

## کم خونی فانکونی

۲. تومورهای جامد - کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC) و سرطان های زنان، به ویژه فرج و واژن

### علائم بالینی

اکثر مبتلایان به کم خونی فانکونی قبل از ۷ سالگی تشخیص داده می شوند اما ۹٪ در بزرگسالی با نشانه های زیر تشخیص داده می شوند:

- کم خونی آپلاستیک
- سندرم میلودیسپلاستیک.
- AML.
- HNSCC.
- سرطان های زنان در زنان کمتر از ۵۰ سال
- بین عیوب مادرزادی قابل توجه و سن شروع کم خونی همبستگی وجود دارد.

### ناهنجاری های فیزیکی

- حدود ۷۵٪ دارای ناهنجاری های فیزیکی قابل تشخیص هستند.
- پوست ممکن است بالکه های قهوه مانند پریگمانته باشد.
- اغلب، وزن کم هنگام تولد و کوچک برای سن.
- صورت ممکن است مثلثی شکل باشد.
- انگشتان شست و رادیوس ها می توانند ناهنجاری های ساختاری (معمولاً آپلازی یا هیپوپلازی) را نشان دهند، مانند انگشتان دست و پا. در اینجا ناهنجاری های اسکلتی مرتبط مختلف هستند.
- میکروسفالی، میکروفتالمی و ناشنوایی رخ می دهد.
- ناهنجاری های قلبی و کلیوی مشاهده می شود.
- غدد جنسی در بیماران مسن تر تمایل به آتروفیک یا بدشکلی با طیف وسیعی از ناهنجاری های ادراری تناسلی دارند که باعث کاهش باروری می شود.

کم خونی فانکونی که سندرم نارسایی مغز استخوان ارثی نیز نام دارد اولین بار توسط فانکونی در سال ۱۹۲۷ توصیف شد. کم خونی فانکونی شایعترین بیماری از گروه سندرم های نسبتاً نادر نارسایی مغز استخوان ارثی (IBMFS) است و جدا از یک ژن (FANCB) به روش اتوزومی مغلوب به ارث رسیده که در کروموزوم X یافت می شود. این سندرم به دلیل اختلال در ثبات کروموزومی است و ۱۴ ژن مبتلا تا به امروز شناسایی شده است. کسانی که تحت تاثیر قرار می گیرند دارای یک هموزیگوت برای یک لوکوس یا هتروزیگوت برای دو جایگاه جداگانه هستند. اعتقاد بر این است که پروتئین ها بخشی جدایی ناپذیر از مکانیسم هایی هستند که با از بین بردن پیوندهای متقابل معیوب بین رشته ها، آسیب به DNA را ترمیم می کنند. این باعث می شود که پایه های رشته های DNA متضاد به صورت کووالانسی به هم متصل شوند و فرآیند های سلولی حیاتی مانند رونویسی و همانندسازی را مهار کنند. سلول های مشتق شده از بیماران مبتلا به کم خونی فانکونی نسبت به عوامل پیوند متقابل DNA از جمله میتومایسین C، پسورالین-UVA، سیس پلاتین و دئوکسی بوتان بسیار حساس هستند.

و این منجر به ایجاد پایه های رشته های DNA متضاد می شود که با پیوند کووالانسی به هم متصل شده و مانع از فرآیند های حیاتی سلولی مانند رونویسی و تکثیر می شود. سلول های حاصل از کم خونی فانکونی بیماران به شدت به عوامل پیوند دهنده DNA از جمله میتومایسین C، پسورالین-UVA، سیس پلاتین و دی اپوکسی بوتان حساس هستند. این وضعیت تمایل دارد باعث اختلالات زیر شود:

- ویژگی های بدشکلی مادرزادی.
- نارسایی مغز استخوان پان سیتوپنیک
- استعداد ابتلا به سرطان:
- ۱. لوسمی میلوئید حاد (AML).



### بیماری هماتولوژیک

معمولاً در دوران کودکی به صورت تمایل به خونریزی، کم خونی و حساسیت به عفونت ظاهر می شود. ممکن است در حدود ۱۰٪ به صورت لوسمی و در حدود ۵٪ به سندرم میلودیسیپلاستیک (بدون توجه به سن) ظاهر شود.

### تومورهای جامد

• بروز تجمعی تومورهای جامد در سنین ۵۰-۴۰ سالگی، ۲۵-۳۰ درصد است که با افزایش سن بیمار همچنان افزایش می یابد.

• آدنوم یا هیپاتوم کبدی عمدتاً بر کسانی تأثیر می گذارد که کم خونی تحت درمان با آندروژن داشته اند.

• تومورهای سر و گردن، مری و تناسلی زنان ممکن است رخ دهند.

• به نظر می رسد خطر سرطان های دهان با پیوند مغز استخوان افزایش می یابد.

• به نظر نمی رسد که افزایش کلی بروز سرطان در بستگان وجود داشته باشد، اما خطر ابتلا به سرطان سینه در مادر بزرگ های ناقل یافت می شود، بنابراین یک آلل هتروزیگوت ممکن است مستعدکننده ابتلا به سرطان سینه باشد.

### روش های بررسی و تشخیص

• CBC ممکن است ماکروسیتوز را با کم خونی خفیف تا پان سیتوپنی نشان دهد. ارائه اولیه ممکن است با ترومبوسیتوپنی یا لکوپنی ایزوله باشد.

• بیوپسی یا آسپیراسیون مغز استخوان به تدریج هیپوسولولی را با از دست دادن پیش سازهای میلوئید و اریتروئید و مگاکاریوسیت ها نشان می دهد که در نهایت به کم خونی آپلاستیک با مغز چرب تبدیل می شوند.

• تشخیص عمدتاً به تشخیص انحرافات کروموزومی (شکستگی، بازآرایی، شعاعی، تبادل) در سلول ها پس از کشت با یک عامل اتصال عرضی بین رشته ای DNA مانند دی اپوکسی بوتان (DEB) یا میتوماکسین C (MMC) بستگی دارد.

• آزمایش مستقیم برای ناهنجاری های ژنتیکی شناخته شده به دلیل تعداد زیادی ژن درگیر دشوار است، اما ممکن است گروه ژنی خاص را در بررسی های خانوادگی شناسایی کرد.

• اکوکاردیوگرافی یا سونوگرافی کبد و کلیه برای تشخیص سایر ناهنجاری ها استفاده می شود.

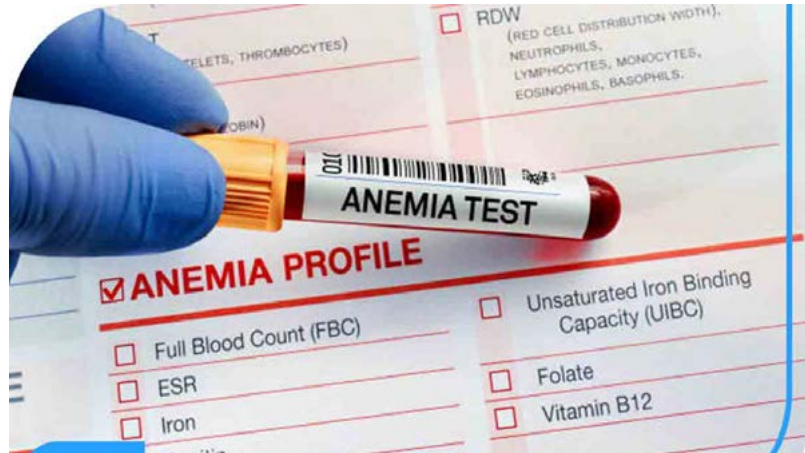
• از انجام بررسی های رادیوگرافی صرفاً به منظور نظارت (برخلاف بررسی علائم) به دلیل خطر تولید تومور باید خودداری شود.

### تشخیص های افتراقی

- کم خونی آپلاستیک اکتسابی
- سندرم شعاع غایب ترومبوسیتوپنی (TAR).
- ارتباط VATER: نقایص مهره ای (V)، آترزی مقعدی (A)، فیستول نای مری با (O) آترزی مری (TE) و دیسپلازی شعاعی یا کلیوی (R).
- کم خونی Blackfan-Diamond.
- سندرم شکستگی نایمگن (NBS) - سندرم بسیار نادر نقص ایمنی، میکروسفالی، اشعه یونیزان
- حساسیت و ناهنجاری خونساز با غلبه اسلاوی.
- پان سیتوپنی ایمنی.
- سندرم میلودیسیپلاستیک.

### کنترل و درمان

- باید به خانواده ها مشاوره ژنتیک و آزمایش سیتوژنتیک ارائه شود. خواهر و برادرهای ظاهر سالم باید از نظر هموزیگوسیتی کم خونی فانکونی آزمایش شوند.
- پتانسیل تنوع فنوتیپی در یک خانواده باید توضیح داده شود.
- ممکن است تحقیقات بیشتری برای یافتن ناهنجاری های مرتبط انجام شود.
- ممکن است از آندروژن ها برای تقویت خون سازی استفاده شود، اما عوارض زیادی از جمله تومورهای کبدی، ماسکولینیزاسیون نامناسب و همجوشی اپی فیزیال به همراه دارد.



### پیشگیری

- مشاوره ژنتیک برای خانواده‌های آسیب دیده برای قادر ساختن ناقلین یا ناقلین بالقوه برای انتخاب باروری.
- آزمایش ژنتیک مولکولی در صورتی امکان پذیر است که گونه ژنتیکی خاص خانواده شناسایی شده باشد. تجزیه و تحلیل DNA استخراج شده از سلول‌های جنینی که با آمینوسنتز به دست می‌آیند معمولاً می‌توانند تقریباً در هفته ۱۵ بارداری یا نمونه برداری تقریباً در هفته ۱۰-۱۲ بارداری از پرزهای کوریونی انجام شوند.
- اگر واریانت ژنتیکی شناخته نشده باشد، آزمایش سیتوژنتیک در حضور MMC/DEB برای ارزیابی افزایش شکست کروموزومی می‌تواند انجام شود.
- سونوگرافی برای ناهنجاری‌های جنینی غیر اختصاصی است و برای تشخیص کم خونی فانکونی حساس نیست اما ممکن است به عنوان یک مکمل (به عنوان مثال، شناسایی ناهنجاری‌های پرتو شعاعی) مورد استفاده قرار گیرد.

تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی امکان شناسایی جنین‌های در معرض خطر و تطبیق HLA با آسیب دیده را در خواهر و برادر فراهم کرده است.

### منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr Laurence Knott, Fanconi's Anaemia. Available from patient info doctor, Last updated: 7: 2019.

- عوامل محرک کلنی را می‌توان همراه با آندروژن‌ها یا در صورت عدم موفقیت به جای آنها استفاده کرد.
- از انتقال خون برای حفظ تعداد سلول‌های خون و درمان مشکلات علامتی استفاده می‌شود.
- پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی خونساز با استفاده از اهداکنندگان مرتبط (در صورت امکان) تنها درمان درمانی است اما خطر بالای تومورهای جامد باقی می‌ماند.
- از استفاده از فرآورده‌های خونی که فیلتر نشده یا تحت تابش و عوامل سمی بوده و در تومورزایی نقش دارند باید خودداری شود.

### عوارض

- بروز جمعی (تا ۴۸ سال):
- لوسمی - ۱۰٪.
- مرگ ناشی از نارسایی مغز استخوان - ۱۱٪.
- تومور جامد - ۲۹٪.
- پیوند مغز استخوان - ۴۳٪.
- از آنجایی که افراد با پیوند مغز استخوان بیشتر زنده می‌مانند، احتمالاً خطر ابتلا به تومور جامد افزایش می‌یابد زیرا از مرگ و میر ناشی از کم خونی آپلاستیک کاسته می‌شود.

### پیش‌آگهی

مطالعات میانگین سنی بقای متغیر را از ۱۴ تا ۲۵ سال گزارش می‌کنند. این احتمالاً به این دلیل است که بیماران مبتلا به کم خونی فانکونی فنوتیپ‌های بسیار متفاوتی دارند. به نظر می‌رسد که برخی از فنوتیپ‌ها پیش‌آگهی بسیار بهتری نسبت به سایرین دارند.