

[线上课堂·4]关于先天性骨髓衰竭综合征，所有你想知道的都在这 里



先天性骨髓衰竭综合征

骨髓衰竭综合征（BMFs）分为先天性骨髓衰竭和获得性骨髓衰竭，BMFs 在亚洲的发病率为 4~7/10 万人。

在儿童骨髓衰竭综合征中，先天性骨髓衰竭约占 20%左右。

先天性骨髓衰竭综合征(IBMFS)因骨髓造血干细胞增殖、分化障碍及造血微环境异常所致，是以骨髓衰竭、癌症倾向及先天畸形为表现的一组疾病。

患者多于出生或幼年时发病，部分患者于成年发病，且三分之一患者无明显躯体畸形，临床上易与获得性骨髓造血衰竭(获得性再障)及 MDS/AML 相混淆。

先天性骨髓衰竭的临床特征有哪些 ↓

先天性骨髓衰竭的临床特征	进行性出现一系或多系血细胞减少，可表现为单系细胞减少[先天性巨核细胞性发育不良血小板减少(CAMT)、Diamond-Blackfan贫血(DBA)等]，也可表现为全血细胞减少，如范可尼贫血(FA)、先天性角化不良(DC)、Shwachman—Diamond综合征(SDS)或再生障碍性贫血(再障)
	先天畸形，如耳、眼畸形常见于FA；指甲细薄畸形、牙釉质发育不良及口腔白斑提示DC；脂肪泻是SDS的典型表现等
	肿瘤易感性，部分患者在起病或疾病进展中易转变为骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓系白血病(AML)，也可转变为实体肿瘤，如头颈部鳞状细胞癌、食管癌、肝癌

先天性骨髓衰竭分类 ↓

IBMF 分类	发病率
范可尼贫血 (FA)	1~5/10 万 最常见
先天性角化不良 (DC)	~1/10 万
Shwachman-Diamond 综合症 (SDS)	~1/10 万
Diamond-Blackfan 贫血 (DBA)	5~7/100 万人
先天性严重嗜中性粒细胞减少症 (SCN)	1~2/100 万人
先天性红细胞生成异常性贫血 (CDA)	--
先天性无巨核细胞血小板减少症 (CAMT)	--

病种分析

范可尼贫血

临床表现：范可尼贫血 (FA) 是一组临床和遗传学异质性疾病，是一种罕见的遗传性血液系统疾病，属于先天性再障，平均诊断年龄为 8 岁 (2~15 岁)，平均寿命 25 岁左右。



约 25%的 FA 患者是以肿瘤为就诊原因，部分以 MDS/AML 起病。

MDS/AML

中位发生AML的时间为**16**岁。

FA并发AML的风险比正常人高**700**倍。

实体瘤

中位发生实体瘤的时间为**26**岁。

包括头颈部鳞状细胞癌、妇科鳞状细胞癌、髓细胞癌、食管癌、肝脏肿瘤、脑肿瘤、皮肤肿瘤、肾脏肿瘤和乳腺癌等。

其他症状

还常表现为贫血，出血倾向及易感染。

骨髓造血衰竭是 FA 患者最常见的致病和致死原因，多数患者在 5~10 岁时出现进行性骨髓造血衰竭，多进展为全血细胞减少，表现为重型再生障碍性贫血。

致病原因：FA 的致病原因是 DNA 损伤修复障碍。目前已知与 FA 相关的基因有 19

个，其中 FANCA 基因变异占有所有 FA 患者的 60%-70%，FANCC 占 15%左右，FANCG 占 10%左右，其他基因突变更为罕见。

治疗：

✓ 首选造血干细胞移植；

✓ 口服药物（康力龙，羟甲烯龙），与强的松联合使用可降低肝脏毒素；EPO、G-CSF、GM-CSF、IL-3 等造血细胞生长因子对部分患者可有一过性治疗反应；

✓ 支持治疗（血制品输注）

预后：平均生存时间为 25 年左右。

50 岁时：累积发生骨髓造血衰竭率为 90%，累积发生血液系统恶性肿瘤率为 40%，累积发生非血液系统恶性肿瘤率为 35%。

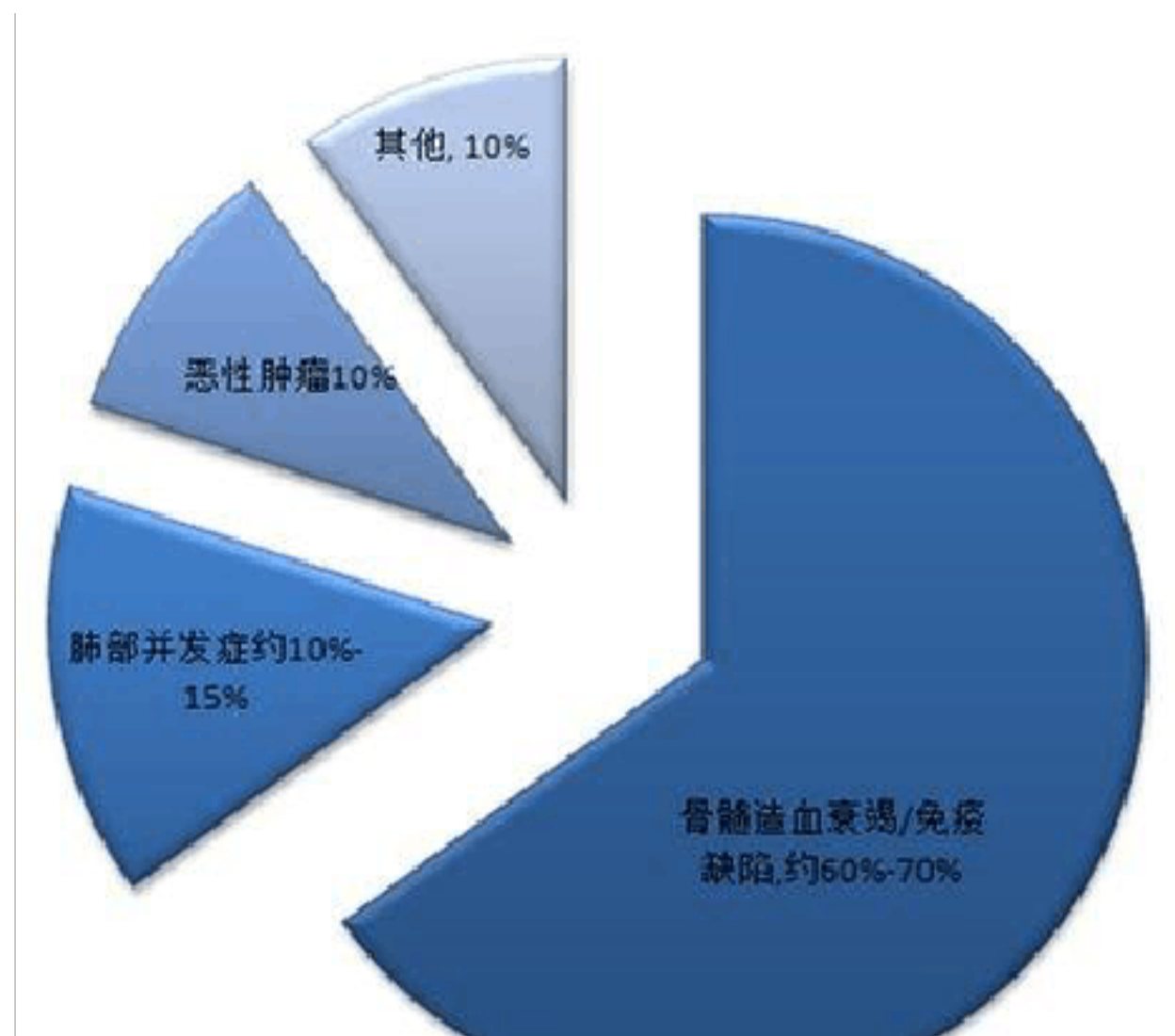
移植后需定期监测：移植后 8~9 年为继发肿瘤的高峰时期，移植后 20 年发生实体瘤的风险为 42%。

先天性角化不良

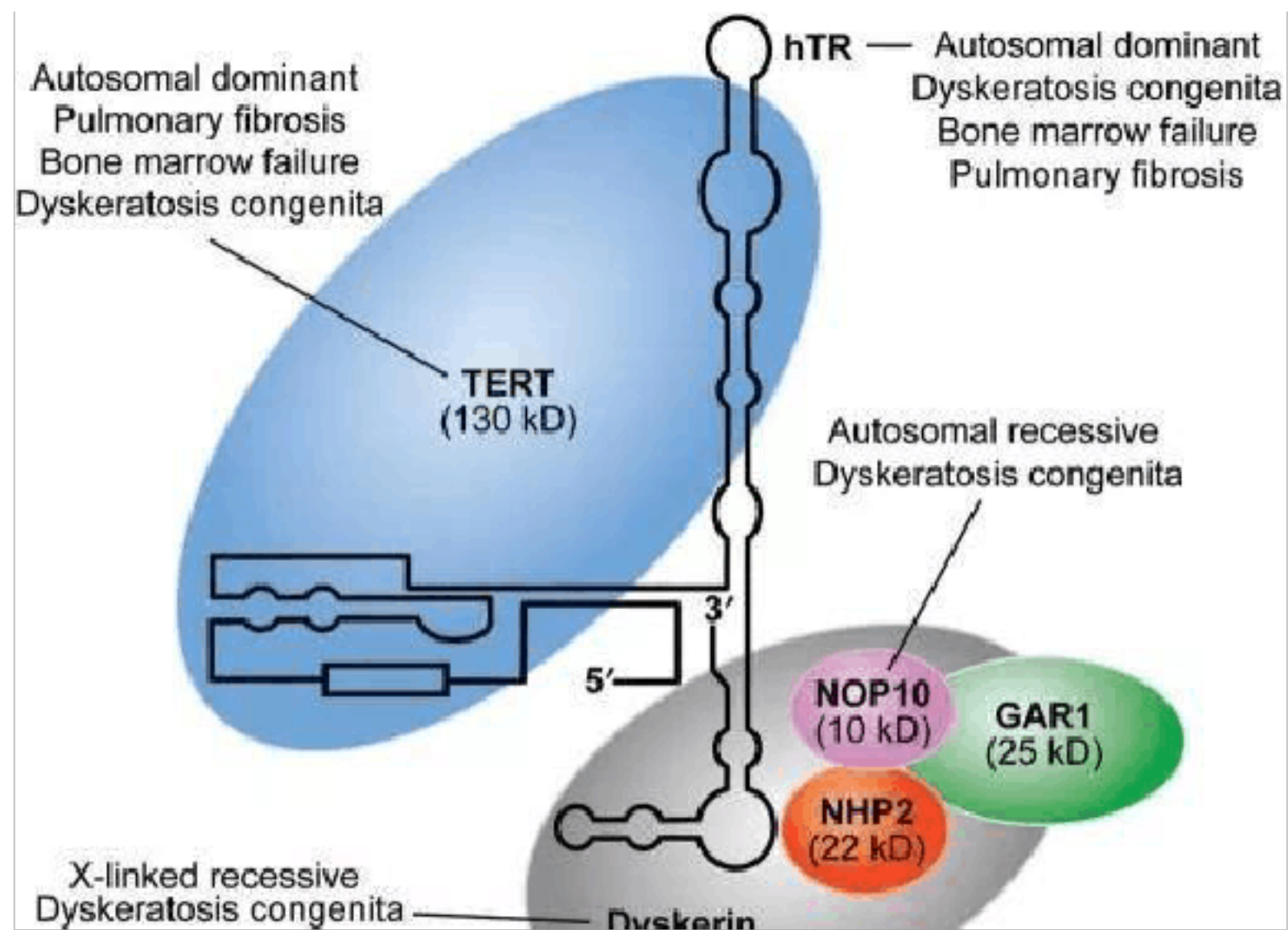
临床表现：先天性角化不良（DC）是一种少见的遗传性皮肤病，外胚层发育不良是其主征，以皮肤表现为特点、可发展成骨髓再生障碍或肿瘤的多系统性疾病。主要的临床表现包括特征性皮肤黏膜三联征、特发性肺纤维化和进行性骨髓造血衰竭，以及早衰和肿瘤易感性。



DC 患者的主要死因 ↓



致病原因：端粒维持基因缺陷，造成染色体在复制时末端丢失。端粒酶复合体主要由先天性角化不良素基因(DKCI，其编码产物为化不良蛋白-dyskerin)、端粒 RNA 模板(TERC，编码 hTR)、端粒反转录酶(TERT)、端粒酶相关蛋白复合体组分(NOPI0，NHP2)及端粒保护蛋白复合体组分(TINF2)等构成，其中 DKC 1 突变者多表现为经典型 XLR-DC，NOPI0 突变者多为经典型 AR-DC，而 TERC 或 TERT 突变主要和 AD-DC 及肺纤维化密切相关。



治疗：

✓ 早期 50%~70%患者对雄激素治疗有反应，G-CSF 和 EPO 有一过性治疗反应；

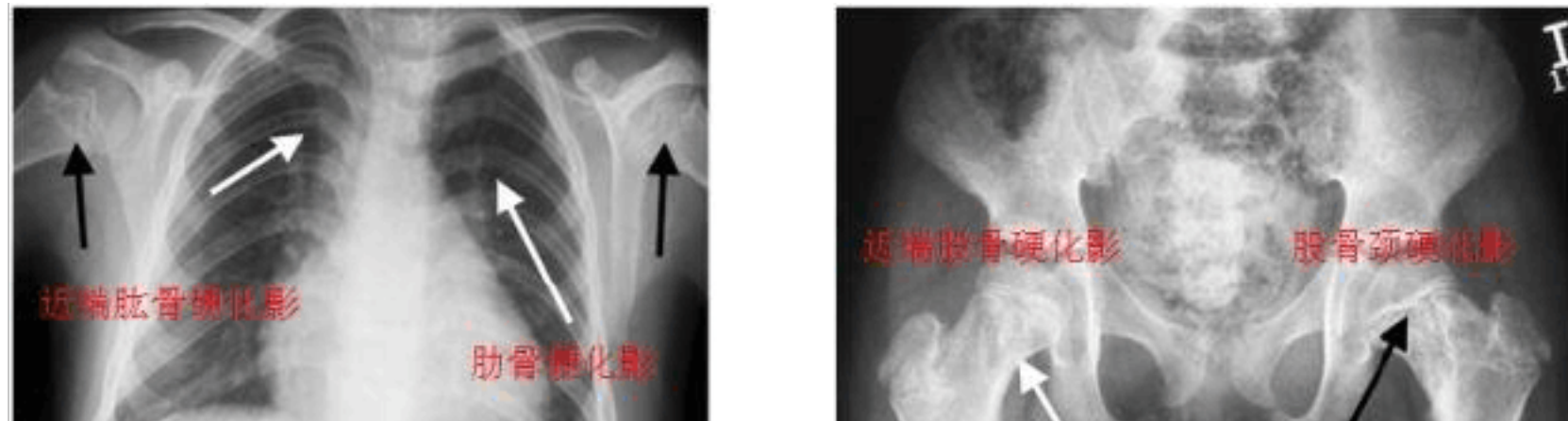
✓ 造血干细胞移植是唯一能彻底治愈的方法。移植预处理方案要避免损伤肺脏的药物，针对 DC 患者的非清髓性预处理方案：氟达拉滨、环磷酰胺、低剂量全身放疗（TBI 和阿仑单抗）。

预后：中位发生肿瘤的年龄为 28 岁，50 岁时肿瘤发生率为 35%。

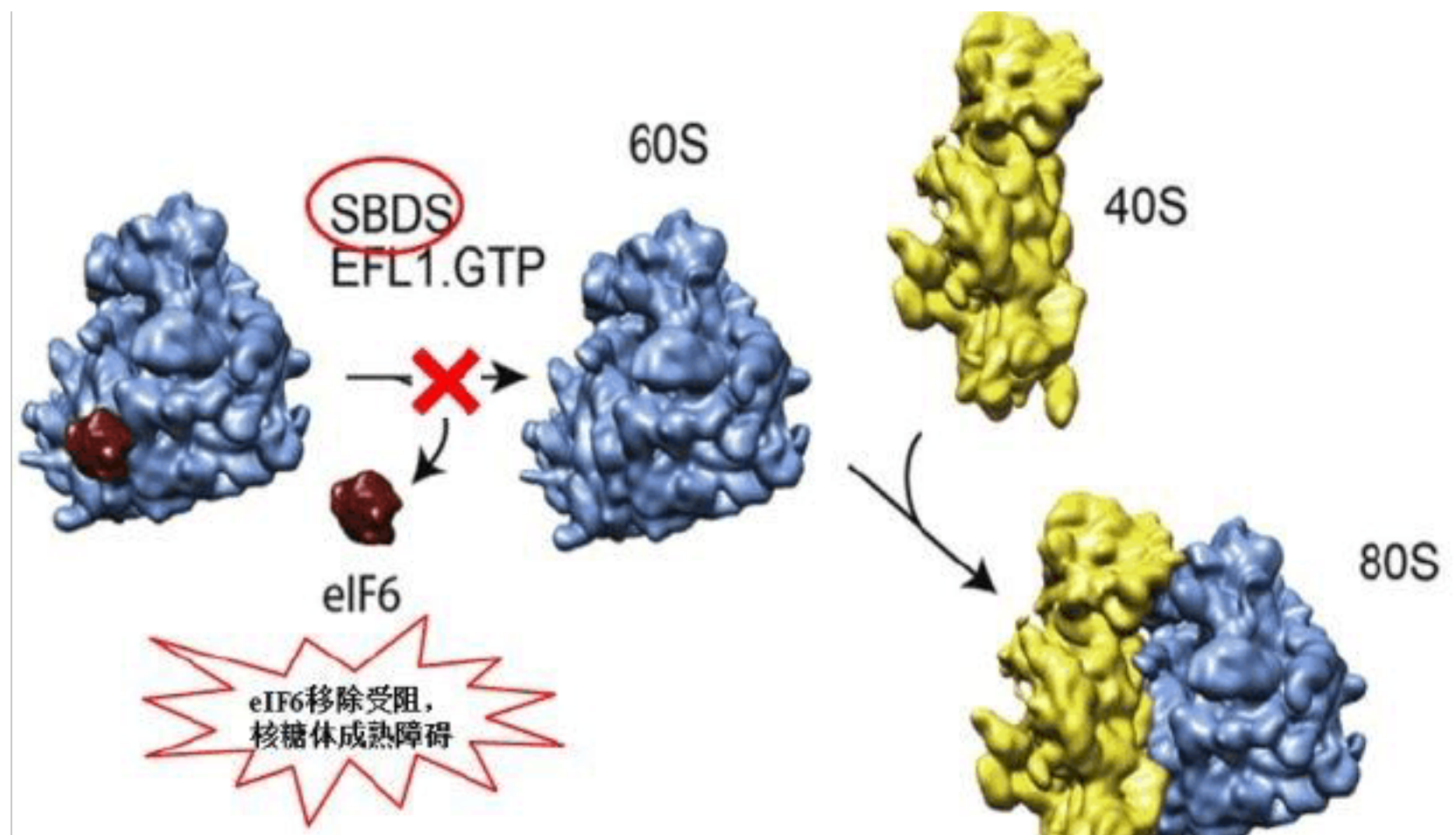
Shwachman-Diamond 综合症

临床表现：Shwachman-Diamond 综合症（SDS）是一种常染色体隐性遗传疾病，临床特征包括胰腺外分泌功能不全，间歇性或持续性中性粒细胞减少和骨骼的改变，其他特

征还包括免疫系统异常、肝脏及心脏异常、易进展为骨髓增生异常综合征（MDS）和急性髓系白血病（AML）等。



致病原因：SBDS 蛋白主要参与核糖体的生物合成，同时也在有丝分裂及肌动蛋白的聚合中发挥作用。90%的患者存在定位于 7q11 的 SBDS 单基因突变，当 SBDS 基因突变时造成核糖体成熟缺陷。



治疗：

✓ 对于 SBDS 的中性粒细胞减少，除了造血干细胞移植外，没有确定有效的办法；

✓ 胰腺外分泌功能不全，可以使用外源性胰腺酶；

✓ 其他的对症治疗，如输血。

✓ 对于间断或持续性中性粒细胞减少的患者，可考虑使用 G-CSF。但是有数据显示 G-CSF 可以增加髓细胞向 MDS 或 AML 恶性转化的几率，在没有反复或严重感染的患者，禁用 G-CSF。

预后：移植相关死亡率高达 30%~40%，转化为白血病或 MDS 后预后差，同时也有较高的移植相关死亡率及复发率。

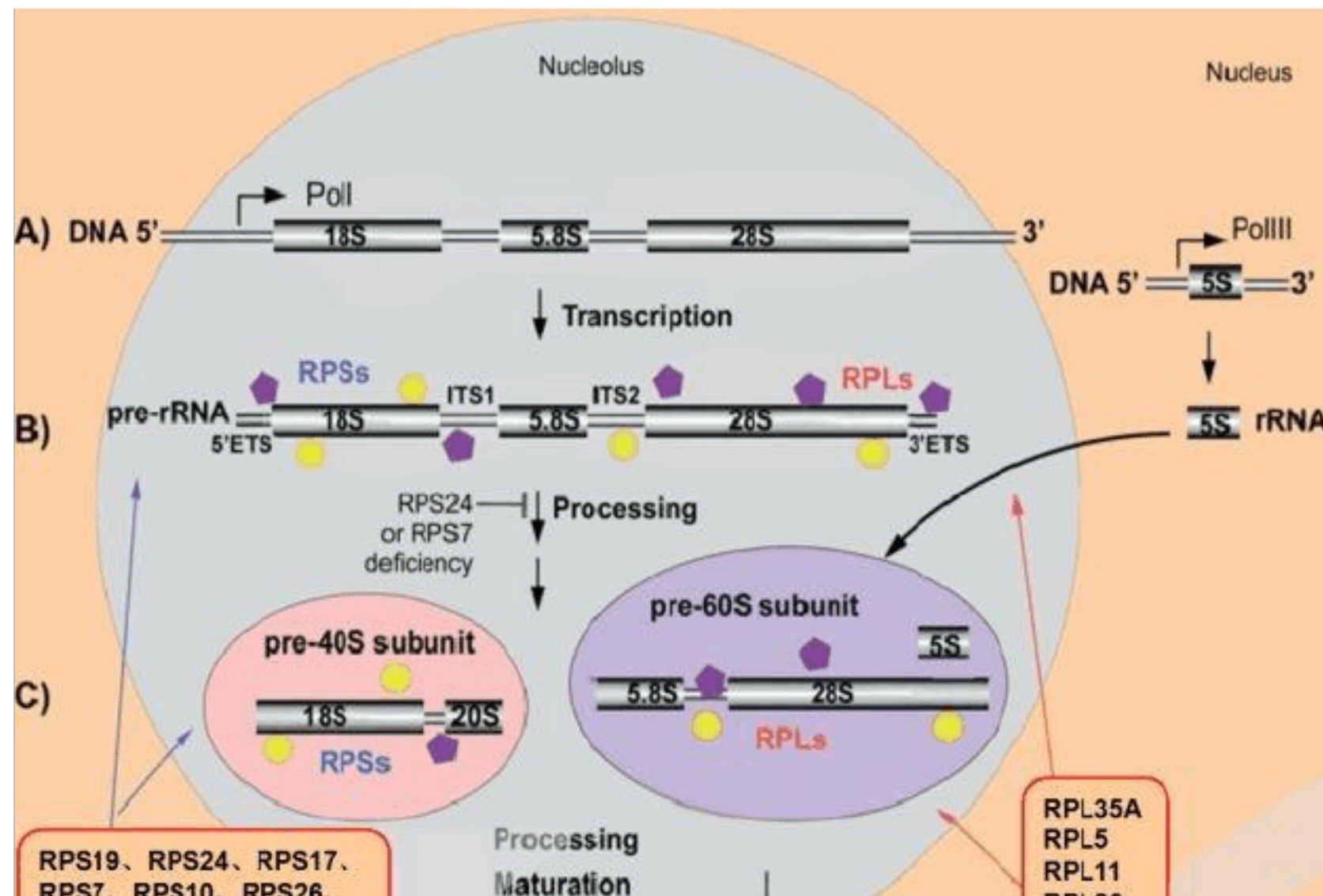
先天性单纯性红细胞再生障碍性贫血

临床表现：Diamond-Blackfan 贫血（先天性单纯性红细胞再生障碍性贫血，DBA）是常染色体显性遗传病。患者先天畸形，尿道下裂和室间隔缺损（心脏畸形）很常见，尤其是男孩，实验室检查红细胞腺苷脱氨酶（eADA）显著增高（见于 80%患者），网织红细胞减少，巨幼细胞性贫血，红细胞体积大，血红蛋白 F 持续存在。贫血为先天性单纯性红细胞再生障碍性贫血的主要临床表现，大约 35%患儿出生时即表现有贫血。

先天性纯红细胞再生障碍性贫血另一显著临床表现为与 Fanconi 贫血(FA)近似，有较之更轻的先天性体格发育畸形。约 1/4 患儿合并轻度先天异常，如斜眼、乳头内缩、蹼状颈、手指或肋骨的异常。

致病原因：编码核糖体大、小亚基蛋白的基因异常，造成核糖体合成异常。其中涉及大亚基突变基因包括 RPL35A, RPL5, RPL11, RPL26, RPL15, RPL27 等；涉及小亚基突变

基因包括 RPS19 , RPS24 , RPS17 , RPS7 , RPS10 , RPS26 , RPS27 , RPS28 , RPS29。



治疗：激素是一线治疗药物，对 80%的 DBA 患者有效，当对激素耐药或复发或有其他血细胞减少时，可考虑造血干细胞移植。

预后：DBA 在目前的治疗措施下向 MDS 及 AML 转化的几率低。

先天性严重嗜中性粒细胞减少症

临床表现：先天性严重嗜中性粒细胞减少症是一类罕见的异质性疾病。

分为两型婴儿遗传性粒细胞缺乏症和重型家族性中性粒细胞减少症。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/83532201403201110>