

·病例报告·

FANCA 基因新复合杂合突变致范可尼贫血一例

孙佳慧 黄晓军 张晓辉 王景枝 许兰平

北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床研究中心 100044

通信作者:许兰平,Email:lpXu_0415@sina.com

基金项目:国家重点研发计划(2017YFA0104500)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.015

Fanconi anemia caused by new compound heterozygous mutation of FANCA gene

Sun Jiahui, Huang Xiaojun, Zhang Xiaohui, Wang Jingzhi, Xu Lanping

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical

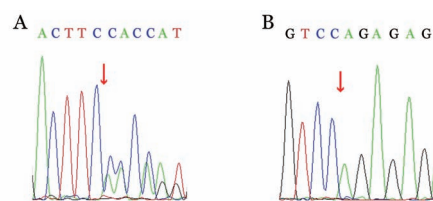
Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Xu Lanping, Email: lpXu_0415@sina.com

患儿,男,5岁,主因“发现血象异常5个月”于2019年7月31日入我科。患儿于2019年2月起无诱因出现口周苍白、食欲减退、发热、抽搐就诊,查血常规:WBC $5.78 \times 10^9/L$, ANC $0.37 \times 10^9/L$, HGB 57 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$; 丝裂霉素C(MMC)诱导外周血染色体断裂检测:外周血染色体断裂异常。予以对症支持治疗(1周输注1次血小板,20 d输注1次红细胞)。2019年6月患者于我院就诊。血常规:WBC $3.82 \times 10^9/L$, ANC $0.29 \times 10^9/L$, HGB 59 g/L, PLT $41 \times 10^9/L$ 。骨髓象:骨髓增生V级,粒系中幼粒以下可见,各期细胞比例偏低;红系增生减低;成熟淋巴细胞占78%;可见网状细胞,脂肪滴;全片见巨核细胞1个。染色体核型:46,XY[18]。骨髓活检:造血组织红系、粒系增生低下或少见;全片未见巨核细胞;淋巴细胞可见。腹部超声:左肾缺如。查体:右手拇指第一掌指关节缺如。家族史:姐姐诊断再生障碍性贫血(重型),父母体健。范可尼贫血(FA)基因检测:采集患者及其父母外周静脉血标本,行FANCA基因全外显子组及侧翼序列高通量测序(由北京迈基诺基因检测公司完成),检出FANCA基因2个新的杂合突变,均为移码突变,并经Sanger测序验证(图1)。先证者与其父携带c.2863delC杂合突变(NM_000135),p.H955Tfs*33;先证者与其母携带c.2731_2732insCT杂合突变(NM_000135),p.W911Sfs*10。根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)发布的变异解读指南,上述变异初步判定均为致病性变异。人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)未有上述位点的相关性报道。以结晶的FANCA蛋白的三维结构为模版,应用SWISS-MODEL软件预测单个氨基酸改变后FANCA蛋白的三维结构,与野生型FANCA蛋白的三维结构相比,突变型发生移码以后蛋白明显变短(图2)。诊断:FA。考虑新发现的FANCA基因c.2863delC(p.H955Tfs*33)及c.2731_2732insCT(p.W911Sfs*10)复合杂合突变为致病基因。

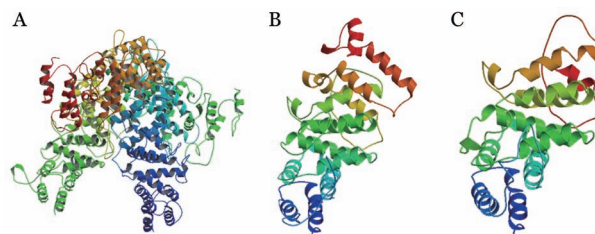
讨论:FA是一种罕见的遗传性疾病,临床表现多样,多以先天性躯体畸形、骨髓造血衰竭、易患肿瘤为主要特点,本

研究患儿幼时起病,右手拇指第一掌指关节缺如,左肾缺如,有先天的躯体畸形,符合FA的临床表现,对FA诊断有倾向性。对于无躯体畸形FA患者,临床上需与再生障碍性贫血、无先天遗传缺陷的骨髓增生异常综合征、原发急性髓系白血病等鉴别。目前已知22种FA致病基因,其中以FANCA基因最常见。对于中国人群,目前尚未有常见突变基因的相关报道,但FANCA基因大片段缺失、点突变或缺失组成的复合杂合突变在FA患者中较为常见。本研究中,患儿携带FANCA c.2863delC(p.H955Tfs*33)及c.2731_2732insCT(p.W911Sfs*10)复合杂合突变,分别位于第30及28号外显子,该突变既往均无报道,为新发突变,可能为今后FA的基因诊断提供新的证据。



A:c.2863delC突变;B:c.2731_2732insCT突变

图1 范可尼贫血患者FANCA基因突变情况(箭头所示为突变位点)



A:野生型;B:p.H955Tfs*33,蛋白明显变短;C:p.W911Sfs*10,蛋白明显变短

图2 范可尼贫血患者FANCA基因(NM_000135)野生型与突变型蛋白三维结构预测

(收稿日期:2020-07-28)

(本文编辑:刘爽)