

거대혈소판 증후군

전남대학교 의과대학 소아과학교실

국 훈

Giant platelet syndrome

Hoon Kook, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Chonnam, Korea

Giant platelet syndrome is a group of unique disorders characterized by the presence of abnormally large platelets, and usually accompanied by thrombocytopenia. Most cases of giant platelets are encountered in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). In contrast, inherited giant platelet disorders, a group of heterogeneous diseases, are rare. Bernard-Soulier syndrome and its variants, and MYH9 related diseases have been defined at the molecular level. Abnormalities in transcription factors are implicated in a couple of macrothrombocytopenia syndromes. However, the molecular defects are unknown in gray platelet syndrome. It is important to make a proper diagnosis of congenital macrothrombocytopenia to avoid unnecessary medications and potentially dangerous treatment for presumed ITP. (Korean J Pediatr 2006;49:833-838)

Key Words : Giant platelet syndrome, Idiopathic thrombocytopenia purpura, Macrothrombocytopenia

서 론

선천성 혈소판 질환은 순환하는 혈소판의 수, 기능 혹은 둘다 이상을 초래할 수 있다. 이러한 질환들은 특징적으로 명 등의 과다한 점막 혹은 피부 출혈과 수술 혹은 치과치료나 외상 후 과도한 출혈을 초래하는데, 증상이 상당히 급격히 발현한다. 이들 질환의 출혈 증상의 중증도는 혈소판의 수와 기능 이상 정도에 따라 매우 다양하다^{1, 2)}.

어떠한 종류의 질환을 구별하는 데는 병인에 근거하여 구분하는 방법을 많이 사용하는데, 선천성 혈소판 질환을 병인에 의해 구분하는 방법은 여러 가지 문제점이 있다. 병인 기전에 대하여 알려지지 않은 경우가 많고, 이들 질환이 매우 다양하기 때문이다. 혹은 혈소판 의존성 지혈에 이상을 초래하는 기능 및 구조에 근거를 둔 분류를 이용하는데, 1) 혈소판 부착이상(von Willebrand 질환, Bernard-Soulier 증후군), 2) 혈소판 응집 이상(선천성 피브리노겐 결핍증, Glanzmann 혈소판무력증), 3) 혈소판 파립이상, 혹은 분비 및 신호전달체계의 이상(여기에는 약 10가지 종류의 질환이 포함), 4) 응집전구물질 기능 이상(Scott

증후군, New York 응고인자 V), 5) 혈소판의 구조 혹은 세포 골격 구성인자의 이상(MYH-9 연관질환, Wiscott-Aldrich 질환, 구상혈소판 질환) 등으로 나눌 수 있다^{3, 4)}. 그러나 몇 가지 선천성 혈소판 질환들은 혈소판 기능 검사로서 분류하기 매우 어려운 소견을 보이는 경우가 있다. 따라서 유전 양식으로 구분할 수도 있으나, 이 방법도 쉽지 않을 수가 있는데, 어떠한 질환의 유전양식이 우성과 열성을 함께 보이는 수도 있고, 때로는 새로운 돌연변이에 의해 산발성으로도 나타날 수 있기 때문이다. 또한 혈소판 감소증 이외의 증상의 존재로 구별해 보려할 수 있는데, 이도 동일한 유전자의 돌연변이로 증후군 형 혹은 비증후군 형으로 나타날 수 있으므로 항상 도움이 되지는 않는다⁵⁾.

또 다른 구별 방법 중 가장 많이 쓰이고, 효과적인 방법은 혈소판 크기에 따른 분류이다. 이 방법으로 말초혈액 도말을 현미경으로 관찰함으로써 혈소판 크기를 쉽게 결정할 수 있는데, 때로는 경계선에 해당하는 혈소판 크기를 가지는 경우가 있고, 자동화 계수기로는 거대혈소판감소증 환자에서 큰 혈소판을 저평가 할 수 있으므로 도말을 직접 관찰해야 하는 경우가 많다.

혈소판은 평균 지름 2-3 μm 의 작고, 원반 모양의 무핵세포로서 거핵구의 세포질 분할로 생성되어 혈액으로 방출되어 7-10일간 생존한다. 거핵구의 발생과 혈소판의 형성은 thrombopoietin 및 다른 여러 가지 사이토카인에 의해 조절된다. 혈소판은 거핵구의 전혈소판(proplatelet)이라는 세포질 돌기의 연장과 분할로 골수의 공동내피세포를 통해 방출된다고 일반적으로 알려져 있

접수 : 2006년 6월 1일, 승인 : 2006년 7월 1일

책임저자 : 국 훈, 전남대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Hoon Kook, M.D.

Tel : 061)379-7693 Fax : 061)379-7697

E-mail : hoonkook@chonnam.co.kr

다. 하지만 이 단계에서 혈소판의 숫자와 크기가 어떻게 조절되는지는 알려져 있지 않다⁶⁾.

작은 혈소판을 동반하는 유전성 혈소판감소증은 Wiscott-Aldrich 증후군과 성염색체 연관성 혈소판감소증 뿐이고^{5, 7)}, 정상크기의 혈소판을 가진 경우는 1) 급성 골수성 백혈병을 잘 동반하는 가족성 혈소판 질환(FPD/AML), 2) 무거핵구 혈소판감소증, 3) 요적골 골융합증을 동반한 무거핵구 혈소판감소증, 4) 요골 결손을 동반한 혈소판감소증, 5) 기타 등이 있을 수 있다^{6, 8)}. 거대혈소판 증후군은 유전성 혈소판 질환 중 가장 흔한 경우로 비정상적으로 커다란 혈소판이 존재하는 독특한 질환 군으로 보통 혈소판감소증을 동반하므로 거대혈소판감소증(macrothrombocytopenia)으로 불려진다. 본 소고에서는 주로 거대혈소판 증후군을 중심으로 각 질환의 특징과 진단 및 환자의 관리에 대해 기술하도록 한다. 거대 혈소판은 일상 혈액도말검사에서 우연히 관찰되는 경우가 종종 있는데, 대부분은 후천적 질환인 특발성 혈소판감소성자반증(ITP) 경우이며 성인에서는 골수형성이상증후군(MDS)에서도 관찰된다. 반면, 유전성 거대혈소판 증후군은

매우 드물다. 유전성 및 후천적 질환에서도 거대혈소판의 형성과 혈소판감소증의 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 임상적 견지에서 불필요한 치료를 피하기 위하여 선천성 질환을 후천적 질환 특히 특발성혈소판감소증과 감별하는 것이 중요하다.

유전성 거대혈소판 증후군

최근에 몇 가지 거대혈소판 증후군에서 분자생물학적 기전의 이해에 괄목할 만한 진전이 있었다. Table 1에서는 몇 가지 주요 유전성 거대혈소판 증후군을 가능한 기저 원인, 즉 혈소판 세포골격, GPIb/IX/V, 그리고 전사인자의 장애에 따라 분류하였고, 임상 및 검사실 소견과 연관된 유전자와 염색체 위치 등도 함께 보여 준다. 그러나 아직도 많은 유전성 혈소판 질환에서 원인이 되는 유전적 이상이 밝혀지지 않았다.

Table 1. Characteristics of Giant Platelet Syndrome(Adapted from Ref. 16)

	Inheritance	Gene	Chromosome	Clinical and laboratory features
Acquired				
Idiopathic thrombocytopenia purpura				Almost normal RBC and WBC
Myelodysplastic syndrome				Anemia, abnormal WBC
Inherited				
Abnormalities in platelet cytoskeleton				
AD macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions/MYH9 disorders	AD	MYH9	22q12-13	Macrothrombocytopenia, granulocyte inclusions, Alport malformations(+/-)
Abnormalities in GPIb/IX/V				
Bernard-Soulier syndrome	AR	GP1BA GP1BB	17pter-p12 22q11	No ristocetin-induced platelet agglutination
Mediterranean macrothrombocytopenia/ Bernard-Soulier syndrome carrier	AD	GP1BA	17pter-p12	No bleeding tendency
		GP1BB	22q11	Mild thrombocytopenia with normal restocetin-induced platelet agglutination
		GP9		
DiGeorge/velocardiofacial syndrome	AD	GP1BB	22q11	Contiguous gene syndrome due to chromosome 22q11 microdeletion. Parathyroid and thyroid hypoplasia, cardiac abnormalities, cleft palate, mental retardation
Abnormalities in transcription factors				
X-linked macrothrombocytopenia with dyserythropoiesis	XL	GATA1	Xp11	Dyserythropoiesis, w/wo β -thalassemia trait
Paris-Trousseau thrombocytopenia/ Jacobsen syndrome	AD	FLI1	11q23	Contiguous gene syndrome due to chromosome 11q23 Jacobsen syndrome microdeletion, Dysmegakaryopoiesis associated with giant α -granules
Unknown				
Gray platelet syndrome	AR	AD	unknown	Gray or colorless platelets due to absent α -granules

Abbreviations : AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XL, X-linked

MYH9 질환군(백혈구 봉입체를 동반하는 상염색체 우성 거대혈소판감소증)

May-Hegglin 이상(MHA)이 본 질환군의 대표이고, Sebastian 증후군(SBS), Fechtner 증후군(FTNS), 그리고 Epstein 증후군(EPS)이 여기에 속한다⁹⁾. 이 4 질환 모두가 거대혈소판 감소증이 동반되는데 이들은 과립구내 봉입체의 존재 유무, 그리고 신염, 청각장애 및 백내장 등 Alport 증상들의 여러 가지 조합의 존재에 따라 서로 구별할 수 있다(Table 2)⁵⁾. 과거에는 이상의 4 질환이 서로 다른 임상 질환으로 알려졌으나, 최근의 위치 클로닝 기법으로 이 질환들이 동일한 유전자인 MYH9의 돌연변이에 의해 초래됨이 알려졌는데, 이 유전자는 nonmuscle myosin heavy chain-A(NMMHCA)를 암호화한다. 그러므로 이들은 동일한 질환이지만 서로 다른 유전적 침투도와 다양한 표현형을 보이는 경우이다^{5, 10)}. 이 질환 군에서 출혈 경향은 보통 경하다.

국내에서는 1992년 이후로 9가족에서 MHA, FTNS, EPS 등이 보고되었고¹¹⁾ 최근에 Kook 등¹²⁾이 국내 6가족의 상염색체 우성 MYH-9 관련 질환에서 유전자 검사를 통하여 2 가족에서 기존에 알려진 돌연변이와 2 가족에서는 새로운 돌연변이를 발

견하여 보고하였다.

백혈구 봉입체를 동반한 거대혈소판감소증의 진단은 전통적으로 혈액형태학 검사를 근거로 가능하였는데, 말초혈액 도말검사에서 혈소판의 5-40%가 적혈구 보다 큰 혈소판을 보이며, 대부분에서는 May-Grünwald-Giemsa(MGG)염색에서 백혈구의 25-50%에서 중성구내 봉합체를 관찰할 수 있다¹³⁾(Fig. 1). 그러나, Wright 혹은 MGG 염색 도말에서 과립구 봉입체를 관찰하는 것이 항상 쉽지만은 않으므로 중성구 NMMHCA 위치를 면역형광 분석하는 법이 MYH9 질환의 진단에 새로운 전기를 마련하였다¹⁴⁾. NMMHCA의 비정상적인 세포질내 축적이 MYH9 돌연변이가 있는 환자의 모든 중성구에서 발견되므로, 이러한 중성구내 NMMHCA의 위치 양상은 형광-라벨된 NMMHCA 과립의 수, 크기와 모양으로 3군으로 분류한다. 제 1형은 NMMHCA가 한두 개의 크고 강하게 염색되는 세포질내 점을 형성하고, 제 2형 중성구는 수개의 구형 혹은 타원형의 세포질내 점을 형성하며, 제 3형은 Wright 혹은 MGG 염색에서는 봉입체가 관찰되지 않는 경우로 EPS와 거대혈소판감소만 있는 경우인데 작은 점상 염색상을 보인다.

MYH9 돌연변이는 혈액학적 이상을 동반하게 된다. 거대혈소판의 생성에 대한 분자적 기전은 아직 밝혀지지 않았지만, 비정상적 NMMHCA가 myosin thick-filament 형성을 방해함으로써 거핵구내에서 적절한 전혈소판 형성에 지장을 준다고 추정한다. MYH9 이상을 가진 많은 가족에게 유전적 분석을 하였더니, C-terminal 코일 부분의 돌연변이나 tailpiece의 절단된 경우는 혈액학 조건만 보이는 데 비해, head ATP domain의 돌연변이는 신질환 혹은 청력장애와 연관된다. MYH9 돌연변이 자체만으로 동반되는 Alport 특징을 초래하는 것은 아니고, 알려지지 않은 유전적 혹은 후생적 인자가 MYH9 돌연변이의 표현적 결과에 영향을 미친다^{15,16)}.

최근에 MYH9 knock-out 쥐 연구에서 보면, 동형접합 쥐는 살아서 태어나지 못하는데, 이는 MYH9 표현이 태아 발달에 필요함을 시사한다. 반면 이형접합(MYH9 +/-) 쥐는 생존가능하고, 생식도 가능하며, 해부학적, 혈액학적 및 신장 이상은 동반하

Table 2. Differentiating Features of MYH9-related Diseases (Adapted from Ref. 14)

	Macro-thrombocytopenia	Hearing loss	Cataract	Renal defect	Leukocyte inclusions ^a
MHA	Yes	No	No	No	Yes(type 1)
SBS	Yes	No	No	No	Yes(type 2)
FTNS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes(type 2)
EPTS	Yes	Yes	No	Yes	No

May-Hegglin anomaly(MHA), Sebastian syndrome(SBS), Fechtner syndrome(FTNS), and Epstein syndrome(EPTS)
^aUltrastructure of leukocyte inclusion: type 1, clusters of ribosomes aligned along parallel filaments; type 2, dispersed filaments and randomly distributed ribosomes

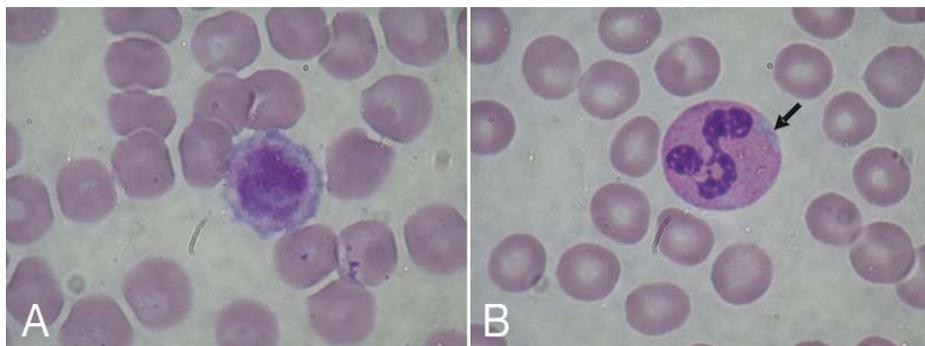


Fig. 1. Hematologic manifestation of giant platelet syndrome. (A) Blood smear shows thrombocytopenia with giant platelets. (B) Döhle-like inclusion body in leukocytes(Wright/Giemsa ×1,000) (From Ref. 12)

지 않는다. 이들 중 일부에서는 청각장애가 동반된다¹⁷⁾. 엔티센스 올리고뉴클레오티드를 이용한 전사억제 연구에서 NMMHCA가 액틴 세포골격의 재배열과 세포 부착의 소실에 연관됨을 발견하였다¹⁸⁾.

Bernard-Soulier 증후군

Bernard-Soulier syndrome(BSS)은 1948년 Bernard와 Soulier가 처음 기술한 질환으로 거대 혈소판, 혈소판감소증과 출혈시간의 연장을 특징으로 하는 상염색체열성 출혈질환이다. BSS는 von Willebrand 인자의 혈소판 수용체인 당단백(GP) Ib/IX/V 복합체의 정량적 혹은 정성적 이상으로 초래되는 질환이다. 혈소판 막에 GPIb/IX/V 보합체의 결손으로 인해 혈소판들이 손상된 혈관 벽에 부착할 수 없어서 환자가 출혈하게 된다. 중심부 세포질 부위에서 GPIb가 액틴 교차결합 단백질인 filamin A와 연결된다. 따라서 GPIb/IX/V와 세포골격과의 연결 장애가 거대혈소판 형성의 기저적 분자이상일 것이라고 알려져 있다¹⁹⁾.

전형적인 진단적 소견으로는 출혈시간 연장, 중등도 혹은 중증 혈소판 감소증과 거대혈소판이다. 특히 거대혈소판과 ristocetin에 의한 혈소판 응집의 장애가 BSS의 검사실 특징이다. 임상 검사실에서는 유세포 분석으로 혈소판 GPIb/IX 표현을 검사하는 것이 BSS 진단의 편리한 방법이다¹⁹⁾.

최근까지 GPIb α GPIb β 와 GPIX 유전자에 약 40개의 돌연변이가 보고되고 있다. 이중 약 반이 GPIb α 유전자의 돌연변이이다. 대부분의 돌연변이들이 한 개 염기 치환, 혹은 소수의 염기 소실 혹은 삽입 돌연변이이다. 최근의 연구에 의하면 GPIb/IX 서브유닛의 돌연변이에 의한 표현형은 정상 표현형 또는 정상적 혈소판 기능을 갖는 단순한 거대혈소판감소증에서부터, 특징적 BSS 혹은 혈소판 형 von Willebrand 병까지 매우 다양하다. 이형접합체 BSS 보인자들은 일반적으로 무증상으로 정상이하의 혈소판 수나 기능을 가지나 거대 혈소판을 가지고 있으므로 초기에는 원인을 잘 모르는 혈소판감소증 혹은 불응성 ITP으로 진단되는 수가 있다¹⁶⁾. 이탈리아에서는 GPIb α 의 돌연변이(Ala156Val)가 과거 지중해 거대혈소판감소증으로 알려진 상염색체 우성 거대혈소판감소증을 초래하는 창시자 돌연변이임이 밝혀졌다²⁰⁾. 또한, GPIb β 유전자를 포함하는 22q11.2 염색체의 미세결실 이형접합체에 의해 발생하는 DiGeorge 혹은 입천장심장얼굴 증후군 환자도 거대혈소판감소증을 보인다.

적혈구형성이상을 동반하는 상염색체 연관성 거대혈소판감소증

최근에 경증 혹은 중등도의 적혈구형성이상을 동반한 상염색체 연관성 거대혈소판감소증을 갖는 몇몇 비혈연 가족들에서 GATA-1 유전자에 돌연변이가 있음이 밝혀졌다. GATA-1은 거

대핵세포와 적혈구모세포에 특이한 전사인자로서 두 계열의 정상적인 성장과 분화에 필요하다. 과오돌연변이에 의해 GATA-1 기능에 장애가 생기면 전사가 감소되어 GPIb α , GPIb β , GPIX와 GPV를 포함하는 GATA-1의 목표 유전자의 단백 표현이 감소된다. GPIb/IX/V 표현의 감소와 더불어 다른 혈소판 특이 유전자 산물의 감소가 이 질환에서 거대혈소판감소와 출혈 경향을 초래한다²¹⁾.

Paris-Trousseau 증후군/Jacobsen 증후군

Paris-Trousseau 증후군/Jacobsen 증후군은 이형접합 11q23 결실에 의한 정신지체, 안면기형과 심장기형을 특징으로 하는 일련의 유전 증후군이다. 혈소판 들은 말초혈액 도말에서 거대한 α 과립을 가지고 있고, 골수 검사에서는 거대핵세포가 증가해 있으면서, 많은 미세 거대핵세포가 존재한다. 본 질환에서 전사인자 Fli1의 반접합체 결실이 조혈계의 이상을 초래한다²²⁾.

원인불명의 유전성 거대혈소판감소증

1. 회색 혈소판 증후군

회색 혈소판 증후군(Gray platelet syndrome, GPS)은 혈소판 감소증과 비정상적인 거대혈소판을 보이면서 혈소판 α -과립이 없는 특징을 가지고 있다. GPS 환자는 다양한 정도의 출혈 경향을 보이나, 본 질환을 초래하는 유전자는 현재까지 알려져 있지 않다. 가장 특징적 소견은 무과립 혈소판으로, 혈소판에 α -과립 및 그 성분이 없으므로 말초혈액 도말 Wright 혹은 MGG 염색에서 회색 혹은 무색으로 보인다. 혈소판 유래 성장인자 등과 같은 혈소판 α -과립 단백질이 합성되기는 하나 과립에 적절히 저장되지 못하고 거대핵세포에서 골수로 방출되므로 대부분의 경우에서 골수섬유화가 동반된다²³⁾.

2. B형 von Willebrand 병

환자들은 출혈시간 연장, ristocetin cofactor 활성도로 측정되는 vWF 활성도의 분명한 저하, vWF 항원 농도의 경증의 감소, 그리고 저농도 ristocetin에서 ristocetin-유발 혈소판 응집의 증가를 보인다. 분자생물학적 기전은 알려져 있지 않아도, 2B형 vWD 환자의 일부에서는 거대 혈소판을 보인다²⁴⁾.

거대혈소판감소증 환자에 대한 접근

첫째로, ITP나 골수형성이상증후군처럼 후천적인 원인들을 배제하여야 하므로 철저한 병력청취와 진찰이 선행되어야 한다. 혈소판 이외의 다른 이상을 동반하는 증후군형에서는 안면, 심장 혹은 골격이상 등의 신체 이상이나 정신 지체의 소견을 보인다. 만일 환자가 과거에 정상 혈소판 수를 가지고 있었다면 선천성

질환 보다는 후천적 질환의 가능성이 높다. 혈액학적으로 보면 유전성 거대혈소판감소증에서는 항상 혈소판 수가 감소하는데, 낮게는 10,000/ μ L에서 거의 정상인 150,000/ μ L까지 다양하다. 말초혈액도말에서 대부분의 혈소판이 큰데, 적혈구 혹은 작은 림프구와 비슷하거나 클 수 있다. 반면 훨씬 흔한 질환인 ITP에서는 큰 혈소판들이 존재하나, 대부분은 정상 크기이다. 일상적인 자동화 혈구계산기에서는 혈구를 크기로서 감별하므로 거대혈소판을 혈소판으로 인식하지 못하므로 거대혈소판감소증이 있는 환자에서 혈소판 수를 낮게 평가한다. 마찬가지로 평균 혈소판용적도 거대혈소판 환자에서는 혈소판 크기를 적절히 반영하지 못한다. 그러므로 혈소판은 계수 용기 혹은 말초혈액도말에서 수기로 정량하여야 한다. 도말검사를 면밀히 관찰하면 백혈구와 적혈구의 형태를 평가할 수 있다. 만일 과립구 봉입체가 불분명하거나 없다면 중성구 NMMHCA 위치의 면역형광 분석이 필요하다. 혈소판 GPIb/IX을 면역형광 분석을 하면 BSS 이형접합체를 진성 거대혈소판감소증 환자와 감별할 수 있다^{5, 16)}.

선천성 거대혈소판감소증 환자는 일반적으로 표준 ITP 치료인 코티코스테로이드, 정맥감마글로불린 및 비장절제술에 반응하지 않는다. 만일 임상적으로 출혈의 치료가 필요하다면, ϵ -aminocaproic acid 혹은 tranexamic acid 등의 항피브린용해제와 재조합 활성화 VII 인자로 일시적으로 출혈 경향을 호전시킨다²⁵⁾. 혈소판 수혈은 중증 출혈이나, 중요 수술 전에 예방적으로 도움이 되지만 동종항체의 발생이 동반될 수 있다. 특별한 경우에는 조혈모세포이식이 완치 방법이 될 수 있다²⁶⁾. 불필요한 치료를 피하기 위해서는 적절한 진단이 필수적이다. 질병을 가진 가족들도 ITP로 오인하여 불필요한 투약 및 위험한 치료를 피하기 위하여 진단에 대해 교육이 필요하다. 불응성 ITP나 불명확한 혈소판감소증이 있는 환자를 평가할 때 선천성 거대혈소판감소증도 감별진단에 반드시 포함되어야 한다.

결론

유전성 거대혈소판 증후군은 드문 질환이나, 관심을 갖고 관찰하면 국내에도 상당 수의 환자가 존재할 것으로 사료된다. 이 질환을 연구함으로써 정상 혈소판의 구조나 기능을 밝히고, 혈소판 생성의 기전을 밝히는데 중요한 도구가 될 수 있다. 원인을 모르는 여러 가지 유전성 혈소판 질환의 병인을 이해하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

References

- 1) Rao AK. Congenital disorders of platelet secretion and signal transduction. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Clowes A, Goerge JN, eds. Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2001:890-904
- 2) Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood 2004;103:390-8.
- 3) Rao AK, Jalagadugula G, Sun L. Inherited defects in platelet signaling mechanisms. Semin Thromb Haemost 2004; 30:525-35.
- 4) Hayward CPM, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanism, diagnostic evaluation and treatment. Hemophilia 2006;12(Suppl 3):128-36.
- 5) Balduni CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenia: from genes to therapy. Hematologica 2002;87:860-80.
- 6) Hartwig J, Italiano J Jr. The birth of the platelet. J Thromb Haemost 2003;1:1580-6.
- 7) Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiscott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. Nat Genet 1995;9:414-7.
- 8) Downton SB, Beardsley D, Jamison D, Blattner S, Li FP. Studies of a familial platelet disorder. Blood 1985;65:557-63.
- 9) Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, et al. Mutation in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndrome. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. Nat Genet 2000;26:103-5.
- 10) Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. Am J Hum Genet 2001;69:1033-45
- 11) Baek HJ, Kook H, Song ES, Kim SY, Kim HJ, Lee JS, et al. MYH-related disorder in a family-Autosomal dominant Epstein giant platelet syndrome. Korean J Pediatr Hematol Oncol 2003;10:99-104.
- 12) Kook H, Nam HS, Baek HJ, Kim YO, Eom KH, Kee HJ, et al. Clinical characteristics of autosomal dominant giant platelet syndromes and mutation analysis of MYH9. Korean J Hematol 2006;41:16-27.
- 13) Mhawech P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. Am J Clin Pathol 2000; 113:176-90.
- 14) Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Sako M, Kimura F, Jo EK, et al. Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorder: Association of subcellular localization with MYH9 mutation. Lab Invest 2003;83:115-22.
- 15) Dong F, Li S, Pujol-Moix N, Luban NLC, Shin SW, Seo JH, et al. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. Br J Haematol 2005;130:620-7.
- 16) Saito H, Matsushita T, Yamamoto K, Kojima T, Kunishima S. Giant platelet syndrome. Hematology 2005;10: Suppl 1:41-6.
- 17) Matsushita T, Hayashi H, Kunishima S, Hayashi M, Ikejiri M, Takeshita K, et al. Targeted disruption of mouse ortholog of the human MYH9 responsible for macrothrombocytopenia with different organ involvement: hematological, nephrological, and otological studies of heterozygous KO mice. Biochem Biophys Res Commun 2004;325:1163-71.
- 18) Wylie SR, Chantler PD. Separate but linked functions of conventional myosins modulate adhesion and neurite outgrowth. Nat Cell Biol 2001;3:88-92.

- 19) Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998;91:4397-418.
- 20) Savoia A, Balduni CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2001;97:1330-5.
- 21) Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, White JG, Orkin SH, Maris JM. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat Genet* 2000;24:266-70.
- 22) Raslova H, Komura E, Le Couedie JP, Larbret F, Debili N, Feunteun J, et al. FLI1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2004;114:77-84.
- 23) Droulin A, Favier R, Masse JM, Debili N, Schmitt A, Elbim C, et al. Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome. *Blood* 2001;98:1382-91.
- 24) Nurden P, Chretien F, Poujol C, Winckler J, Borel-Derlon A, Nurden A. Platelet ultrastructural abnormalities in three patients with type 2B von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000;10:704-14.
- 25) Poon MC, d'Oiron R. Recombinant activated factor VII (NovoSeven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S55-68.
- 26) Locatelli F, Rossi G, Balduni C. Haematopoietic stem cell transplantation for the Bernard-Soulier syndrome. *Ann Intern Med* 2003;138:79.