

X-连锁血小板减少症的诊断与治疗

彭祥钰, 于洁

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心, 重庆

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月20日

摘要

X连锁血小板减少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)是WAS相关疾病中临床表型相对较轻的一种, 一般仅表现为血小板减少和/或小血小板。WAS相关疾病是一种罕见的X连锁免疫缺陷病, 这类疾病是由WAS基因突变引起的, WAS基因突变影响WAS蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASp)表达水平, WASp仅在造血细胞中表达并调节肌动蛋白细胞骨架重塑, 从而调节各种细胞功能, 包括细胞迁移、免疫突触组装和信号传导。对婴幼儿期起病的血小板计数减少伴小血小板的男性患儿应警惕XLT可能, WAS基因检测和WASp检测可明确诊断, 早期的干细胞移植是经典型WAS患者的首选治疗方案, 而XLT患者的治疗方案尚无统一意见。本综述旨在综合国内外对于XLT疾病的研究, 来探讨XLT的诊断与治疗方案。

关键词

X连锁血小板减少症, WASp, 血小板减少

Diagnosis and Treatment of X-Linked Thrombocytopenia

Xiangyu Peng, Jie Yu

Haematology Oncology Centre, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 20th, 2023

Abstract

X-linked thrombocytopenia is a relatively mild clinical phenotype of WAS-associated disorders, usually presenting only with thrombocytopenia and/or microplatelets, and is a rare X-linked immunodeficiency disorder caused by mutations in the WAS gene that affect the expression level of WAS protein, WASp, which is expressed only in haematopoietic cells and regulates actin Cytoske-

letal remodelling, which regulates a variety of cellular functions including cell migration, immune synapse assembly and signalling. Early stem cell transplantation is the treatment of choice for patients with classic WAS, while there is no consensus on the treatment of XLT patients. The aim of this review is to synthesize the national and international research on XLT disease to discuss the diagnosis and treatment options for XLT.

Keywords

X-Linked Thrombocytopenia, WASp, Thrombocytopenia

Copyright © 2023 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

X-连锁血小板减少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)是 WAS 相关疾病中临床表型相对较轻的一种, WAS 相关疾病是一系列造血细胞疾病, 主要是由 WAS 基因变异导致血小板和淋巴细胞功能缺陷引起, 包括 Wiskott-Aldrich 综合征、X 连锁血小板减少症和 X 连锁先天性中性粒细胞减少症(XLN)。WAS 是一种 X 连锁罕见病, 发病率约为 1/100,000 [1], 患儿几乎都是男性; 其中约 50% 的患者为 WAS 表型, 其余为 XLT 表型, WAS 基因突变导致 XLN 的情况更为罕见, 迄今仅报道了 4 个家族中不到 12 例患者 [2] [3] [4] [5]。WAS 基因突变所导致疾病的严重程度不一, 重型患者(经典型 WAS)表现为反复细菌和病毒感染、湿疹明显或严重、可合并自身免疫性疾病或恶性肿瘤; 轻型患者仅表现为血小板减少、血小板体积变小, 即 XLT。经典型 WAS 若不治疗, 通常会在儿童早期或青春期死亡; 目前普遍认为异基因造血干细胞移植(HSCT)是治愈经典型 WAS 患儿的重要措施, 移植后的总体生存率可达到 90% 以上。但对于 XLT 患者而言, 尚无普遍认可的治疗方案, 有研究显示 XLT 患儿的总体生存率接近正常人, XLT 患儿接受 HSCT 治疗的风险和获益比还不明确。

2. 发病机制

WAS 基因位于 Xp11.22~Xp11.23, 包括 12 个外显子, 编码由 502 个氨基酸组成的 WAS 蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASp)。WASp 在肌动蛋白相关蛋白 Arp2/3 介导下激活肌动蛋白聚合, 关联信号传导通路与肌动蛋白细胞骨架重构[6]。WASp 仅表达于造血细胞, 是造血细胞中许多功能所必需的, 它的缺失会导致多种细胞功能缺陷。如 WASp 缺失可影响免疫突触的形成[7], 突触形成异常导致 T 细胞与其他细胞的相互作用不足, T 细胞的迁移和黏附能力受损。由于 T 细胞功能异常, B 细胞稳态受到干扰, 导致循环中成熟 B 细胞、脾边缘区前体细胞及边缘区 B 细胞的耗竭[8]。NK 细胞的数量正常或增多, 但由于细胞表面的免疫突触形成缺陷, 缺乏 WASp 的 NK 细胞的细胞毒功能受损[9]。目前认为, 在预防自身免疫和肿瘤免疫监视方面, 恒定自然杀伤 T (iNKT)细胞起重要作用, 而 WAS 患者完全没有 iNKT 细胞, XLT 患者的 iNKT 细胞减少[10]。Treg 细胞对效应 T 细胞的抑制作用需细胞与细胞间直接接触, 缺乏 WASp 的 Treg 细胞不能与效应 T 细胞形成突触, 这可能是其功能下降的原因。缺乏 WASp 的髓系细胞的吞噬和趋化功能受损[11]。综上, 多种免疫细胞谱系功能因 WASp 缺失而缺陷, 最终导致免疫功能的整体失调, 表现为异常炎症反应、自身免疫发生和恶性肿瘤的易感性。

缺乏 WASp 会导致特定的血小板缺陷, 从而导致血小板破坏和出血倾向增加, 但 WASp 在血小板发

育和功能中的作用尚不清楚。有研究显示 WAS/XLT 患者骨髓中的巨核细胞数量正常或增加, 在体外实验中表现出正常的血小板生成, 然而体内研究证实其无法生成正常的血栓[12]。此外, 研究发现血小板在外周破坏也是导致血小板减少症的原因。研究发现, 与正常对照血小板相比, 巨噬细胞的离体吞噬作用有所增加[13]; XLT 患者在脾切除后几乎都能达到正常的血小板计数[14]; 因此认为, WAS/XLT 血小板的内在缺陷增强了脾脏和骨髓中网状内皮系统的吞噬作用[15] [16]。另一方面, 在 WAS/XLT 患者中可检测到抗血小板抗体, 并且常与严重的血小板减少症病例相关[17]。这些证据共同表明, 针对大多数 WAS/XLT 患者, 血小板减少是由多种机制共同介导的, 还需要进一步研究阐明其发生机制。

3. 基因型与临床表型

目前已报道有超过 400 种 WAS 基因突变。最常见的是错义突变, 其次是剪接位点突变、短片段缺失和无义突变, 插入突变、复合突变和大片段缺失不太常见[18] [19]。目前已发现 6 个突变热点(热点的定义是在大于 2.5% 的 WAS/XLT 人群中出现), 其中 3 个热点是编码区的点突变, 另 3 个涉及剪接位点(c.559 + 5G > A; c.777 + 1G > N; c.777 + 1_4del) [20]。

国外对 WASp 突变的大型家庭队列研究表明, WAS 或 XLT 的临床表型与突变导致的 WASp 蛋白表达有关。研究显示, 75% 的 XLT 患者具有可检测到的 WASp, 而大多数经典型 WAS 患者的外周血单核细胞中 WASp 几乎缺乏[21]。据此, 有研究认为可将 WASp 表达与否用来预测 WAS 相关疾病临床严重程度, 允许表达 WASp 的 WAS 患者如错义突变患者以及部分剪接点突变患者, 绝大多数呈现为较温和的 XLT 表型; 不表达或只表达截断 WASp 的患者常呈经典型 WAS 表型[18] [19]。

从基因型和临床表现的关系看, 特定的 WAS 致病变异并不普遍与 XLT 相关, 存在特殊情况。如同一家族中受累男性的临床表型差异很大[22]; 部分报道中患者的遗传性致病性突变发生良性变异逆转, 临床症状得到改善[23]; 此外, 像其他单基因疾病一样, 如遇到普遍存在的或罕见的病原体, WAS 相关疾病的临床表型很可能被其他基因(如修饰特异性的基因)修饰。

4. 临床表现

在 WAS 相关疾病中, 引入了一项评分根据临床表现帮助患者进行临床分类: <1 分为 iXLT 患者; 1 或 2 分为 XLT 患者; 3~4 分为典型 WAS 患者; 5 分仅指发生自身免疫反应和/或恶性肿瘤的 XLT 或 WAS 患者。由于该病的临床表现会逐渐发展, 在 <2 岁的男孩中表现通常不完整。因此, 在婴儿期应用 WAS 评分预测疾病的严重程度是不准确的[24]。

XLT 患者属于临床表现相对较轻的 WAS 亚型, 表现为先天性血小板减少, 有时仅为间歇性 X 连锁血小板减少症(intermittent X-linked thrombocytopenia, iXLT) [25], 或存在轻度的湿疹、感染及免疫缺陷。XLT 患者的病情严重程度显著轻于典型 WAS, 远期生存良好。但是, XLT 患者生命过程中仍然可能发生高于健康人群的严重事件, 包括危及生命的感染(尤其是脾切除后)、严重出血、自身免疫性疾病和肿瘤[26]。

5. 诊断

出现先天性或早发性血小板减少伴血小板体积减少的男性患儿都应考虑 XLT 的诊断, 若检测出 WAS 基因致病性突变即可确诊。也可使用抗 WASp 抗体通过流式细胞仪筛查淋巴细胞的 WASp [27]表达, 但该检测可能漏诊表达无功能或低功能突变 WASp 的 WAS/XLT 患者。综合这两种方法有助于估计疾病的严重程度和远期结局。

携带导致 WASp 缺失的 WAS 小婴儿, 可能随年龄的增长才会逐渐出现预期的临床表型, 故婴儿时期临床表型较轻的患儿, 需长期随访以判断临床严重程度。此外, 对于确诊病例的家族成员可进行携带

者检查、遗传咨询和产前诊断, 从而避免缺陷患儿出生。对于存在 WAS/XLT 患病风险的男性胎儿的产前诊断, 可通过绒毛膜绒毛取样或培养的羊水细胞作为基因组 DNA 的来源进行 DNA 分析[28]。

XLT 在临床上常被误诊为 ITP [29], 前者的血小板体积很小(有极少例外[30]), 而後者的血小板体积较大, 有助于鉴别。但自动血小板计数仪不会计数特别小的血小板, 需要使用血涂片手动计数。对于初诊为 ITP 的患儿, 经激素和或免疫球蛋白治疗后血小板减少反复发生, 需要警惕 XLT。

6. 治疗

6.1. 常规治疗或支持治疗

对于经典型 WAS, 常使用抗生素预防感染, 如使用复方磺胺甲恶唑预防耶氏肺孢子菌感染, 而对于 XLT 患者, 抗生素预防性治疗对整体生存率无明显有利影响, Abert 等人的研究将 XLT 患者是否接受抗生素预防性治疗分为两组, 其中 16 人接受抗生素预防性治疗, 116 人未接受抗生素预防治疗, 结果显示两组患者的无事件生存率差异无统计学意义($P = 0.70$) [26]。XLT 患者若免疫球蛋白水平明显降低, 需要静脉用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)替代治疗。关于血小板输注治疗, 除非血小板减少伴严重出血(颅内出血或消化道出血等), 否则不需要预防性输注血小板使其数量维持在一定的范围内[31]; 反复输注血小板可能导致抗 HLA 抗体的产生, 导致紧急情况下的输血小板效果降低, 并可能对未来 HCT 成功植入的机会产生负面影响。关于免疫接种, XLT/WAS 患儿应避免使用活疫苗, 其他灭活疫苗可以安全地应用, 但可能不能产生具有保护水平的抗体。

6.2. 血小板生成素受体激动剂

血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)作为二线药物治疗 ITP 获得了更好的成效和优先的推荐。有研究应用 TPO-RAs 之一的艾曲泊帕治疗 WAS 和 XLT 患者的血小板减少, 报道提示大多数患者的 PLT 计数有增加[32]。另有研究应用艾曲波帕预防等待移植的 WAS 患者的出血[17], 结果显示血小板计数提升的效果不如 ITP 患者。

6.3. 脾切除术

脾脏是血小板破坏的场所和器官, 脾脏切除治疗是治疗难治复发 ITP 的有效措施。前期有临床研究应用脾切除术治疗 WAS/XLT, 手术后患者循环中血小板的数量增多, 出血倾向减少[33]。但脾切除术伴随着致命败血症的风险[26], WAS/XLT 患者在脾切除术后需终生预防性使用抗生素, 而且脾切除后如果需要进行 HSCT, 感染风险极大增加。因此一般不主张行脾切除手术, 尤其是可能需要 HSCT 的患者。

6.4. 低剂量 IL-2 治疗

有研究证明, IL-2 能诱导功能相关的 WASp 家族 verprolin 同源蛋白 2 表达, 可以部分恢复 NK 细胞的细胞毒性[9] [34]。据此有部分研究人员认为可以将 IL-2 用以治疗 WAS/XLT 患者, 一项 I 期临床试验评估了小剂量 IL-2 治疗 WAS/XLT 患者的效果, 发现血小板计数轻度提升, T 细胞、B 细胞、NK 细胞数量和 Treg 细胞百分比有增加的趋势[35]。

6.5. 造血干细胞移植

针对 WAS 患者, HCT 是目前临床可用的唯一的根治性治疗方法。对于 WAS 患儿的最新临床研究显示, 无论供体造血干细胞来源如何, WAS 患儿 HCT 治疗后的总体生存率接近 90%, 其中 MSD-HCT 预后最佳[36] [37]。

但对于 XLT 患儿是否应积极进行 HCT 治疗, 目前没有统一的结论, 因为即使仅给予支持治疗, 这类患者的远期结局也较好, 预期寿命接近正常人群[26]。但在缺乏 WASp 的个体, 尽管部分人在其整个生命周期中会表现出较温和的 X 连锁血小板减少症(XLT)表型, 但仍可能会发展为经典型 WAS, 故在自身免疫和恶性肿瘤发展之前进行 HCT 是非常可取的, 且移植时年龄与 HCT 后长期结果改善相关。故如果有 HLA 完全相合的同胞供者或相合的 URD, 同时需要仔细权衡该手术的急性风险及长期后果后也可选择 HCT。

6.6. 基因治疗

基因治疗由于避免了移植后的排斥反应, 无须进行配型, 是目前在研究中的根治 WAS 的疗法[38]。首次采用 γ -逆转录病毒载体基因治疗的 9 例患者, 治疗后患者的造血干细胞(CD34+)、淋巴细胞、髓系细胞和血小板持续表达 WASP, 免疫缺陷、出血倾向等临床表现获得了部分或完全缓解, 但由于致癌基因的激活, 有 7 例在基因治疗后 16~60 个月发生白血病[39] [40]。目前最新的基因治疗采用 WAS 基因校正的自灭活慢病毒载体基因[41], 结果显示受试者的免疫功能均改善, 血小板计数明显提升并能预防严重出血, 但血小板计数未恢复正常, 自身免疫和感染减少, 但出现了关节炎、肾病综合征、血管炎和血小板自身抗体。大多数患者都能停用预防性抗生素和免疫球蛋白替代治疗, 无治疗相关不良事件和克隆性扩增[41] [42] [43] [44]。结果表明, 慢病毒基因治疗为 WAS 患者提供了持续的临床收益, 对于缺乏合适的 HSCT 供体的 WAS 患者, 基因治疗是一种安全有效的治疗方法。

综上, 对于先天性或早发性血小板减少伴小血小板的男性患儿均需考虑 XLT 的诊断, 根据基因检测和 WASp 可以确诊, 在部分患者中可以通过 WASp 表达与否来预测患者的临床表型。XLT 患者在接受一般治疗后, 其预期寿命和普通人接近, 但也有可能出现危机生命的并发症。因此, 我们需要认识到影响这类患者预后和生活质量的因素, 来为 XLT 患者选择安全有效的个体化疗法。

参考文献

- [1] Stray-Pedersen, A., Abrahamsen, T.G. and Frøland, S.S. (2000) Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. *Journal of Clinical Immunology*, **20**, 477-485. <https://doi.org/10.1023/A:1026416017763>
- [2] Devriendt, K., Kim, A., Mathijs, G., et al. (2001) Constitutively Activating Mutation in WASP Causes X-Linked Severe Congenital Neutropenia. *Nature Genetics*, **27**, 313-317. <https://doi.org/10.1038/85886>
- [3] Ancliff, P.J., Blundell, M.P., Cory, G.O., et al. (2006) Two Novel Activating Mutations in the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Result in Congenital Neutropenia. *Blood*, **108**, 2182-2189. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-010249>
- [4] Beel, K., Cotter, M.M., Blatny, J., et al. (2009) A Large Kindred with X-Linked Neutropenia with an I294T Mutation of the Wiskott-Aldrich Syndrome Gene. *British Journal of Haematology*, **144**, 120-126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07416.x>
- [5] Kobayashi, M., Yokoyama, K., Shimizu, E., et al. (2018) Phenotype-Based Gene Analysis Allowed Successful Diagnosis of X-Linked Neutropenia Associated with a Novel WASp Mutation. *Annals of Hematology*, **97**, 367-369. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3134-3>
- [6] Blundell, M.P., Worth, A., Bouma, G. and Thrasher, A.J. (2010) The Wiskott-Aldrich Syndrome: The Actin Cytoskeleton and Immune Cell Function. *Disease Markers*, **29**, 157-175. <https://doi.org/10.1155/2010/781523>
- [7] Malinova, D., Fritzsche, M., Nowosad, C.R., et al. (2016) WASp-Dependent Actin Cytoskeleton Stability at the Dendritic Cell Immunological Synapse is Required for Extensive, Functional T Cell Contacts. *Journal of Leukocyte Biology*, **99**, 699-710. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0215-050RR>
- [8] Westerberg, L.S., de la Fuente, M.A., Wermeling, F., et al. (2008) WASP Confers Selective Advantage for Specific Hematopoietic Cell Populations and Serves a Unique Role in Marginal Zone B-Cell Homeostasis and Function. *Blood*, **112**, 4139-4147. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-140715>
- [9] Gismondi, A., Cifaldi, L., Mazza, C., et al. (2004) Impaired Natural and CD16-Mediated NK Cell Cytotoxicity in Patients with WAS and XLT: Ability of IL-2 to Correct NK Cell Functional Defect. *Blood*, **104**, 436-443. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2621>

- [10] Locci, M., Draghici, E., Marangoni, F., *et al.* (2009) The Wiskott-Aldrich Syndrome Protein is Required for iNKT Cell Maturation and Function. *Journal of Experimental Medicine*, **206**, 735-742. <https://doi.org/10.1084/jem.20081773>
- [11] Lorenzi, R., Brickell, P.M., Katz, D.R., Kinnon, C. and Thrasher, A.J. (2000) Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Is Necessary for Efficient IgG-Mediated Phagocytosis. *Blood*, **95**, 2943-2946. https://doi.org/10.1182/blood.V95.9.2943.009k17_2943_2946
- [12] Ochs, H.D., Slichter, S.J., Harker, L.A., *et al.* (1980) The Wiskott-Aldrich Syndrome: Studies of Lymphocytes, Granulocytes, and Platelets. *Blood*, **55**, 243-252. <https://doi.org/10.1182/blood.V55.2.243.243>
- [13] Prislowsky, A., Zeng, X., Sokolic, R.A., *et al.* (2013) Platelets from WAS Patients Show an Increased Susceptibility to *ex Vivo* Phagocytosis. *Platelets*, **24**, 288-296. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.693991>
- [14] Marathe, B.M., Prislowsky, A., Astrakhan, A., *et al.* (2009) Antiplatelet Antibodies in WASP(-) Mice Correlate with Evidence of Increased *in Vivo* Platelet Consumption. *Experimental Hematology*, **37**, 1353-1363. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.08.007>
- [15] Gröttum, K.A., Hovig, T., Holmsen, H., *et al.* (1969) Wiskott-Aldrich Syndrome: Qualitative Platelet Defects and Short Platelet Survival. *British Journal of Haematology*, **17**, 373-388. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1969.tb01383.x>
- [16] Baldini, M.G. (1972) Nature of the Platelet Defect in the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **201**, 437-444. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1972.tb16316.x>
- [17] Mahlaoui, N., Pellier, I., Mignot, C., *et al.* (2013) Characteristics and Outcome of Early-Onset, Severe Forms of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Blood*, **121**, 1510-1516. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448118>
- [18] Jin, Y., Mazza, C., Christie, J.R., *et al.* (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>
- [19] Imai, K., Morio, T., Zhu, Y., *et al.* (2004) Clinical Course of Patients with WASP Gene Mutations. *Blood*, **103**, 456-464. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1480>
- [20] Ochs, H.D. and Thrasher, A.J. (2006) The Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, 725-738. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.005>
- [21] Chen, N., Zhang, Z.-Y., Liu, D.-W., *et al.* (2015) The Clinical Features of Autoimmunity in 53 Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome in China: A Single-Center Study. *European Journal of Pediatrics*, **174**, 1311-1318. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2527-3>
- [22] Moratto, D., Giliani, S., Bonfim, C., *et al.* (2011) 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*, **118**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-319376>
- [23] Davis, B.R. and Candotti, F. (2009) Revertant Somatic Mosaicism in the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Immunologic Research*, **44**, 127-131. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8091-4>
- [24] Albert, M.H., Notarangelo, L.D. and Ochs, H.D. (2011) Clinical Spectrum, Pathophysiology and Treatment of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Current Opinion in Hematology*, **18**, 42-48. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834114bc>
- [25] Medina, S.S., Siqueira, L.H., Colella, M.P., *et al.* (2017) Intermittent Low Platelet Counts Hampering Diagnosis of X-Linked Thrombocytopenia in Children: Report of Two Unrelated Cases and a Novel Mutation in the Gene Coding for the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein. *BMC Pediatrics*, **17**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0897-6>
- [26] Albert, M.H., Bittner, T.C., Nonoyama, S., *et al.* (2010) X-Linked Thrombocytopenia (XLT) due to WAS Mutations: Clinical Characteristics, Long-Term Outcome, and Treatment Options. *Blood*, **115**, 3231-3238. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-239087>
- [27] Chiang, S.C.C., Vergamini, S.M., Husami, A., *et al.* (2018) Screening for Wiskott-Aldrich Syndrome by Flow Cytometry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 333-335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.017>
- [28] Giliani, S., Fiorini, M., Mella, P., *et al.* (1999) Prenatal Molecular Diagnosis of Wiskott-Aldrich Syndrome by Direct Mutation Analysis. *Prenatal Diagnosis*, **19**, 36-40. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199901\)19:1<36::AID-PD458>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199901)19:1<36::AID-PD458>3.0.CO;2-V)
- [29] Bryant, N. and Watts, R. (2011) Thrombocytopenic Syndromes Masquerading as Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura. *Clinical Pediatrics*, **50**, 225-230. <https://doi.org/10.1177/0009922810385676>
- [30] Fathi, M., Shahraki, H., Rahmani, E.S., *et al.* (2019) Whole Exome Sequencing of an X-Linked Thrombocytopenia Patient with Normal Sized Platelets. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, **11**, 253-258.
- [31] Ochs, H.D. (2002) The Wiskott-Aldrich Syndrome. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, **4**, 379-384.
- [32] Gabelli, M., Marzollo, A., Notarangelo, L.D., Basso, G. and Putti, M.C. (2017) Eltrombopag Use in a Patient with

- Wiskott-Aldrich Syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*, **64**, e26692. <https://doi.org/10.1002/pbc.26692>
- [33] Mullen, C.A., Anderson, K.D. and Blaese, R.M. (1993) Splenectomy and/or Bone Marrow Transplantation in the Management of the Wiskott-Aldrich Syndrome: Long-Term Follow-up of 62 Cases. *Blood*, **82**, 2961-2966. <https://doi.org/10.1182/blood.V82.10.2961.2961>
- [34] Orange, J.S., Roy-Ghanta, S., Mace, E.M., *et al.* (2011) IL-2 Induces a WAVE2-Dependent Pathway for Actin Reorganization That Enables WASp-Independent Human NK Cell Function. *The Journal of Clinical Investigation*, **121**, 1535-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI44862>
- [35] Jyonouchi, S., Gwafila, B., Gwalani, L.A., *et al.* (2017) Phase I Trial of Low-Dose Interleukin 2 Therapy in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Clinical Immunology*, **179**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.02.001>
- [36] Shekhovtsova, Z., Bonfim, C., Ruggeri, A., *et al.* (2017) A Risk Factor Analysis of Outcomes after Unrelated Cord Blood Transplantation for Children with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Haematologica*, **102**, 1112-1119. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.158808>
- [37] Burroughs, L.M., Petrovic, A., Brazauskas, R., *et al.* (202) Excellent Outcomes Following Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: A PIDTC Report. *Blood*, **135**, 2094-2105. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002939>
- [38] Mallhi, K.K., Petrovic, A. and Ochs, H.D. (2021) Hematopoietic Stem Cell Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome: Improved Outcome and Quality of Life. *Journal of Blood Medicine*, **12**, 435-447. <https://doi.org/10.2147/JBM.S232650>
- [39] Boztug, K., Schmidt, M., Schwarzer, A., *et al.* (2010) Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1918-1927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003548>
- [40] Braun, C.J., Boztug, K., Paruzynski, A., *et al.* (2014) Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome—Long-Term Efficacy and Genotoxicity. *Science Translational Medicine*, **6**, Article No. 227ra33.
- [41] Abina, S.H.-B., Gaspar, H.B., Blondeau, J., *et al.* (2015) Outcomes Following Gene Therapy in Patients with Severe Wiskott-Aldrich Syndrome. *JAMA*, **313**, 1550-1563. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3253>
- [42] Castiello, M.C., Scaramuzza, S., Pala, F., *et al.* (2015) B-Cell Reconstitution after Lentiviral Vector-Mediated Gene Therapy in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 692-702. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.035>
- [43] Morris, E.C., Fox, T., Chakraverty, R., *et al.* (2017) Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome in a Severely Affected Adult. *Blood*, **130**, 1327-1335. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-777136>
- [44] Magnani, A., Semeraro, M., Adam, F., *et al.* (2022) Long-Term Safety and Efficacy of Lentiviral Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Nature Medicine*, **28**, 71-80. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01641-x>