

## FANCA 基因复合杂合变异致儿童范可尼贫血 1 例

钟华凤<sup>1</sup>, 陈 琨<sup>2\*</sup>, 安 宇<sup>2</sup> (<sup>1</sup>贵州中医药大学第二临床医学院, 贵阳 550002; <sup>2</sup>贵州省人民医院产前诊断中心; \*通讯作者, E-mail: 44844956@qq.com)

关键词: FANCA 基因; 范可尼贫血; 儿童; 血常规异常

中图分类号: R733.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-6611(2026)03-0357-04 DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.016

范可尼贫血 (Fanconi anemia, FA) 是一种由 DNA 损伤修复相关基因突变引起的罕见遗传性疾病, 临床常表现为骨髓衰竭、发育不良及恶性肿瘤易感, 目前主要治疗手段为异基因造血干细胞移植<sup>[1]</sup>。鉴于 FA 遗传背景的复杂性, 本文通过报道 1 例罕见的同时携带两种 FA 突变基因的儿童病例, 旨在阐明对疑似患者进行精准基因检测及产前诊断的临床必要性, 为疾病的早期确诊与遗传咨询提供依据。

### 1 病例资料

#### 1.1 诊疗过程

患儿, 男, 3 岁 9 个月, 因“发现血常规异常 2 余年, 皮肤出血点 2 d”于 2025 年 2 月 21 日到贵州省人民医院就诊。患儿 1 岁时因“双侧腹股沟斜疝”于外院就诊, 当时完善血常规提示全血细胞减少: 血小板  $76 \times 10^9/L$ , 血红蛋白  $10^9 g/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.96 \times 10^9/L$ 。当时未做特殊处理, 后动态监测患儿血常规, 期间血红蛋白、中性粒细胞绝对值恢复正常, 血小板仍  $< 100 \times 10^9/L$ 。2025 年 02 月 19 日患儿全身出现出血点, 伴鼻衄, 于当地医院复查血常规显示全血细胞再次减少, 血小板  $1.0 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 (Hb)  $58 g/L$ , 中性粒细胞绝对值  $1.66 \times 10^9/L$ , 给予输注红细胞 (1 U)、免疫球蛋白 (12.5 g) 治疗, 治疗后复查 Hb  $72 g/L$ , 血小板  $5.0 \times 10^9/L$ 。患儿及其家属为进一步系统治疗遂至贵州省人民医院就诊。

患儿系第 1 胎第 1 产, 足月行剖宫产出生, 出生时体重 2 400 g, 混合喂养, 正常接种疫苗。父母均体健, 否认家族中有类似贫血史。2022 年 9 月患儿诊断为“双侧腹股沟斜疝”, 未行手术治疗; 平素易

“感冒”, 2025 年 2 月 19 日于外院就诊时已出现发热征象, 体温  $37.9^{\circ}C$ , 予相关降温治疗。

#### 1.2 现症常规检查

体格检查: 体温  $37.4^{\circ}C$ , 脉搏 121 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 107/70 mmHg, 血氧饱和度 95%。重度贫血貌, 全身皮肤可见散在出血点, 下腹部、臀部见大块脱色斑。口唇苍白, 口腔黏膜可见散在出血点。咽部充血, 双侧扁桃体未见肿大, 余查体未见异常。

辅助检查: 如表 1 血常规结果所示, 该患儿住院期间在未输血的情况下, 血红蛋白、血小板、中性粒细胞同时下降, 符合 FA 三系细胞减少的典型表现, 提示骨髓衰竭; 髓血象分析: ①粒红二系减低, 淋巴细胞、单核细胞比例增高, 血小板散在易见; ②见巨噬细胞吞噬血细胞现象。流式细胞免疫分型: 成熟淋巴细胞比例增高, 未见明显异常表达; 髓系原始细胞比例极低, 未见明显异常表达; 粒细胞比例减低, 成熟阶段为主。淋巴细胞免疫分型:  $CD3^+$  细胞 14 656 个/ $\mu L$ 、Th 细胞百分比 32.7%、 $CD4^+$  细胞 657 个/ $\mu L$ 、Ts 细胞百分比 35.35%、 $CD19^+$  细胞 408 个/ $\mu L$ 、NK 细胞百分比 4.63%。免疫球蛋白定量: IgA 1.04 g/L、IgE 90.85 IU/mL、IgG 21.98 g/L、IgM 0.4 g/L。网织红细胞百分比 2.42%。EB 病毒抗体六项检测: 抗 EB 病毒衣壳抗体 IgG 高亲和力 (+)、抗 EB 病毒核抗体 IgG (+)、抗 EB 病毒衣壳抗体 IgG (+)。EB 病毒 DNA 定量、巨细胞病毒 DNA 定量均为阴性, HIV 抗体、血清总铁结合力、凝血功能、甲状腺功能、补体 C3+C4、铁蛋白、肝肾功能、尿常规、大便常规、电解质、心肌酶谱、心脏彩超、腹部彩均未见明显异常。

#### 1.3 遗传学检测

为了进一步精准分型、评估预后、制定个体化

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82360558); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2023]一般 211); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2023]一般 205); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2023-038)

作者简介: 钟华凤, 女, 2000-02 生, 硕士, 住院医师, E-mail: 1850621521@qq.com

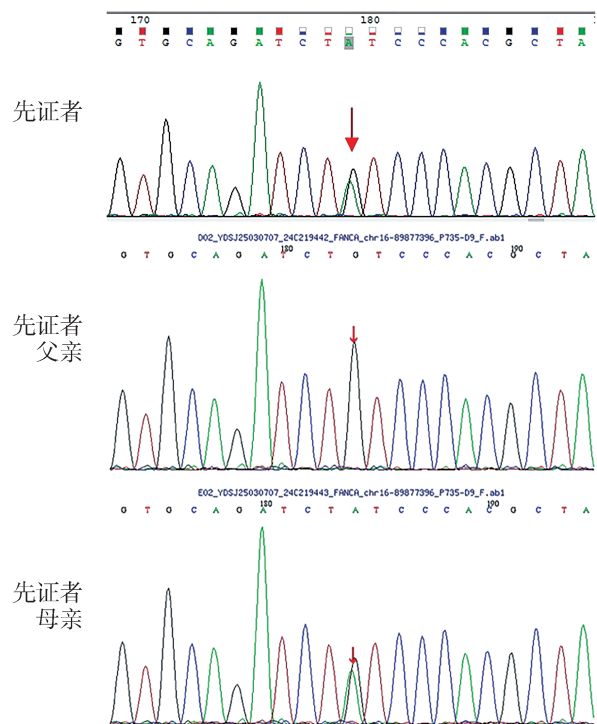
收稿日期: 2025-12-06

表1 患儿第一次住院期间历次血常规结果

日期	WBC( $\times 10^9/L$ )	RBC( $\times 10^{12}/L$ )	Hb(g/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )	ANC( $\times 10^9/L$ )	MCV(fL)	MCH(pg)
2025.02.20	4.37	1.76	58	1	1.66	50.6	33
2025.02.21 <sup>1)</sup>	3.21	1.94	64	166	0.71	45.1	33
2025.02.23 <sup>2)</sup>	3.41	3.36	106	128	0.99	89.9	31.5
2025.02.25	3.66	3.37	106	48	0.82	91	31.5
2025.02.28	4.38	3.36	102	23	0.71	89.6	30.4
2025.03.01 <sup>1)</sup>	3.82	2.7	84	185	0.89	88.1	31.1
参考值	4~10	4~4.5	120~140	100~300	2~4	80~100	27~31

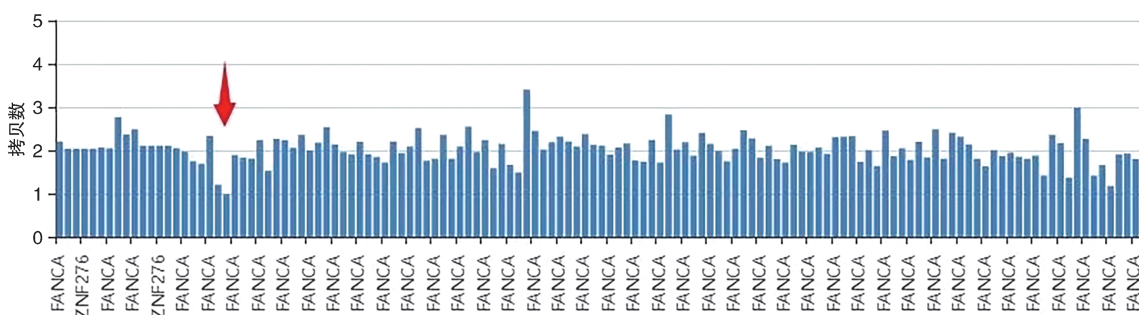
注:1)为输注血小板之后;2)为输注红细胞之后。

治疗方案,在取得患儿父母知情同意后,分别抽取患儿及其父母外周静脉血约2 mL,提取外周血DNA,通过全外显子组基因测序技术(WES)对疾病相关基因进行系统性测序(北京迈基诺医学检验所)。结果显示:患儿 *FANCA* 基因存在复合杂合突变 exon37 和 c.367C>T(p.Gln123Ter),分别是患儿新发突变及遗传自母亲的点突变(见图1,图2)。根据美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南<sup>[2]</sup>分析:①exon37 杂合缺失为疑似致病性变异(PVS1+PM2\_Supporting);该变异为零效变异(外显子缺失),可能导致基因功能丧失(PVS1);正常人群数据库中未见此变异(PM2\_Supporting);②c.367C>T杂合突变为致病性变异(PVS1+PM3\_Strong+PM2\_Supporting);该变异为零效变异(无义突变),可能导致基因功能丧失(PVS1);该变异已在2例范可尼贫血患者中检测到(PM3\_Strong);在正常人群数据库中的频率为0.000 108 8(PM2\_Supporting)。根据临床症状和基因检测结果,该疾病表型最终被确定为范可尼贫血互补群A(OMIM:227650),为染色体隐性遗传。



注:患儿 *FANCA* 基因存在 c. 367C>T(p. Gln123Ter)杂合突变,其父该位点无变异,其母该位点杂合变异,箭头所指为变异位置。

图1 患儿及父母基因测序结果



注:箭头所指为变异位置。

图2 患儿 *FANCA* 基因存在 exon37 杂合缺失

#### 1.4 治疗及随访情况

患儿住院期间予预防出血(酚磺乙胺、维生素C),输注血小板(2个治疗量)、红细胞(1U)等对症支持治疗。患儿无牙龈出血、鼻衄等出血征象,复查血常规在正常范围内后出院。出院后患儿因血细胞三系减少及反复发热多次就诊于贵州省人民医院,但因患儿等待造血干细胞移植,故每次住院期间只予对症治疗后出院。

## 2 讨论

FA是一种罕见遗传病,临床特征为骨髓衰竭、发育异常及恶性肿瘤易感性<sup>[3]</sup>。全球成人发病率约(1~5)/100万,新生儿患病率约1/360 000<sup>[4]</sup>。该病源于至少23个基因突变导致的DNA修复障碍及基因组不稳定,引发全血细胞进行性减少和造血干细胞凋亡<sup>[5]</sup>。作为遗传性骨髓衰竭的常见病因,FA患者常在贫血前即出现血小板或白细胞减少<sup>[6]</sup>。其临床表现涉及小头、身材矮小、皮肤色素沉着及眼、骨骼、心肾等多系统畸形<sup>[7]</sup>;它的主要并发症有再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和特异性实体瘤<sup>[8]</sup>,最终累及全身多器官。

在已知的23个突变基因中,以FANCA(占60%)、FANCC和FANCG最为常见<sup>[9]</sup>。遗传方式涵盖X连锁隐性、常染色体隐性及显性遗传<sup>[10]</sup>。常呈常染色体隐性遗传的FANCA杂合突变显著增加了胃癌、前列腺癌等恶性肿瘤风险<sup>[11]</sup>,但其临床表型异质性大,部分患者初期症状轻且MDS/AML发病较晚<sup>[12]</sup>。造血细胞移植是目前唯一确证能治疗FA血液疾病的手段<sup>[13]</sup>,对已并发BMF、AA或AML者,异基因移植为优选<sup>[14]</sup>。针对移植相关并发症如移植物抗宿主病、感染、继发恶性肿瘤等<sup>[15]</sup>,临床实践中含氟达拉滨<sup>[16]</sup>、减量烷基化剂<sup>[17]</sup>或减量辐照<sup>[18]</sup>等预处理方案,可有效提高FA患者的生存质量并改善远期结局。此外,基因治疗正成为新选择<sup>[19]</sup>,如慢病毒介导可逆转造血干细胞的病理转录特征,使其恢复至类健康状态<sup>[20]</sup>。

基因型与表型关联分析发现,FA患者表型具有高度异质性,其中以早期累及血液系统为特征,这种特点可能与FANC基因的不同类型和种族背景有关,如IVS4突变的德系犹太人表现为早期血液系统发病和多种畸形,而IVS4突变的日本人在临床表型

严重程度方面远低于德系犹太人<sup>[21]</sup>。有研究报道,FANCM突变的患者会伴随早发性癌症、不孕症,但不会导致血液学缺陷,相比之下FANCG患者的血细胞减少更严重,白血病的发病率更高<sup>[22]</sup>。通过深化基因型与表型关联的研究,可更清晰地解析FA的病理机制,进而为实现该疾病的个性化诊断和精准治疗提供科学支撑。

本研究患儿存在最初以“再生障碍性贫血”为主要诊断进行治疗,予预防出血(酚磺乙胺、维生素C),输注血小板(2个治疗量)、红细胞(2U)等对症支持治疗,但治疗效果未达预期。AA是一种可危及生命的BMF疾病,多数表现为全血细胞减少和骨髓增生降低<sup>[23]</sup>。FA患者存在DNA损伤修复机制缺陷,这导致免疫系统对EB病毒调控能力下降,患儿入院后EB病毒IgG阳性增加了“B淋巴瘤”的风险。全血细胞减少伴多发畸形为FA的特征之一,结合患儿骨髓穿刺结果初步排除血液系统恶性疾病,为先天性骨髓衰竭性疾病的可能性更大,最终通过基因测序结果诊断为FA。与既往报道中常见的单一FA基因致病模式不同,本病例展示了极为罕见的同时携带两种FA基因变异的情况。这不仅丰富了对FA遗传背景的认知,更为未来临床在面对疑似FA的复杂病例时,提供了重要的诊断参考和新思路。在中国,报道FA的病例较少,FA的漏诊和误诊率较高,因此针对携带者需构建一个“筛查-评估-干预”的全链条措施体系:首先通过普及基因筛查技术,早期明确携带者致病基因类型;其次通过产前咨询开展风险评估,解析疾病遗传模式、患病概率和传播风险;对有生育需求的携带者,提供产前诊断和辅助生殖技术的干预方案,如羊水穿刺<sup>[12]</sup>、胚胎植入前遗传学检测<sup>[24]</sup>等,可阻断致病基因传递。

综上所述,FA的诊断需结合临床表现和基因检测结果进行综合判断。在此基础上,一方面强调对疑似病例及早开展基因检测的必要性,为早期确诊提供关键依据;另一方面突出母体孕期进行规范化产前诊断的重要性,以实现胎儿遗传风险的早期干预。这些措施对FA的早期识别、精准治疗及预防遗传性疾病传递具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Harrison BA, Mizrahi-Powell E, Pappas J, et al. Deficiency of the Fanconi anemia core complex protein FAAP100 results in severe Fanconi anemia [J]. J Clin Invest, 2025, 135(11): e

- 181467.
- [2] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学:生命科学, 2017, 47(6):668-688.
- [3] Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(12):1811-1836.
- [4] Satty AM. Fanconi anemia: realizing hematopoietic cure [J]. *Blood*, 2024, 144(12):1245-1246.
- [5] Auerbach AD. Fanconi anemia [J]. *Dermatol Clin*, 1995, 13(1):41-49.
- [6] 习必鑫, 胡群, 刘爱国. 范可尼贫血基因治疗研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(2):156-160.
- [7] Huang Z, Wang S, Wen Y, *et al*. Identifying potential active ingredients from pomegranate in treating anemia: CPA3 and SOX4 are key proteins [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 284 (Pt 1): 138124.
- [8] Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2014, 27(3-4):214-221.
- [9] Swartzrock L, Dib C, Denis M, *et al*. In utero hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(17):4554-4558.
- [10] Steinberg-Shemer O, Goldberg TA, Yacobovich J, *et al*. Characterization and genotype - phenotype correlation of patients with Fanconi anemia in a multi - ethnic population [J]. *Haematologica*, 2019, 105(7):1825-1834.
- [11] Zhong L, Zhang W, Zhang K, *et al*. Clinical and genetic features of Fanconi anemia associated with a variant of FANCA gene: case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(36):e39358.
- [12] Janicki E, De Rademeacker M, Meunier C, *et al*. Implementation of exome sequencing in prenatal diagnostics: chances and challenges [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(5):860.
- [13] Hoover A, Turcotte LM, Phelan R, *et al*. Longitudinal clinical manifestations of Fanconi anemia: a systematized review [J]. *Blood Rev*, 2024, 68:101225.
- [14] Lum SH, Eikema DJ, Piepenbroek B, *et al*. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in 813 pediatric patients with Fanconi anemia [J]. *Blood*, 2024, 144(12):1329-1342.
- [15] 宋艾芸, 覃霞, 张亦驰, 等. 范可尼贫血患儿异基因造血干细胞移植治疗 21 例长期随访分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(5):309-316.
- [16] Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, *et al*. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(2):310-317.
- [17] Xu L, Lu Y, Chen J, *et al*. Fludarabine-and low-dose cyclophosphamide -based conditioning regimens provided favorable survival and engraftment for unmanipulated hematopoietic cell transplantation from unrelated donors and matched siblings in patients with Fanconi anemia: Results from the CBMTR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(1):106-108.
- [18] Xu L, Lu Y, Hu S, *et al*. Unmanipulated haploidentical haematopoietic cell transplantation with radiation-free conditioning in Fanconi anaemia: a retrospective analysis from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group [J]. *Br J Haematol*, 2022, 199(3):401-410.
- [19] 史晋宇, 邢琳, 刘世佳, 等. 范可尼贫血:从遗传疾病到癌症关联的 DNA 修复通路探索与治疗展望 [J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(1):67-72.
- [20] Lasaga M, Rio P, Vilas-Zornoza A, *et al*. Gene therapy restores the transcriptional program of hematopoietic stem cells in Fanconi anemia [J]. *Haematologica*, 2023, 108(10):2652-2663.
- [21] Yamashita, TNakahata T. Current knowledge on the pathophysiology of Fanconi anemia: from genes to phenotypes [J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(1):33-41.
- [22] Mosaad R, El-Kamah G, Eid M, *et al*. DNA phenotyping and mapping intragenic deletion mutations in Fanconi anemia: patterns and diagnostic inferences [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2024, 22(4):100435.
- [23] 徐雨婷, 张艾, 王稳, 等. 儿童  $\alpha\beta$  复合型地中海贫血合并再生障碍性贫血 1 例病例报告 [J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(6):463-466.
- [24] 车祺, 王琳, 刘素英, 等. 一个 Angelman 综合征家系的遗传学分析及单基因病胚胎植入前遗传学检测 [J]. 中国生育健康杂志, 2025, 36(1):44-50.

(责任编辑:马艳霞)