doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504056

病例报告

新生儿Diamond-Blackfan贫血1例

魏红玲[1]　韩彤妍[1]　朱小辉[2]　关硕[2]

（北京大学第三医院　1.儿科；2.医学遗传中心，北京　100191）

［摘要］患儿，男，足月儿，生后因肤色苍白30 min，呼吸困难10 min入院。体格检查示肤色苍白，眼距宽，耳位低，颈部可触及囊性包块，肝大，右拇指连接球状赘生物，右足第2足趾趾甲异位。入院后查血红蛋白44 g/L，骨髓增生减低，全外显子组测序显示患儿*RPS19*基因存在c.175T>C（p.Ser59Pro）杂合致病变异，该患儿明确诊断为Diamond-Blackfan贫血。随访至2岁2个月，血红蛋白及网织红细胞计数处于正常水平。该患儿起病早、贫血程度重，其症状丰富了临床疾病谱，为临床诊疗提供思路。

［中国当代儿科杂志，2025，27（10）：1276-1280］

［关键词］贫血；Diamond-Blackfan；*RPS19*基因；新生儿

Neonatal Diamond-Blackfan anemia: a case report

WEI Hong-Ling, HAN Tong-Yan, ZHU Xiao-Hui, GUAN Shuo. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Email: redbell1979@126.com)

Abstract: A male full-term neonate was admitted at 30 minutes of life with pallor and 10 minutes of respiratory distress. Physical examination revealed pallor, increased intercanthal distance, low-set ears, a palpable cystic mass in the neck, hepatomegaly, a pedunculated, globular appendage attached to the right thumb, and an ectopic toenail on the right second toe. Laboratory testing showed severe anemia with hemoglobin of 44 g/L. Bone marrow examination demonstrated hypoplasia. Whole-exome sequencing identified a heterozygous pathogenic variant in the *RPS19* gene, c.175T>C (p.Ser59Pro), establishing the diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. On follow-up to 2 years and 2 months of age, both hemoglobin and reticulocyte counts remained within normal ranges. This case illustrates early-onset severe anemia in a neonate with genetically confirmed Diamond-Blackfan anemia and expands the phenotypic spectrum, informing clinical recognition and management.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(10): 1276-1280]

Key words: Anemia; Diamond-Blackfan; *RPS19* gene; Neonate

患儿，男，生后因肤色苍白30 min，呼吸困难10 min入院。患儿为第4胎第1产，胎龄38^{+3}周，辅助生育，因宫内窘迫行剖宫产娩出，出生体重3 130 g。无胎膜早破，有宫内窘迫，无生后窒息，Apgar评分1 min、5 min、10 min均为9分（肤色-1分）。羊水、脐带、胎盘均未见异常。孕期超声提示永存左上腔静脉、右侧肾盂轻度扩张，可能存在胎儿水囊状淋巴管瘤。胎儿绒毛拷贝数变异检测未见异常，染色体核型培养未成功。孕妇否认其他妊娠合并症。父亲年龄32岁，身体健康，否认家族遗传学疾病，无贫血，左足第3、4足趾并趾，血型不详；母亲年龄30岁，身体健康，否认家族遗传性疾病，血型O型Rh阳性。

体格检查：体重3 130 g（P_{25}~P_{50}），身长46 cm（P_3~P_{10}），心率140次/min，呼吸34次/min，血压68/41 mmHg。肤色苍白，眼距宽，耳位低。颈部可触及广泛囊性区域，厚度约1.3 cm，轻度三凹征。心音有力，律齐，未闻及杂音。腹软，肝肋下平脐，质韧，脾肋下1 cm。毛细血管充盈时间2 s。右侧阴囊可触及包块，双侧睾丸未触及。右拇指连接球状赘生物，直径1 cm。右足第2足趾趾甲异位。见图1。

［收稿日期］2025-04-09；［接受日期］2025-09-08

［作者简介］魏红玲，女，硕士，副主任医师。Email：redbell1979@126.com。



图 1　本例 DBA 患儿的临床表型　A 为耳位偏低；B 为颈部囊性区域；C 为右拇指连接球状赘生物；D 为右足第 2 足趾趾甲异位。箭头所示为病变位置。

辅助检查：入院后监测血常规，结果详见表 1。入院时血红蛋白明显降低，网织红细胞计数为 1.84%（低于正常范围），血小板计数轻度降低。换血治疗后，血红蛋白上升，1 周后再次下降，经输注悬浮红细胞支持治疗后，血红蛋白升至正常。血小板计数升至正常后未再下降。

患儿血液细菌培养阴性；巨细胞病毒、风疹病毒、弓形虫、疱疹病毒抗体 IgM 及 IgG 均为阴性；微小病毒 B19 抗体阴性。血型 O 型 Rh 阳性，直接及间接抗人球蛋白试验阴性；血红蛋白电泳正常；红细胞渗透脆性正常；葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性正常；网织红细胞计数监测均低于正常。铁蛋白及血清铁均在正常范围内。骨髓细胞形态学提示骨髓增生减低，粒系占 35.5%，红系占 1.5%。患儿母亲甲胎蛋白结果正常。

患儿外周血染色体核型未见异常。全外显子组测序（北京大学第三医院医学遗传中心）示患儿 *RPS19* 基因编码区存在 c.175T>C（p.Ser59Pro）杂合错义突变，在正常人群数据库中未收录，生物信息学蛋白功能预测结果为有害。经家系分析，患儿父亲携带该位点杂合变异，患儿母亲、奶奶、爷爷该位点均无变异（图 2）。依据美国医学遗传学与基因组学学会指南[1]，结合患儿症状，该变异判定为致病性变异（PP3+PM2_Supporting+PS2）。

表 1　患儿第 1 次入院血常规结果

日龄 (d)	WBC 计数 ($\times 10^9$/L)	RBC 计数 ($\times 10^{12}$/L)	HB (g/L)	RET (%)	MCV (fL)	PLT 计数 ($\times 10^9$/L)
0	4.03	1.07	44	1.84	122.4	74
4	3.37	2.74	85	0.57	93.1	80
11	4.64	2.47	63	2.21	97.6	155
14	4.80	3.62	110	未测	89.5	187
24	5.25	3.49	100	未测	90.0	155

注：［WBC］白细胞，参考值：（15~20）$\times 10^9$/L；［RBC］红细胞，参考值：（5.2~6.4）$\times 10^{12}$/L；［HB］血红蛋白，参考值：180~190 g/L；［RET］网织红细胞计数，参考值：3%~6%；［MCV］平均红细胞体积，参考值：82~100 fL；［PLT］血小板，参考值：（100~300）$\times 10^9$/L。

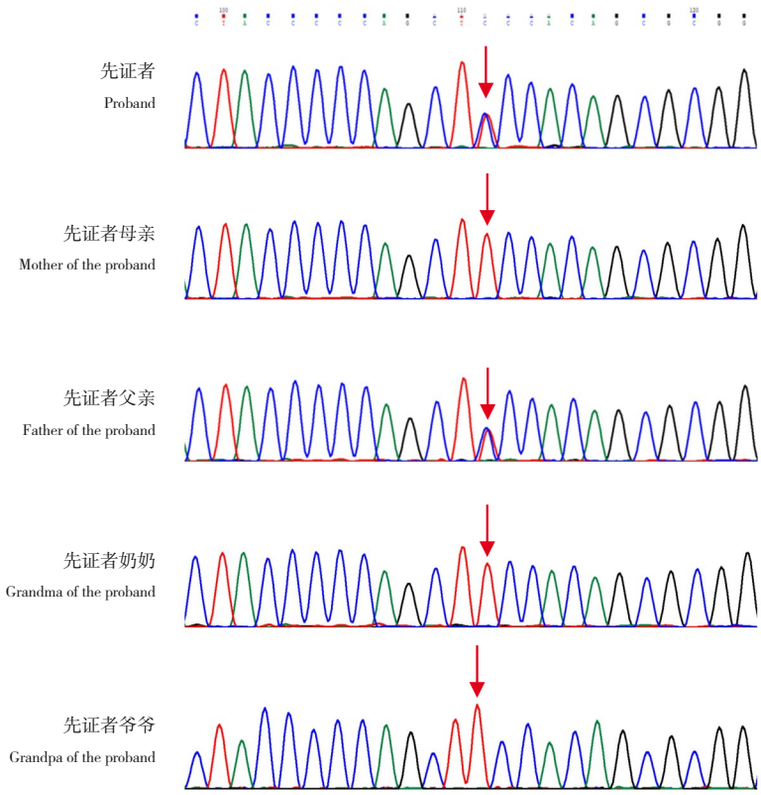


图2　患儿变异位点验证和家系分析结果　患儿*RPS19*基因存在c.175T>C（p.Ser59Pro）杂合错义突变，患儿父亲此位点有变异，患儿母亲、爷爷、奶奶该位点无变异。箭头所示为变异位点。

结合临床特点及辅助检查，除外胎母输血、细菌和病毒感染因素和溶血因素导致的贫血，该患儿明确诊断为Diamond-Blackfan贫血（Diamond-Blackfan anemia, DBA）。患儿虽为极重度贫血，但无心率增快、血压降低及毛细血管充盈时间延长等低血容量性休克表现，仅表现为右心功能差、肝大。鉴于患儿贫血为慢性贫血且无容量不足表现，故予以换血治疗，以纠正贫血并避免右心负荷增加。换血同时予以限制液体量，并应用多巴胺及多巴酚丁胺改善心功能。换血治疗后，血红蛋白最高升至104 g/L。生后约72 h，患儿右心功能逐渐好转。间隔9 d左右，患儿血红蛋白再次下降至63 g/L，予以输注少白悬浮红细胞支持治疗后出院。

出院后1年内，患儿定期复查血常规，间断输注悬浮红细胞治疗。1岁后口服醋酸泼尼松片治疗，依据血红蛋白和网织红细胞计数的结果调整激素剂量，维持口服量为2.5 mg/d及5 mg/d交替晨起顿服。2岁时复查血红蛋白113 g/L，网织红细胞计数为0.85%。患儿2岁2个月时，体重11 kg（<P_3），身长88 cm（<P_3），运动、认知及语言发育正常。

讨论：DBA又称为先天性纯红细胞再生障碍性贫血，是一种罕见的先天性骨髓衰竭综合征，据统计，欧洲及北美洲国家的DBA发病率为7/100万活产新生儿[2]。主要临床表现为贫血相关的肤色苍白，常伴有先天发育异常，以颅面部畸形最为常见[3]。另外，DBA患儿容易并发多种恶性肿瘤[4]。本文报道1例新生儿期起病的DBA病例，患儿在宫内即发生慢性贫血，出生后经积极治疗、完善检查，最终明确诊断。

大约90%的DBA患者在1岁内即被诊断，其中35%在1月龄内诊断[1]。DBA通常在婴儿期发病，临床表现具有以下几方面特点[5-6]：（1）在婴儿期或儿童早期发病的进行性贫血，贫血为正色素性（通常为大细胞性贫血），伴有网织红细胞计数减少；（2）骨髓造血细胞增生程度正常，但红系前体细胞明显减少或缺失；（3）头面部、颈部及上肢的先天畸形；（4）恶性肿瘤风险增加；（5）内分泌功能障碍风险增加。本例新生儿生后即表现为极重度贫血，并且伴有面部特征性改变，眼距宽、耳位低、拇指赘生物、颈部水囊状淋巴管瘤、足趾趾甲异位，需考虑先天性疾病导致贫血的可能性，尤其是DBA。

2008年第6届Daniella Maria Arturi国际年会制

定了DBA诊断标准[7]，当以下4项诊断标准全部满足时，诊断为经典DBA：（1）不到1岁即发生贫血；（2）大细胞性贫血，但无其他显著血细胞减少；（3）网织红细胞减少；（4）骨髓造血细胞增生程度正常，缺乏红系前体细胞。有DBA相关基因变异，但未满足经典DBA所有4项诊断标准时，可诊断为非经典DBA。本例患儿符合第1、3条，结合基因符合DBA相关基因变异，诊断为非经典DBA。

明确诊断后，我们对患儿进行了全面评估，心脏超声未见异常，头颅超声、腹部超声及泌尿系统超声未见异常。生长发育评估显示，本例患儿在未接受糖皮质激素治疗前已存在生长发育迟缓，体重、身长及头围均低于相应月龄的第3百分位数。研究表明，生长障碍或身材矮小见于30%以上的DBA患者，并且可能随着年龄增长而进展[8]。本例患儿可能存在生长激素分泌不足，在后续随访中需完善生长激素、胰岛素样生长因子及骨龄等相关检查。

以“Diamond-Blackfan anemia”“Neonate”为关键词检索PubMed数据库，以“先天性纯红细胞再生障碍性贫血”并包含“新生儿”为条件检索中国知网数据库，检索时间为建库至2025年5月9日，共检索到中文文献11篇，英文文献126篇，排除病史不详及重复病例文献后，共5篇文献累计25例新生儿即发病的DBA病例纳入分析[5, 9-12]（表2）。总结其临床特征发现：伴随畸形者共9例（36%）；18例（72%）新生儿期发病的DBA的致病基因为*RPS19*，目前已报道多个不同变异位点；18例（72%）对糖皮质激素治疗有效。DBA基因变异具有不完全外显性，导致临床表型谱较为广泛。本例患儿及其父亲均为*RPS19*基因错义突变，其父亲为新发变异，无贫血表现仅伴并趾，而患儿生后即表现为极重度贫血，二者临床表型差异显著。因此，对于生后即出现指/趾畸形且伴有严重贫血的新生儿，应及时询问家族史并完善基因检测，以尽早明确诊断。

表2　新生儿发病的DBA患儿的临床特征及基因表型

编号	性别	基因	位点	伴随畸形	激素治疗反应
1 (本例)	男	*RPS19*	c.175T>C	拇指赘生物、趾甲异位	有
2	男	*RPS19*	c.353A>G	拇指多指	有
3	女	*RPS19*	c.155G>A	无	有
4	男	*RPS19*	c.3G>A	无	有
5	男	*RPS19*	c.3G>T	无	有
6	男	*RPS19*	c.1A>T	无	有
7	男	*RPS19*	c.167G>A	无	有
8	女	*RPS19*	c.383_384del	拇指多指	有
9	女	*RPS19*	c.298_315del	无	有
10	男	*RPS19*	c.302G>A	多指、尿道下裂	有
11	男	*RPS19*	c.353A>G	无	有
12	男	*RPS19*	c.411+1G>C	多指	不详 (<1岁)
13	男	*RPS19*	c.411+1G>C	多指	不详
14	女	*RPS19*	c.140C>T	房间隔缺损	无
15	女	*RPS19*	c.185G>T	无	有
16	男	*RPS19*	c.34C>T	无	有
17	男	*RPS19*	c.340delG	无	无
18	男	*RPS19*	c.184C>T	无	有
19	男	*RPS26*	c.211G>C	无	有
20	男	*RPS26*	c.211G>C	无	有
21	男	*RPL11*	c.106insT	无	无
22	男	*RPL11*	c.396+2T>C	无	不详 (<1岁)
23	女	*RPL11*	c.66-67insC	多指	有
24	男	*RPL35a*	IVS3+1G>A	无	有
25	男	*RPL15*	c.313C>T	拇指缺如、肋骨异常、室间隔缺损	不详 (<1岁)

本例患儿婴儿期主要治疗为输血，以维持血红蛋白在80 g/L以上，同时注意预防铁过载。1岁以上儿童，糖皮质激素是治疗DBA的首选药物[11]，糖皮质激素起始剂量为泼尼松2 mg/（kg·d），同时需监测激素相关并发症。该患儿目前处于激素维持治疗阶段，血红蛋白维持在正常范围。造血干细胞移植目前是唯一可能治愈DBA的方法，尤其是对糖皮质激素治疗无效和/或不耐受的输血依赖型患者。基因治疗和基因编辑可能是DBA潜在的治疗方法[13-14]。

综上所述，新生儿DBA起病早，贫血程度重，伴有指/趾畸形。*RPS19*基因为常见突变位点，由于突变基因具有不完全外显性，临床表型谱广泛。临床医生需要早期识别，结合家族史，尽早明确诊断，给予对症治疗，对于明确携带DBA致病基因的家庭，提供全面的遗传咨询。

作者贡献声明：魏红玲负责文章设计和撰写；韩彤妍负责研究指导；朱小辉、关硕负责数据分析。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia [J]. Blood, 2020, 136(11): 1262-1273. PMID: 32702755. PMCID: PMC7483438. DOI: 10.1182/blood.2019000947.

[3] Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, et al. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 46(5): 558-564. PMID: 16317735. DOI: 10.1002/pbc.20642.

[4] Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Increased risk of colon cancer and osteogenic sarcoma in Diamond-Blackfan anemia[J]. Blood, 2018, 132(20): 2205-2208. PMID: 30266775. PMCID: PMC6238192. DOI: 10.1182/blood-2018-05-848937.

[5] Wan Y, Chen X, An W, et al. Clinical features, mutations and treatment of 104 patients of Diamond-Blackfan anemia in China: a single-center retrospective study[J]. Int J Hematol, 2016, 104 (4): 430-439. PMID: 27329125. DOI: 10.1007/s12185-016-2044-9.

[6] Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(2): 261-282. PMID: 19327583. PMCID: PMC2886591. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.004.

[7] Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference[J]. Br J Haematol, 2008, 142(6): 859-876. PMID: 18671700. PMCID: PMC2654478. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x.

[8] Wan Y, Gong X, Cheng S, et al. Short stature in patients with Diamond-Blackfan anemia: a cross-sectional study[J]. J Pediatr, 2022, 240: 177-185. PMID: 34543620. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.09.015.

[9] Cole S, Giri N, Alter BP, et al. Variable clinical features in a large family with Diamond Blackfan anemia caused by a pathogenic missense mutation in *RPS19*[J]. Front Genet, 2022, 13: 914141. PMID: 35923690. PMCID: PMC9340065. DOI: 10.3389/fgene.2022.914141.

[10] Dorn KM, Burns KD, Trout MAR, et al. Diamond-Blackfan anemia: a case report and review of the literature[J]. Neonatology, 2021, 118(4): 500-504. PMID: 34004602. DOI: 10.1159/000516030.

[11] 郑杰, 吴润晖, 苏雁, 等. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血基因型与表型及疗效的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(8): 576-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.08.005.

[12] Kossiva L, Markande A, Vagianou F, et al. Diamond-Blackfan anemia: 2 cases with a twist[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(4): e539-e542. PMID: 32118814. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001767.

[13] Aspesi A, Borsotti C, Follenzi A. Emerging therapeutic approaches for Diamond Blackfan anemia[J]. Curr Gene Ther, 2018, 18(6): 327-335. PMID: 30411682. PMCID: PMC6637096. DOI: 10.2174/1566523218666181109124538.

[14] Liu Y, Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia[J]. Leukemia, 2024, 38(1): 1-9. PMID: 37973818. PMCID: PMC10776401. DOI: 10.1038/s41375-023-02082-w.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）