

· 标准与规范 ·

范科尼贫血诊断与治疗中国专家共识
(2022 版)

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

通信作者:张连生,兰州大学第二医院血液科,兰州 730030, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn; 韩冰,中国医学科学院北京协和医院血液科,北京 100730, Email: hanbing_li@sina.com

【摘要】 范科尼贫血(FA)是常染色体或X连锁隐性遗传性骨髓衰竭性疾病,FA相关基因突变或缺失,导致DNA损伤后修复调节以及DNA链间交联修复等多个过程异常而致病,最常见的突变基因包括FANCA、FANCC、FANCG、FANCE和FANCF。疾病表型和基因型异质性较大,主要表现为先天性躯体发育异常、进行性血细胞减少和恶性肿瘤发生风险增高。近年来,随着FA管理和治疗策略的进步,FA患者的生存有了很大改善,为更好指导我国医师的临床实践,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求有关专家意见的基础上,参考近年国内外FA相关文献,达成了《范科尼贫血诊断和治疗中国专家共识(2022版)》,旨在进一步规范我国FA的诊断与治疗。

【关键词】 范科尼贫血; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(重大协同创新项目)“中国罕见病的精准诊疗研究”(CIFMS 2021-12M-1-003)

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Fanconi anemia (version 2022)*Red blood cell disease (anemia) group, Hematology Branch of Chinese Medical Association*

Corresponding authors: Zhang Liansheng, Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn; Han Bing, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: hanbing_li@sina.com

【Abstract】 Fanconi anemia (FA) is an autosomal recessive or X-linked hereditary bone marrow failure disease, in which mutations or deletions of FA-related genes lead to abnormalities in DNA repairment after damage and DNA cross-linking repair. The most common mutation genes include FANCA, FANCC, FANCG, FANCE and FANCF. FA is a disorder with high phenotypic and genotypic heterogeneity and mainly manifests as congenital somatic dysplasia, progressive cytopenia and increased risk of malignant tumors. In recent years, the survival of FA patients has greatly improved with the progress of FA management strategy and treatment. In order to better guide the clinical practice of doctors in China, the Red Blood Cell Disease (Anemia) Group of Chinese Society of Hematology of the Chinese Medical Association reached the "Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Fanconi anemia (version 2022)" by widely collecting experts' suggestions and referring to the latest literature of FA, aiming to further standardize the diagnosis and treatment of FA in China.

【Key words】 Fanconi anemia; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS 2021-12M-1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220628-01421

收稿日期 2022-06-28 本文编辑 陈新石

引用本文:中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 范科尼贫血诊断与治疗中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(4): 235-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220628-01421.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



第一部分 概述

一、前言

范科尼贫血(fanconi anemia, FA)是最常见的遗传性骨髓衰竭性疾病,是染色体不稳定综合征的主要类型之一。在不同种族、不同地区发病率有所不同。在亚洲人群中发病率为 1/160 000,男女发病比例约 1.2:1^[1]。FA 主要为常染色体隐性遗传(除外 FANCB 为 X 连锁遗传、RAD51 为常染色体显性遗传),目前已发现至少 22 个 FA 基因突变^[2]。患者主要表现为先天性躯体发育异常、进行性血细胞减少和恶性肿瘤发生风险增高。常见躯体异常包括发育迟缓、皮肤色素沉着、肢体骨骼畸形、小头畸形、眼及泌尿生殖道畸形等。进行性骨髓衰竭导致的全血细胞减少多发生于 10 岁前,常以血小板或白细胞减少起病。急性髓系白血病及实体肿瘤,尤其是头颈部、皮肤、胃肠道和泌尿道肿瘤在 FA 患者中发生率增高。为进一步提高我国 FA 的诊治水平,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求有关专家意见的基础上,参考近年国内外 FA 疾病进展相关文献,《邓家栋血液病学(第二版)》,《国家罕见病目录疾病诊疗规范》,达成以下我国 FA 诊断和治疗共识。

二、共识编写方法

证据和推荐意见的评价方法采用推荐分级的评估;建议分级评估、制定与评价(GRADE)分级系统^[3]。GRADE 系统推荐强度等级:强推荐(1):有充分的证据支持其疗效,应当使用(基于 I 级证据);选择性推荐(2):有一定的证据支持,但不充分,在一定条件下可以使用(基于 II、III 级证据)。GRADE 系统证据质量:高质量(A):非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度;中等质量(B):有二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度;低质量(C):对估计的效应值的确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度;极低质量(D):对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定。因 FA 为罕见病,目前尚缺乏高质量临床试验证据。

证据检索:针对最终纳入的临床问题与结局指标,按照“人群、干预、对照和结局”对其进行解构,并根据解构的问题:(1)检索 PubMed、中国生物医

学文献数据库(CBM)、万方数据和中国知网(CNKI)等数据库,纳入系统评价、荟萃分析及原始研究(包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列等),检索时间为建库至 2021 年 12 月 30 日;(2)检索策略:根据前期筛选的临床问题确定相应的检索策略。分析论文是否可以回答主要临床问题,并评价论文的证据等级。推荐意见采用专家一致性原则,存在不同专家意见时,采用投票超过 2/3 的专家意见。经过 4 次专家讨论会进行修改和定稿,共同编制了《范科尼贫血诊断与治疗中国专家共识(2022 版)》。

第二部分 发病机制及临床表现

一、病因及遗传机制

FA 是由于胚系基因突变或缺失,导致 DNA 损伤后修复调节以及 DNA 链间交联修复等多个过程异常而致病。迄今已有至少 22 个基因被克隆,定位在不同的染色体上,命名为 FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1/BRCA2、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG/XRCC9、FANCI、FANCI/BRIP1、FANCL、FANCM、FANCN/PALB2、FANCO/RAD51C、FANCP/SLX4、FANCQ/ERCC4、FANCR/RAD51、FANCS/BRCA1、FANCT/UBE2T、FANCU/XRCC2、FANCV/REV7 和 FANCW/RFWD3^[4-5],预计新的 FA 相关基因还将被发现。FA 相关的基因产物在被称为“FA 途径”或“FA-BRCA 途径/网络”的泛素磷酸化网络中起协同作用,参与 DNA 损伤修复和细胞周期,维持基因组的稳定性。这种途径的破坏最终导致染色体断裂。骨髓衰竭的发生可能源于 FA-BRCA 通路修复 DNA 链间交联损伤受阻,从而引起造血干细胞分化障碍。不同基因突变或缺失可表现为不同的亚型和临床表现^[6]。最常见的突变分别为 FANCA (65%), FANCC (15%), FANCG (10%), FANCE 和 FANCF (8%),其他各种基因突变类型<1%^[4]。FANCA 纯合子缺失突变可能早期出现贫血,白血病发生率高于其他能产生异常 FANCA 蛋白的致病突变。G 亚型中严重全血细胞减少、骨髓衰竭及急性髓细胞白血病的发生高于其他亚型。BRCA2 双等位基因变异与早发急性白血病和实体肿瘤相关,BRCA2 杂合性致病突变与遗传性乳腺癌和卵巢癌相关^[7]。实体瘤(如髓母细胞瘤、肾母细胞瘤)与 PALB2 致病突变相关^[8]。BRIP1 杂合突变增加乳腺癌和卵巢癌易感性。但



FA 的临床严重程度与其不同亚型并无明确相关性,同一亚型其临床表现也有较大差异。

二、临床表现

FA 主要表现为先天性发育异常,进展性骨髓衰竭和肿瘤发生率增高,也有患者无发育异常或骨髓衰竭表现。

(一)发育异常的主要表现

1. 骨骼畸形:拇指和桡骨发育不良、先天性髋关节脱位、脊柱侧凸、脊柱和肋骨畸形、并趾畸形、足畸形等。

2. 皮肤色素沉着:牛奶咖啡斑、广泛皮肤色素沉着、局部色素沉着不足。

3. 生长缺陷:身材矮小、宫内发育迟滞、低出生体重、小头畸形。

4. 眼:眼球小、白内障、散光、斜视、内眦赘皮、眼距过宽或过窄、上睑下垂等。

5. 泌尿道畸形:肾发育不良、马蹄肾、双输尿管等。

6. 男性生殖道畸形:尿道下裂、小阴茎、隐睾症、无睾症、低或无精症等。女性:双角子宫或子宫错位,小卵巢。

7. 智力缺陷。

8. 胃肠道畸形:肛门直肠、食管、十二指肠或空肠闭锁、食管食管瘘等。

9. 心脏缺陷:动脉导管未闭、室间隔缺损、肺动脉狭窄、主动脉缩窄等。

10. 听力损失:传导性耳聋、外耳发育不良、耳道狭窄、耳廓畸形。

11. 中枢神经系统异常:脑积水、小垂体、垂体柄中断综合征、胼胝体缺如、小脑发育不全、脑室扩张等。

(二)进行性骨髓衰竭

血细胞减少起病年龄差异较大。中位发病年龄约为 7.6 岁,罕见于婴儿和幼童,90% 患者的血液学异常在 40 岁前发病。血小板减少或白细胞减少通常先于贫血出现,常伴随大红细胞、胎儿血红蛋白增加,全血细胞减少逐渐加重。血液异常进展可出现 Sweet 综合征(中性粒细胞皮肤浸润)。

(三)肿瘤发生风险增高^[9]

FA 是遗传性肿瘤易感综合征,急性髓系白血病(AML)发生危险增加约 700 倍^[10],未行移植治疗的 FA 患者 40 岁时约有 50% 发生骨髓增生异常肿瘤(MDS)或 AML^[11]。多发生于 15~35 岁之间。7 号染色体缺失,del(7q)与 MDS/AML 发生率增高相

关。染色体 3q26-q29 克隆扩增也与危险度增高相关^[12]。

实体肿瘤可以是 FA 的首发表现。头颈部鳞状细胞癌(HNSCCs)是 FA 患者最常见的实体瘤,较普通人群发病率增加 500~700 倍,而且发病年龄更早(20~40 岁),大多数发生于口腔(如舌癌),多处于进展期,对治疗反应差。皮肤肿瘤、食管癌、肝癌和泌尿生殖道鳞状细胞癌发生率也增加。而且对化疗或放疗明显不耐受。

第三部分 诊断与评估

一、诊断

FA 的诊断基于临床表现、染色体断裂增加(尤其是暴露于 DNA 链间交联剂)和基因异常^[13-15]。

DNA 链间交联剂如环氧丁烷(DEB)和丝裂霉素 C(MMC)处理的外周血淋巴细胞染色体断裂试验提示染色体断裂增加,可考虑诊断 FA,为 FA 诊断金标准。染色体断裂试验对 FA 诊断较敏感,基因诊断不能替代其诊断地位。但 10%~25% FA 患者的淋巴细胞有体细胞嵌合可能导致出现假阴性,如果临床怀疑为 FA 而淋巴细胞染色体断裂试验的结果正常或可疑,可以选择皮肤成纤维细胞或骨髓间充质细胞检测。羊膜细胞或绒毛膜绒毛细胞进行染色体断裂试验,可用于产前诊断。

另外,彗星试验(单细胞凝胶电泳实验)是检测 DNA 断裂最敏感的方法,可作为 FA 诊断的辅助检查^[16]。免疫印迹法检测链间交联剂处理的细胞 FANCD2 蛋白单泛素化也可以快速诊断(异常见于 90% 以上 FANCD2 上游突变的患者),但可能漏掉 FANCD2 下游的 BRCA2、BRIP1 和 PALB2 等罕见亚型以及体细胞嵌合型患者。流式细胞术检测交联剂处理的 FA 细胞停滞于 G2/M 期也可诊断 FA,但同时存在 MDS 或者白血病影响其可靠性。

进一步高通量二代测序基因检测有下列之一基因改变,可确诊。

1. 具有已知可导致常染色体隐性遗传 FA 的 20 个基因之一的双等位致病突变。

2. RAD51 杂合致病突变,引起常染色体显性遗传 FA。

3. FANCB 半合子致病突变,引起 X 连锁遗传 FA。

全外显子测序可能检出已知 FA 基因突变之外的新突变,但仍可能漏掉深层内含子突变或拷贝数变异致病的患者。



二、FA 诊断后评估

1. 躯体畸形:可通过体格检查、超声、CT 及核磁共振等影像学检查评估。泌尿外科评估泌尿生殖道畸形。骨科评估肢体畸形,颅面、耳鼻喉科医生评估面部畸形和外耳畸形。以上科室可与整形外科合作治疗畸形。

2. 内分泌异常:内分泌科评估并治疗甲状腺功能减退、生长激素缺乏、血脂异常、高血糖等。身材矮小需内分泌科评估补充生长激素或治疗甲状腺功能减退。

3. 消化道异常:消化科评估胃肠道结构异常和喂养功能障碍。

4. 诊断后终身定期进行骨髓衰竭性疾病和癌症监测,早期发现威胁生命的并发症并早期处理。

【推荐意见】

1. 推荐 DEB 和 MMC 处理的外周血淋巴细胞染色体断裂试验为诊断 FA 的首选检查(1B)。

2. 推荐临床怀疑为 FA 而淋巴细胞染色体断裂试验结果正常或可疑的患者选择皮肤成纤维细胞检测(2C)。

3. 推荐采用羊膜细胞或绒毛膜绒毛细胞行染色体断裂试验作为产前诊断(1C)。

4. 推荐采用高通量二代测序技术检测 FA 基因突变(1C)。

三、鉴别诊断

1. 在新生儿和婴儿中表现为相似躯体畸形伴或不伴造血异常的先天疾病,如 TAR 综合征(血小板减少伴桡骨缺损),Diamond-Blackfan 贫血及 VACTERL 综合征[脊椎异常、肛门闭锁、心脏缺陷、气管食管瘘和(或)食管闭锁、肾脏和桡骨异常以及肢体缺陷]。VACTERL 综合征可出现出生低体重、拇指发育不良和泌尿系统缺陷。通过 DEB 和 MMC 刺激的染色体断裂试验可与 FA 鉴别。

2. 其他染色体不稳定或断裂综合征:如 Bloom 综合征、共济失调毛细血管扩张症、Nijmegen 断裂综合征(NBS),也表现为染色体自发断裂增加和血液系统恶性疾病风险增加,但只有 FA 细胞在 DEB 作用下染色体断裂增加。NBS 特征是身材矮小,渐进性小头畸形与认知能力丧失,女性卵巢早衰,反复呼吸道感染,肿瘤风险增加(尤其是淋巴瘤),可表现为 MMC 刺激的染色体断裂增加,NBS 为常染色体隐性遗传,可通过基因检测与 FA 鉴别。Seckel 综合征:表现为生长发育迟缓、小头畸形、智力障碍、特征性“鸟头”样面容,在 MMC 或 DEB 作用下染

色体断裂增加。部分 Seckel 综合征患者也可能出现全血细胞减少和(或)AML。Seckel 综合征是常染色体隐性遗传,ATR、NIN、ATRIP、RBBP8、CEP152、CENPJ 和 CEP63 双等位基因突变致病,基因检测可以与 FA 鉴别。

3. 获得性再生障碍性贫血:年轻成人再生障碍性贫血患者,即使无躯体发育畸形表现,也需要常规进行染色体断裂筛查试验以排除遗传性骨髓衰竭(BMF)综合征。

4. 神经纤维瘤病 1 型(因为牛奶咖啡斑可能会考虑该病)可以通过 DEB 和 MMC 刺激的染色体断裂试验与 FA 鉴别。

第四部分 治疗及监测

一、针对血液学异常的监测和治疗(图 1)^[17]

(一)血液学监测

监测血常规,每年评估骨髓涂片、染色体和活检,评估风险和及时发现 MDS 或 AML。建议患者的所有同胞行 DEB/MMC 诱导的染色体断裂试验或分子遗传学检测(如果已确认家族特异的致病基因),早期诊断、治疗,监测身体发育异常、骨髓衰竭和相关肿瘤。

(二)针对血液学异常的治疗

1. 药物治疗:(1)雄激素:如司坦唑醇、达那唑、羟甲雄酮。当血红蛋白低于 80 g/L 或血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ 可给予雄激素治疗,可使 50% 的患者红细胞和(或)血小板改善。根据血细胞计数监测情况可逐渐减量至最小有效剂量。但仅 10%~20% 患者对低剂量雄激素治疗持续起效。雄激素的不良反应包括加速发育、男性化、血脂异常、痤疮和肝毒性,如肝功能异常、肝腺瘤甚至肝癌风险增高。服用雄激素的患者应定期检查肝功能,每 6~12 个月行肝脏超声监测肝肿瘤。如果服用 3~4 个月仍无效,应停药。(2)粒细胞集落刺激因子(G-CSF):可提高部分患者中性粒细胞计数。G-CSF 治疗前应评估骨髓穿刺和活检,治疗中每 6 个月复查,警惕 G-CSF 刺激白血病克隆生长的风险。(3)其他促造血治疗:FA 表现为贫血或血小板增高时,促红细胞生成素(EPO)、促血小板生成素(TPO)水平增高,EPO 或 TPO 治疗疗效有限。艾曲泊帕在个案报道中用于移植前桥接治疗,减少输血,改善移植结局。(4)MDS 或 AML 的治疗仍然具有挑战性,包括化疗、造血干细胞移植和参加临床试验。FA 患者



对化疗耐受性差,可能导致严重的或不可逆的骨髓抑制。(5)尽量减少红细胞和血小板输注,避免对将来的造血干细胞移植(HSCT)造成不良影响。

2. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[4,18-24]: HSCT是根治FA进展到造血异常——BMF、MDS及急性白血病(AL)的唯一有效方法。内源性FA DNA修复缺陷明显增加了HSCT的难度和复杂性,尤其对烷化剂和放疗的敏感性增高,如果预处理方案不做调整可能导致移植相关并发症,如移植相关并发症(TRT)、植入失败(GF)、移植植物抗宿主病(GVHD)以及继发第二肿瘤风险升高。(1)HSCT的指征及时机:FA患者接受HSCT的指征需个体化权衡获益和风险(如年龄、器官功能障碍、感染、供者类型等危险因素带来的风险)。年龄小(<10岁)、血小板计数较高、既往未采用雄激素治疗、肝功能正常、躯体畸形少等提示较好的移植预后。建议出现BMF达到重型再生障碍性贫血(SAA)标准或需要输血治疗时进行移植,即在无大量输血(<20 U)及血小板,未进展为MDS或AML之前,尽早启动HSCT。(2)供者来源选择:首选HLA匹配的同胞全相合供者(MSD)。同胞供者应做基因筛查、排除FA基因携带者。随着移植预处理方案的改进和新的预防GVHD方案实施,无关全相合供者(MUD)、脐带血(UCB)和亲缘单倍体供者(HMD)均可作为FA移植替代供者。(3)预处理方案:FA患者HSCT尚无标准的预处理方案,因FA患者对放疗和化疗药物尤其是烷化剂耐受性差,所以移植治疗FA的预处理主张放疗低剂量和环磷酰胺低剂量。药物的组合及剂量也在探索中,多用:环磷酰胺(Cy)+氟达拉滨(Flu)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)(Cy±Flu±ATG)或Cy+全身放疗(TBI)+Flu+ATG方案。国外文献报道MSD/MUD-HSCT以Flu和低剂量Cy为基础的预处理方案如Flu(175 mg/m²)+Cy(20 mg/kg)+ATG;HMD-HSCT采用含TBI和低剂量Cy的预处理方案如TBI(300 cGy)+Flu(175 mg/m²)+Cy(20 mg/kg)±ATG。国内采用Flu(150 mg/m²)+Cy(60 mg/kg)+ATG(10 mg/kg)预处理方案进行同胞相合移植;非血缘移植和单倍体移植均取得了供者持久植活和80%以上的存活率。减低剂量的PTCy(如Cy50 mg/Kg)方案在单倍体移植治疗FA中也有少数报道。FA进展到MDS或白血病后再移植,复发率高预后差,预处理方案有加用Bu的尝试,是否获益尚无定论。(4)GVHD:FA细胞修复能力差,同种异体反应更容易引起FA细胞凋亡、组织

器官损伤,导致GVHD发生高风险。eGVHD的发生影响预后且为肿瘤发生的主要影响因素。cGVHD扁平苔癣样病变可能进展为鳞状细胞癌。预防GVHD可采用环孢素A(CsA)和吗替麦考酚酯(MMF),也可采用体外去T或者ATG预处理。体外去T虽可以降低aGVHD发生率,但增加了GF的风险,没有明显改善结局。(5)预后:儿童FA患者(<10岁),BMF移植后5年总生存率(OS)达90%,MDS/AML移植后5年OS接近60%。值得注意的是,HSCT仅能改善患者的血液异常,对其他脏器功能损害及继发的其他非血液系统恶性肿瘤无效。第二肿瘤的发生仍为HSCT后最严重的长期并发症,HSCT后8~9年为第二肿瘤发生高峰,移植后20年第二肿瘤预计发生率42%。男性、年龄大、含辐照的预处理方案及GVHD为发生恶性肿瘤的危险因素。(6)移植后随访:移植后远期并发症主要为内分泌异常和肿瘤。内分泌异常可能包括生长激素缺乏、甲状腺功能障碍、血脂异常、性腺功能减退(不育或生育能力较低)、葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗或糖尿病等。移植后发生癌症尤其是头颈癌的风险仍高,需终身积极监测,早期发现。

【推荐意见】

1. 推荐FA患者监测血常规,定期复查骨髓(1B)。
2. 推荐FA患者同胞行DEB/MMC诱导的染色体断裂试验或分子遗传学检测(2C)。
3. 当血红蛋白低于80 g/L或血小板计数低于30×10⁹/L推荐雄激素治疗(1B)。
4. 粒细胞缺乏;反复感染的患者推荐G-CSF治疗(2B)。
5. 推荐FA出现骨髓衰竭达到SAA标准或需要输血治疗时进行移植(1A)。
6. 推荐首选已排除FA基因携带的人白细胞抗原(HLA)匹配的MSD(1B)。

二、针对非血液系统肿瘤的治疗和监测

FA患者的DNA修复缺陷使患者对化疗和放疗非常敏感,因毒性增加可能出现致死性并发症,因此实体瘤的治疗仍有赖于早期发现、手术切除治疗。但对于晚期无法手术切除的患者,仍需采取放疗或者化疗治疗,或者与手术结合治疗,尽管目前还没有明确的剂量减量方法^[25]。

建议儿童9岁开始人类乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种,以减少女性患妇科癌症的风险,并可能降低所有患者口腔癌的风险。9~10岁开始每6个月



检查 1 次口腔、头颈癌。10 岁或 HSCT 后 1 年开始鼻咽镜检查、肝脏及泌尿系超声检查。有吞咽困难或吞咽疼痛应评估食管癌。13 岁开始每年进行妇科检查评估生殖器病变,以发现宫颈和外阴肿瘤。有癌前病变或恶性病变史者每 2~3 个月复查。BRCA2 双等位基因致病突变的患者需每 6 个月筛查神经母细胞瘤、脑肿瘤和肾肿瘤。

【推荐意见】

1. FA 患者实体瘤推荐首选手术切除治疗(1B)。
2. FA 患者建议定期检查口腔、头颈癌、消化道、肝脏及泌尿系肿瘤、生殖器肿瘤(1C)。

三、遗传咨询

FA 的遗传方式包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传(RAD51-相关 FA),或 X 连锁遗传(FANCB-相关 FA)。

1. 染色体隐性遗传的 FA:患者的同胞有 25% 可能遗传了双等位致病基因而发病,50% 可能遗传一个致病等位基因而成为携带者,25% 可能正常。杂合子携带者无症状。

2. 常染色体显性遗传的 FA:目前发现的 RAD51-相关 FA 患者均为原发 RAD51 突变,其他家庭成员患病的可能性小。

3. X 连锁遗传 FA:女性携带者每次妊娠遗传致病基因的可能性为 50%。遗传了致病基因的男性会发病,女性会成为无症状携带者。

如果已知家族致病基因,常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传 FA 的亲属可以做携带者检测和妊娠产前检测。

执笔者:陈苗(中国医学科学院北京协和医院血液科);李莉娟(兰州大学第二医院血液科);吴亚妹(解放军总医院第五医学中心血液病医学部)

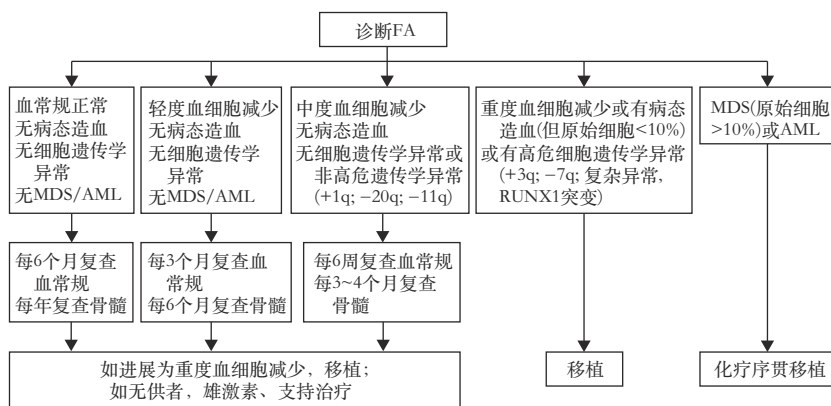
参与指南讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):常春康(上海

市第六人民医院血液科);常红(四川大学华西医院);陈苗(中国医学科学院北京协和医院血液科);崔丽娟(宁夏医科大学总医院);戴敏(南方医科大学南方医院);丁晓庆(北京中医药大学东方医院);付蓉(天津医科大学总医院血液科);高广勋(空军医科大学西京医院);高素君(吉林大学第一医院);韩冰(中国医学科学院北京协和医院);何爱丽(陕西省人民医院);何广胜(江苏省人民医院);贺鹏程(西安交通大学第一附属医院);贾晋松(北京大学人民医院血液病研究所);江明(新疆医科大学第一附属医院);姜中兴(郑州大学第一附属医院);刘红(南通大学附属医院);刘利(空军医科大学唐都医院);李莉娟(兰州大学第二医院);李文倩(青海省人民医院);刘容容(广西医科大学第一附属医院);毛敏(新疆维吾尔自治区人民医院);孟繁军(青岛大学附属医院);苗瞄(苏州大学附属第一医院);牛挺(四川大学华西医院);任金海(河北医科大学第二医院);施均(中国医学科学院血液病医院);宋强(山东大学齐鲁医院);佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院);唐旭东(中国中医科学院西苑医院);王化泉(天津医科大学总医院血液科);王顺清(广州市第一人民医院);吴亚妹(解放军总医院第五医学中心血液病医学部);杨辰(中国医学科学院北京协和医院);叶芳(北京市垂杨柳医院);许兰平(北京大学人民医院血液病研究所);张凤奎(中国医学科学院血液病医院);张连生(兰州大学第二医院);张敏(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes [J]. Blood Reviews, 2010, 24(3):101-122. DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.002.
- [2] Moreno O, Paredes A, Suarez-Obando F, et al. An update on Fanconi Anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review) [J]. Biomed Rep, 2021, 15(3): 74. DOI: 10.3892/br.2021.1450.
- [3] Terracciano L, Brozek J, Compalati E, et al. GRADE system: new paradigm[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10(4): 377-383. DOI: 10.1097/ACI. 0b013e32833c148b.
- [4] Schifferli A, Kühne T. Fanconi Anemia: overview of the disease and the role of hematopoietic transplantation[J]. J Pediatr Hematol/Oncol, 2015, 37(5): 335-343. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000374.
- [5] Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(6): 337-349. DOI: 10.1038/nrm.2016.48.
- [6] Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, et al. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi Anemia FAC



注:FA:范科尼贫血;MDS:骨髓增生异常肿瘤;AML:急性髓系白血病

图1 范科尼贫血诊断后血液学异常的监测及治疗流程



- gene: an international Fanconi Anemia registry study[J]. Blood, 1997, 90(1):105-110.
- [7] Wagner JE. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi Anemia[J]. Blood, 2004, 103(8):3226-3229. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3138.
- [8] Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi Anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer[J]. Nat Genet, 2007, 39(2):162-164. DOI: 10.1038/ng1947.
- [9] Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi Anemia[J]. Blood, 2003, 101(3): 822-826. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1498.
- [10] Nepal M, Che R, Zhang J, et al. Fanconi Anemia signaling and cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(12):840-856. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.10.005.
- [11] Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi Anemia: an international Fanconi Anemia registry study[J]. Blood, 1994, 84(5): 1650-1655.
- [12] Savage SA, Walsh MF. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, and cancer surveillance in Fanconi Anemia[J]. Hematol/Oncol Clin North Am, 2018; 32(4): 657-668. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.04.002.
- [13] 陈桂林, 刘新月. 范科尼贫血的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1):75-78. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.017.
- [14] 曹燕然, 邵宗鸿. 范科尼贫血的发病机制与诊断检测研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(6):370-372. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2004.06.028.
- [15] Castella M, Pujol R, Callen E, et al. Chromosome fragility in patients with Fanconi Anaemia: diagnostic implications and clinical impact[J]. J Med Genet, 2011, 48(4):242-250. DOI: 10.1136/jmg.2010.084210.
- [16] 崔丽娟, 张娟, 程宇. 彗星实验方法学的改进用于 DNA 损伤检测[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(14). DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.14.007
- [17] Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 178(1): 32-47. DOI: 10.1111/bjh.14615.
- [18] Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi Anemia: current evidence, challenges and recommendations[J]. Expert Review Hematol, 2017, 10(1): 81-97. DOI: 10.1080/17474086.2016.1268048.
- [19] Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, et al. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi Anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen[J]. Int J Hematol, 2012, 95(6):675-679. DOI: 10.1007/s12185-012-1079-9.
- [20] Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi Anemia[J]. Blood, 2007, 109(5): 2256-2262. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036657.
- [21] Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia[J]. Br J Haematol, 2008, 140(6): 644-655. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06975.x.
- [22] MacMillan ML, DeFor TE, Young JAH, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi Anemia[J]. Blood, 2015, 125(24): 3798-3804. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626002.
- [23] Benajiba L, Salvado C, Dalle JH, et al. HLA-matched related-donor HSCT in Fanconi Anemia patients conditioned with cyclophosphamide and fludarabine[J]. Blood, 2015, 125(2): 417-418. DOI: 10.1182/blood-2014-10-605113.
- [24] Anur P, Friedman DN, Sklar C, et al. Late effects in patients with Fanconi Anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(7):938-944. DOI: 10.1038/bmt.2016.32.
- [25] Kutler DI, Patel KR, Auerbach AD, et al. Natural history and management of Fanconi Anemia patients with head and neck cancer: a 10-year follow-up: Management of HNSCC in Fanconi Anemia Patients[J]. The Laryngoscope, 2016, 126(4):870-879. DOI: 10.1002/lary.25726.

