, W.F., Kinney, T.R., et al. (1981) Immunologic Studies before and after Splenectomy in a Patient with the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, **1**, 13-19. <https://doi.org/10.1007/BF00915472>
- [11] Rivers, E., Worth, A., Thrasher, A.J. and Burns, S.O. (2019) Bleeding and Splenectomy in Wiskott-Aldrich Syndrome: A Single-Centre Experience. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 1042-1044.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.009>
- [12] Ahmed, M. (2023) Wiskott-Aldrich Syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [13] 戴荣欣, 李文言, 杜潇, 等. 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征患者脾切除术的应用探讨[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(10): 760-764.
- [14] Labrosse, R., Chu, J.I., Armant, M.A., et al. (2023) Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Blood*, **142**, 1281-1296.
- [15] 卞馨妮, 胡绍燕. 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征的诊治进展[J]. 世界临床药物, 2019, 40(6): 396-401.
- [16] 郑湧智, 李健. 15 例 Wiskott-Aldrich 综合征患儿的临床特点及基因突变分析[J]. 福建医科大学学报, 2021, 55(3): 242-246+258.