

# 一个血小板平均体积正常的Wiskott-Aldrich综合征家系调查及基因突变分析

张静 施均 李星鑫 邵英起 刘持佳 葛美丽 黄振东 聂能 黄金波 郑以州

**【摘要】 目的** 调查1个血小板平均体积(MPV)正常的Wiskott-Aldrich综合征(WAS)患者家系资料,分析先证者及其母亲WASP基因突变情况,探讨WAS的临床特征。**方法** 以1个四代共22人WAS家系为研究对象,调查该家系成员病史,采集先证者及母亲外周血标本并提取DNA,采用一代基因测序进行WASP基因全部外显子突变分析。**结果** 先证者及其哥哥MPV均正常。先证者WAS临床评分5分,抗PM-Scl抗体阳性,抗PCNA抗体阳性,抗核糖体P蛋白抗体阳性,抗链球菌溶血素明显增高。先证者合并有自身免疫性疾病、贫血、肾功能异常、真菌感染及巩膜炎。先证者WASP基因2号外显子173号碱基C>T纯合突变,导致第58号氨基酸由脯氨酸突变为亮氨酸。先证者母亲为WASP突变携带者。先证者CBL、CREBBP、DNM2及ADAMTS13基因突变频率明显高于正常人群。**结论** 该例WAS患者WASP基因173C>T突变,无湿疹,MPV正常,伴有自身免疫性疾病,为国内首次报道;其母亲为WASP突变携带者。WAS基因突变检测有助于早期识别和确诊WAS。

**【关键词】** Wiskott-Aldrich综合征; 系谱; 突变

**The gene mutation analysis of a Wiskott-Aldrich syndrome family with normal mean platelet volume**  
Zhang Jing\*, Shi Jun, Li Xingxin, Shao Yingqi, Liu Chijia, Ge Meili, Huang Zhendong, Nie Neng, Huang Jinbo, Zheng Yizhou\*. *Institute of Hematology & Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China*

Corresponding author: Zheng Yizhou, Email: zheng\_yizhou@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the history of a Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) family with normal mean platelet volume (MPV), analyse the WASP gene mutation of to better understand its clinical characteristics. **Methods** A four-generation WAS family histories of 22 members were investigated. Peripheral blood samples were collected from propositus and his mother to analyse all exon mutations of WASP gene using sanger sequencing. **Results** The MPV of both propositus and his elder brother were normal. The patient's clinical score was 5, antibodies to PM-Scl, PCNA and PO were positive with very high level of ASO, the patient co-suffered from autoimmune disease, anemia, abnormal renal function, fungal infection and scleritis. A homozygous mutation (C>T) was found at 173 bp of exon 2, corresponding to amino acids Pro (P) 58 abnormally changed to Leu (L). His mother was the carrier of the mutation. Of 112 blood diseases-related genes, mutation frequencies of CBL, CREBBP, DNMT2 and ADAMTS13 were higher than normals. **Conclusions** This was the first report the phenotype 173C>T mutation of WASP without eczema, but with normal MPV and autoimmune disease in Chinese, WAS should be recognized earlier and diagnosed correctly by genomic methods.

**【Key words】** Wiskott-Aldrich syndrome; Pedigree; Mutation

Wiskott-Aldrich综合征(WAS)是一种罕见的X连锁隐性单基因遗传病,由位于Xp11.22-p11.23区

域的WAS基因突变致病,又称湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征,发达国家新生儿WAS的发病率为1/100万~4/100万<sup>[1]</sup>。临床上WAS呈现典型三联征:湿疹、免疫缺陷及血小板减少<sup>[2]</sup>。WAS患者常合并自身免疫性疾病,10%~20%可发生恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。血小板平均体积(MPV)减小几乎见于所有WAS患者,非常有助于诊断WAS<sup>[4]</sup>。目前国内尚未见有MPV正常WAS患者的文献报道。最近,我们检出1例MPV正常的成人WAS患者,并对其家系

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.007

基金项目:国家自然科学基金(81470289)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(张静、施均、李星鑫、邵英起、葛美丽、黄振东、聂能、黄金波、郑以州);武警后勤学院附属医院检验科(刘持佳)

通信作者:郑以州,Email: zheng\_yizhou@hotmail.com

进行了调查,现报告如下。

### 病例和方法

1. 病例:先证者,男,38岁,主因“自幼皮肤瘀斑、鼻出血,乏力4个月,低热伴游走性关节炎痛20d”入院。先证者自幼无明显诱因出现四肢皮肤瘀斑,伴鼻出血,无湿疹,WBC及HGB正常,PLT  $15 \times 10^9/L$ 左右,MPV正常。近2年间断患巩膜炎,4个月前出现乏力,外院查血常规示:WBC  $11.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对计数(ANC)  $7.61 \times 10^9/L$ ,HGB 74 g/L,PLT  $14 \times 10^9/L$ ,MPV 12.5 fl(正常参考值9~13 fl)。尿素氮(BUN) 13.8 mmol/L,肌酐(Cr) 190  $\mu\text{mol/L}$ ,抗PM-Scl抗体(+),抗PCNA抗体(+),抗核糖体P蛋白抗体(+)。诊断为“原发免疫性血小板减少症(ITP)”。2014年12月中旬先证者出现低热伴游走性关节炎疼痛,1-3- $\beta$ -D-葡聚糖检测(G试验):2507 ng/L(正常参考值: $< 60$  ng/L),予美洛西林钠联合伏立康唑治疗后先证者左眼睑下垂。2015年1月5日为进一步诊治入我院。血常规:WBC  $11.05 \times 10^9/L$ ,ANC  $7.22 \times 10^9/L$ ,RBC  $3.09 \times 10^{12}/L$ ,HGB 91 g/L,PLT  $52 \times 10^9/L$ ,MPV 10.4 fl、网织红细胞百分比(Ret)4.01%。尿常规潜血(+++);便常规(-);叶酸56.54 nmol/L、维生素B<sub>12</sub> 194.1 pmol/L,铁蛋白244.6  $\mu\text{g/L}$ ,红细胞生成素(EPO)21.11 mIU/L。血浆游离血红蛋白、结合珠蛋白均正常,酸化甘油溶血试验、间接/直接抗人球蛋白试验均阴性。流式细胞术检测:CD3<sup>+</sup>T细胞比例为47.7%(正常参考值56%~86%),CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞比例为24.2%(正常参考值33%~58%),CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞比例为20.3%(正常参考值13%~39%),CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>=1.19,CD19<sup>+</sup>B细胞比例为9.9%(正常参考值5%~22%),CD4<sup>+</sup>CD25<sup>br/>CD127<sup>dim</sup>调节性T细胞(Treg细胞)比例为0.99%,阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆阴性。骨髓象:增生明显活跃,粒系占0.470,部分粒细胞胞质颗粒增粗;红系占0.270,可见胞间桥、核出芽;全片见巨核细胞97个;骨髓小粒细胞面积80%,以造血细胞为主。骨髓活检:增生较活跃,粒、红、巨核三系细胞增生,未见急性白血病及淋巴瘤证据。中性粒细胞碱性磷酸酶(N-ALP)阳性率100%,阳性指数220,有核红糖原(PAS)(-),细胞外铁(+),细胞内铁20%。抗核抗体(+),IgG 26.9 g/L(正常参考值7.51~15.6 g/L)、IgA 6.28 g/L(正常参考值0.82~4.53 g/L)、IgM 0.27 g/L(正常参考值0.46~</sup>

3.04 g/L)、C3 1.5 g/L、C4 0.29 g/L,抗链球菌溶血素1960 U/ml(正常参考值0~116 U/ml),C反应蛋白106 mg/L,类风湿因子28.2 U/ml,ENA抗体谱(-)。血小板抗体IIb/IIIa(+)。G试验 $< 60$  ng/L、半乳甘露聚糖(GM)试验:0.223  $\mu\text{g/L}$ (正常参考值0~0.5  $\mu\text{g/L}$ )。诊断:WAS。予青霉素联合伏立康唑治疗,先证者体温恢复正常,左眼睑下垂好转,关节疼痛消失后出院。调查先证者及其家系成员四代共22人,家系图见图1,均否认近亲结婚。

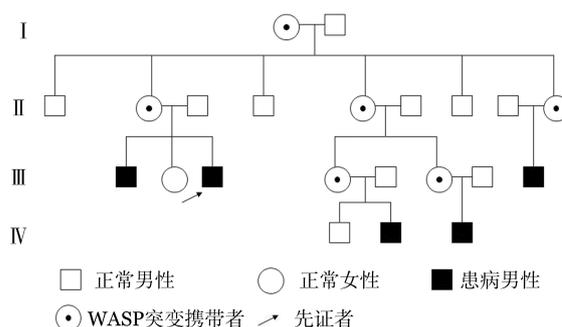


图1 红细胞平均体积正常 Wiskott-Aldrich 综合征家系图

2. WASP 基因突变分析:取先证者及其母亲外周血4 ml,EDTA抗凝,采用BloodGen Midi试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司产品)提取全基因组DNA,操作按照试剂盒说明书进行。根据WASP基因组DNA序列设计引物,PCR及DNA测序均由北京麦基诺基因科技有限责任公司完成。采用DNASTAR软件进行分析并与Genbank中WASP基因序列进行比对,确认突变类型。

3. 血液系统肿瘤相关基因突变分析:采用多重PCR外显子富集技术进行基因检测,通过外显子捕获和深度测序对先证者进行基因扫描,分析血液系统发生发展过程中可能存在的112个基因蛋白编码区域的点突变和短片段插入/缺失突变。使用Ion Reporter系统和Variant Reporter软件进行突变分析,利用dbSNP、1000 genomes和polyphen2数据库进行变异注释及氨基酸突变分析。

### 结 果

1. 家系调查:先证者哥哥(III<sub>1</sub>)自幼湿疹、贫血、血小板减少(未输注血小板),MPV正常,伴有肾功能异常,曾反复发热,体温最高40℃,下肢溶血性链球菌感染,给予美洛西林钠可好转,但亦出现眼睑下垂;先证者一表弟(III<sub>8</sub>)患WAS,伴贫血、血小板少、肾功能异常,尿潜血(+);先证者两个侄儿(IV<sub>2</sub>、

IV<sub>3</sub>)均患有 WAS,分别为 1 岁半、2 岁半,均有贫血、血小板减少;先证者父亲(II<sub>3</sub>)、三个舅舅(II<sub>1</sub>、II<sub>4</sub>、II<sub>7</sub>)及外祖父(I<sub>2</sub>)均体健。

2. WASP 基因突变情况:基因测序结果显示,先证者样本序列在 chrX-48542712 位置有碱基 C>T (互补链 G>A)的纯合突变,导致第 58 号氨基酸由脯氨酸突变为亮氨酸,其母亲在该位置有碱基 C>T (互补链 G>A)的杂合突变(图 2)。

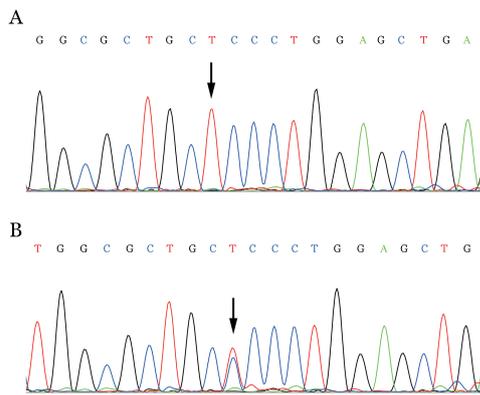


图 2 Wiskott-Aldrich 综合征患者(A)及其母亲(B)WASP 基因测序结果

3. 血液系统肿瘤相关基因突变:先证者 CBL、CREBBP、DNM2、ADAMTS13 基因突变情况见表 1。突变频率均明显高于 1000 genomes 数据库正常人群中的突变比例(均为 0.01),推测先证者这 4 个位点的突变可能具有致病性。

## 讨 论

WASP 基因功能复杂,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)均与 WASP 异常有关。WAS 一旦确诊,应对其病情进行评分(0~5 分)。依据血小板减少、MPV 减小、湿疹、免疫缺陷、自身免疫性疾病和(或)恶性疾病等 6 项指标进行表型评分,分值越高,病情越重,预后越差<sup>[5]</sup>。

多数 WAS 患者出生后即出现血小板减少,至少 50% 的患者 PLT < 20×10<sup>9</sup>/L,30% 的患者合并危及生命的严重出血,但脑出血的发生率仅为 2%<sup>[6]</sup>。Shcherbina 等<sup>[7]</sup>认为血小板生成不良及血小板功能异常是 WAS 患者血小板减少的原因之一,血小板破坏增加亦可能与患者血小板表面磷酸酰丝氨酸表达增加有关;Marathe 等<sup>[8]</sup>研究显示同时存在的血小板抗体亦可引发血小板破坏增多,脾脏切除术有效也说明血小板减少症部分源于破坏增加<sup>[9]</sup>。

Gulácsy 及 Maródi<sup>[4]</sup>曾报道几乎全部 WAS 和 XLT 患者 MPV 均减小,故对于 MPV 减小的家族史不明确的散发男性血小板减少患者,要高度怀疑 WAS。WAS 和 XLT 患者血小板膜糖蛋白(GP) II b 和(或)GP III a 与 GP IV 表达明显降低,可能是其 MPV 减小的原因。虽然本研究中先证者血小板抗体 II b/III a(+),可能导致 GP II b 和(或)III a 表达降低,但与多数报道不同的是先证者及其哥哥 MPV 均正常。江明华等<sup>[10]</sup>报道 6 例湿疹伴血小板减少的 WAS 患儿,中位年龄 2.0(0.5~5.0)岁,MPV 均减小,患者的 WAS 突变位点分别为第 3、10 号外显子。2014 年彭方等<sup>[11]</sup>总结我国可检索到的 54 例 WAS 患者,其中 32 例有 MPV 资料患者 MPV 均减小,经治疗后仅少数患者 MPV 接近或达到正常。国外文献中亦鲜见 MPV 正常的 WAS,Patel 等<sup>[12]</sup>曾报道 1 例 MPV 正常的 WAS 患儿,检出无意义突变 c.862A>T(K288X);最近 Mantadakis 等<sup>[13]</sup>报道 3 例 MPV 正常的 XLT 男性患儿合并新的 WAS 基因突变,分别为第 9 号外显子的 c.854\_855ins A、p.Thr286AspFsX3 和第 7 号外显子的 c.734\_734 + 1delAG、p.Lys245ThrFsX14;Knox-Macaulay 等<sup>[14]</sup>报道 1 个沙特阿拉伯 MPV 正常或增大 XLT 家系。Yoshimi 等<sup>[15]</sup>总结 7 例酷似幼年型粒单核细胞白血病(JMML)的男性患儿,白细胞及单核细胞均增高,外周血可见早期粒、红系细胞,骨髓可见病态造血,与 JMML 无法区分,且 7 例患者均无湿疹、6 例无血便等特征,最后

表 1 血液系统肿瘤相关基因外显子检测

基因	突变	位置	杂合/纯合	dbSNP	突变频率(%)
CBL	c.C1858T/p.L620F	第 11 号外显子	杂合	rs2227988	47.0
CREBBP	c.C1537A/p.L513I	第 6 号外显子	杂合	rs61753381	46.3
DNM2	c.C788T/p.P263L	第 6 号外显子	杂合	rs3745674	38.5
ADAMTS13	c.G3541A/p.G1181R	第 25 号外显子	杂合	rs192619276	48.6

注:SNP:单核苷酸多态性

通过 WAS 基因突变分析及流式细胞仪分析淋巴细胞 WASP 表达方确诊 WAS, 其中 3 例患者 MPV 正常, 6 例患者偶有 MPV 增大。此 7 例患者突变位点均不在第 2 号外显子上。WAS 患者 MPV 正常甚至增大的原因目前尚未明确, 尚不清楚是否与基因突变位点有关, 有待于进一步研究。

湿疹是典型 WAS 的另一临床表现, 湿疹形成的原因尚不明确, 可能与 IgE 升高及 Th1/Th2 失衡有关<sup>[16]</sup>。WAS 的轻型表型 XLT 因为缺乏湿疹和免疫缺陷的临床表现而易被忽视, 故确诊时间较晚, 或在病初诊断为 ITP。本研究中先证者自幼起病, 无湿疹, 曾因出血、血小板减少诊断为“ITP”, 在家族史询问中发现其哥哥及胞弟等有相似的血小板减少表现, 且其哥哥自幼湿疹, 结合家系图谱符合 WAS 特点, 从而进行 WASP 基因筛查最后确诊先证者为 WAS。

WASP 基因突变导致各种免疫细胞迁移、细胞骨架重塑、免疫突触形成及细胞效应异常, 包括 T、B、单核或巨噬细胞、Treg 等功能缺陷。WAS 患者多有 IgE 增高, IgG、IgA、IgM 降低。最常见的病毒感染为单纯疱疹病毒(6%)和水痘病毒(3%), 10% 患者可能发生侵袭性真菌感染, 最常见的感染并发症为中耳炎(64%)、肺炎(25%), 其他严重的感染包括败血症(7%)和脑膜炎(4%)<sup>[6,17]</sup>。WAS 患儿常合并自身免疫性疾病, 在美国和欧洲人群可高达 40%~72%, 最常见为自身免疫性溶血性贫血(14%)、血管炎(13%)、肾脏疾病(12%)等<sup>[18]</sup>。到目前为止, WAS 相关的自身免疫性疾病的致病机制尚不清楚。推测可能与抗原的不完全清除和自身抗原的耐受缺陷有关<sup>[10]</sup>。近来, 多个研究小组发现 WAS 患者 Treg 及 B 细胞功能异常, 可能与自身免疫性疾病的发生有关<sup>[17]</sup>。本组先证者贫血、CD3<sup>+</sup> 细胞减少、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值减低, 存在 T 淋巴细胞分布异常, IgG、IgA 增高。值得强调的是, 先证者 MPV 正常、IgM 减低, 且同时合并自身免疫性疾病、肾功能异常、真菌感染、巩膜炎, 给予青霉素、伏立康唑治疗后抗 PM-Scl 抗体、抗 PCNA 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体均转阴, G 试验转阴, 体温恢复正常, 游走性关节疼痛消失。

北美的一项研究发现, 13% 的 WAS 患者可能发展为肿瘤, 淋巴瘤尤其是非霍奇金淋巴瘤最为常见, 亦可发生骨髓增生异常综合征、白血病及骨髓增殖性肿瘤<sup>[15,19]</sup>, 发生恶性肿瘤可能与环境因素如 EB 病毒感染及 WASP 功能异常, 导致肿瘤监测机制

缺陷等有关<sup>[20]</sup>。目前已发现 300 余种与 WAS 有关的基因突变, 明确了 6 个突变热点, 约占所有突变的 25%, 包括 3 个剪接位点突变及编码区的 3 个点突变, 分别为 168C>T (T45M)、290C>N/291G>N (R86C/H/L)、IVS6+5G>A、665C>T (R211X)、IVS8+1G>N 和 IVS8+1~+ 6del GTGA。先证者突变点为第 2 号外显子的 173C>T, 编码氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸, 既往报道少见。通过突变分析, 发现了 4 种与血液系统疾病相关的基因频率较高, 在此后的患者病情监测过程中, 仍需警惕上述基因突变相关性血液病发生的可能性。

WAS 的对症治疗包括控制感染、输注丙种球蛋白、激素治疗及脾脏切除术。造血干细胞移植 (HSCT) 为目前有效的根治手段, 一旦确诊应尽早移植, 否则可能死于感染、出血或恶性肿瘤<sup>[21]</sup>。同胞 HLA 全相合的 HSCT 总体生存率为 81%~88%, Moratto 等<sup>[22]</sup>总结 1980 年至 2009 年间的 194 例行 HSCT 的 WAS 患者, 总生存率 84%, 尤其是 2000 年后患者 5 年生存率高达 89.1%。有学者总结 2000 年至 2005 年间无关供者移植 (URD) 5 年生存率 71%, 一项 CIBMTR 的研究总结 52 例行 URD 者生存情况与 55 例同胞相合 HSCT 疗效相当; 但半相合 HSCT 疗效不尽人意, 12 例患者接受半相合 HSCT 后 4 例患者死亡, 死因多由于移植物抗宿主病 (GVHD) 和移植排斥反应<sup>[23]</sup>。骨髓及外周血中 HSC 数目低下, HSCT 后难以重建患者体内造血, 小分子化合物扩增 HSC 的新技术为这一问题的解决提供了新的思路<sup>[24]</sup>。由于供者配型困难及移植后的 GVHD 和移植失败限制了 HSCT 的应用, 利用基因载体平台技术的自体 HSCT 基因修饰克服了上述不足, 也是一种新的治疗策略, 但基因治疗可能存在插入突变活化原癌基因的风险, 故其长期的有效性及安全性尚需进一步观察<sup>[25-26]</sup>。

综上所述, 先证者特点: ①男性, 自幼起病; ②确诊时间晚, 曾误诊为 ITP; ③突变位点为第 2 号外显子的 173C>T 纯合突变, 母亲为杂合突变; ④与其哥哥 MPV 均正常; ⑤无湿疹; ⑥伴有自身免疫性疾病、贫血、肾功能异常、真菌感染、巩膜炎。早期识别并诊断 WAS 患者至关重要, 临床医师应提高对该病的认识, 同时应注意并非所有 WAS 患者 MPV 均减小, 基因筛查是 WAS 确诊手段。

#### 参考文献

- [1] Proust A, Guillet B, Pellier I, et al. Recurrent V75M mutation

- within the Wiskott-Aldrich syndrome protein: description of a homozygous female patient [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75 (1): 54-59.
- [2] Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1285:26-43.
- [3] Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(2):183-189.
- [4] Gulácsy V, Maródi L. Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Orv Hetil*, 2008, 149(29): 1367-1371.
- [5] Zhu Q, Watanabe C, Liu T, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype [J]. *Blood*, 1997, 90(7):2680-2689.
- [6] Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *J Pediatr*, 1994, 125 (6 Pt 1):876-885.
- [7] Shcherbina A, Cooley J, Lutskiy MI, et al. WASP plays a novel role in regulating platelet responses dependent on alphaIIb beta3 integrin outside-in signaling [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(3): 416-427.
- [8] Marathe BM, Prislovsky A, Astrakhan A, et al. Antiplatelet antibodies in WASP (-) mice correlate with evidence of increased in vivo platelet consumption [J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(11):1353-1363.
- [9] Syrigos KN, Makrilia N, Neidhart J, et al. Prolonged survival after splenectomy in Wiskott-Aldrich syndrome: a case report [J]. *Ital J Pediatr*, 2011, 37:42.
- [10] 江明华, 王兆钺, 苏健, 等. 6 例 Wiskott-Aldrich 综合征患儿的临床特点和基因分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(9):577-582.
- [11] 彭方, 农光民, 蒋敏, 等. Wiskott-Aldrich 综合征临床特点和基因测序分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(9):675-679.
- [12] Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, et al. A unique presentation of Wiskott-Aldrich syndrome in relation to platelet size [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(7):1127-1129.
- [13] Mantadakis E, Sawalle-Belohradsky J, Tzanoudaki M, et al. X-linked thrombocytopenia in three males with normal sized platelets due to novel WAS gene mutations [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(12):2305-2306.
- [14] Knox-Macaulay HH, Bashawri L, Davies KE. X linked recessive thrombocytopenia [J]. *J Med Genet*, 1993, 30(11): 968-969.
- [15] Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (5):836-841.
- [16] Taylor MD, Sadhukhan S, Kottangada P, et al. Nuclear role of WASp in the pathogenesis of dysregulated TH1 immunity in human Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2 (37):37ra44.
- [17] Recher M, Burns SO, de la Fuente MA, et al. B cell-intrinsic deficiency of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) causes severe abnormalities of the peripheral B-cell compartment in mice [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2819-2828.
- [18] Catucci M, Castiello MC, Pala F, et al. Autoimmunity in wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma [J]. *Front Immunol*, 2012, 3:209.
- [19] Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, et al. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Cancer Invest*, 1985, 3(6):515-522.
- [20] Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7(Suppl 5): S10-S12.
- [21] Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments [J]. *Appl Clin Genet*, 2014, 7:55-66.
- [22] Moratto D, Giliani S, Bonfim C, 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 [J]. *Blood*, 2011, 118(6):1675-1684.
- [23] Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Blood*, 2013, 121(9):1510-1516.
- [24] 张宇, 程涛, 高瀛岱. 小分子化合物扩增造血干细胞的研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1):82-85.
- [25] Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies [J]. *Gene*, 2013, 525(2):170-173.
- [26] Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Science*, 2013, 341(6148):1233-151.

(收稿日期:2015-03-03)

(本文编辑:刘爽)