

บทความพิเศษ

Understanding the Genetic Basis of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes

ชาญชัย ไตรวราริ และ ปิยะ รุจกิจยานนท์

กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Inherited marrow failure syndromes (IMFSs) เป็นกลุ่มโรคที่ไขกระดูกทำงานน้อยลงหรือผิดปกติตั้งแต่กำเนิดที่พบได้ค่อนข้างน้อย โดยมีความบกพร่องของระบบการสร้างของเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกร็ดเลือดต่ำ สำหรับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในกลุ่มโรค IMFSs นั้นเป็นได้ทั้งแบบ sporadic, autosomal recessive, autosomal dominant และ X-linked recessive โดยปัจจุบันได้ค้นพบว่ามียีนจำนวนมากที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคในกลุ่ม IMFSs เช่น Fanconi anemia, Diamond-Blackfan anemia, Schwachman-Diamond syndrome เป็นต้น โดยพบว่าได้มีการนำยีนเหล่านี้มาช่วยในการวินิจฉัยโรคดังกล่าวได้ตามตารางที่ 1 อย่างไรก็ตามก็ยังมีคนไข้อีกจำนวนไม่น้อยที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของยีนดังกล่าว รวมทั้งไม่มีลักษณะทางคลินิก และทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้อย่างชัดเจนกับโรคในกลุ่ม IMFSs¹ ซึ่งต้องรอการศึกษาต่อไป ในบทความนี้จะครอบคลุมถึงอาการทางคลินิกสาเหตุของการเกิดโรคในระดับยีนของโรคในกลุ่ม IMFSs

Fanconi anemia

อาการทางคลินิก

Fanconi anemia (FA) เป็นโรคในกลุ่ม IMFSs ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive (ยกเว้น FA subgroup B ซึ่งจะถ่ายทอดแบบ X-linked recessive) โดยมีความชุก (prevalence) 1-5 ต่อทารกแรกเกิด 1 ล้านคน และพบความชุกของพาหะอยู่ที่ 1 ใน 300² ลักษณะของโรค FA จะประกอบไปด้วย อาการไขกระดูกฝ่อ ความพิการแต่กำเนิด ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิด myelodysplastic syndrome (MDS) และ แนวโน้มที่เพิ่มขึ้นในการที่จะพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เฉียบพลันโดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด acute myeloid leukemia (AML)³

ความพิการแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยใน FA ได้แก่ ปัญญาอ่อน คีระเล็ก cafe-au-lait ที่ผิวหนัง และความผิดปกติที่รูปร่างใดอย่างใดก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 25-40 ไม่พบความผิดปกติดังกล่าว⁴ ในระยะแรกเกิด คนไข้ FA ส่วนใหญ่จะมีเม็ดเลือดปกติ ทั้งนี้ภาวะไขกระดูกฝ่อ จะเริ่มเกิดขึ้นในช่วงอายุ 5-10 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 7 ปี และร้อยละ 90 มีอาการก่อนอายุ 40 ปี⁵ ผู้ป่วย FA ยังพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด MDS และ AML ที่เพิ่มขึ้น โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิด MDS และ AML นั้นอยู่ที่ 14 ปี⁶ นอกจากนี้ผู้ป่วย FA ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิด (solid tumors) เพิ่มขึ้น อันได้แก่ squamous cell carcinoma ของศีรษะและคอ gynecologic squamous cell carcinoma มะเร็งของหลอดอาหาร ตับ สมอง ผิวหนัง และ ไต โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย FA ที่จะเกิด มะเร็งเหล่านี้ นั้นอยู่ที่ 26 ปี⁶

สำหรับการรักษาผู้ป่วย FA นั้น ปัจจุบันนี้การให้เลือด การใช้ยา androgen และ cytokines เช่น granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ได้ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วย FA ที่มีภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำมาก อย่างไรก็ตามก็มีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และต้องรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยที่อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย FA ที่ได้ไขกระดูกจากพี่น้อง (matched sibling donor) จะอยู่ที่มากกว่าร้อยละ 70 และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้ไขกระดูกจากผู้อื่น (matched unrelated donor) จะน้อยกว่าร้อยละ 40⁷ ทั้งนี้ การพยากรณ์โรคโดยรวมในผู้ป่วย FA นั้นไม่ค่อยดีนัก โดยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 20-30 ปี³

สาเหตุของการเกิดโรคในระดับพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

FA เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ recessive (เป็นได้ทั้ง autosomal และ X-linked recessive) ปัจจุบันนี้ FA

ได้รับต้นฉบับ 1 พฤษภาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 พฤษภาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.ชาญชัย ไตรวราริ หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 E-mail : ctrivaree@yahoo.com

ตารางที่ 1 สรุปอาการ แนวทางการวินิจฉัยและยีนที่เกี่ยวข้องใน Inherited marrow failure syndromes

Disease	Inheritance	Diagnostic test	Gene (approximate % of patients with defect)	Bone marrow failure	% of patients with hematological malignancies	Solid tumors
FA	Mostly autosomal recessive, Rare X-linked recessive	Chromosomal DEB/MMC breakage test	<i>FANCA-FANCM</i> (>99%)	> 90%	~30% by age 40	~30% by age 40
DC	X-linked, autosomal dominant, autosomal recessive, unknown	Telomere length (research)	<i>DKK1</i> (40%) <i>TERC</i> (5%) <i>TERT</i> (2%) Unknown (~50%)	80%	10%	~10%
SDS	Autosomal recessive	Trypsinogen, Isoamylase	<i>SBDS</i> (90%)	20%	30% by age 30	
DBA	Autosomal dominant	eADA	<i>RSP19</i> (25%)		1%	1%
SCN	Autosomal dominant		<i>ELA2</i> (60-80%)		40% of nonresponders to G-CSF after 10 years of therapy	
CAMT	Autosomal recessive	Amegakaryocytic marrow High serum thrombopoietin	<i>c-Mpl</i> (100%)	Can develop	AML/MDS	
TAR	Autosomal recessive	Amegakaryocytic marrow Normal thrombopoietin	Unknown	no	AML (4 cases reported)	

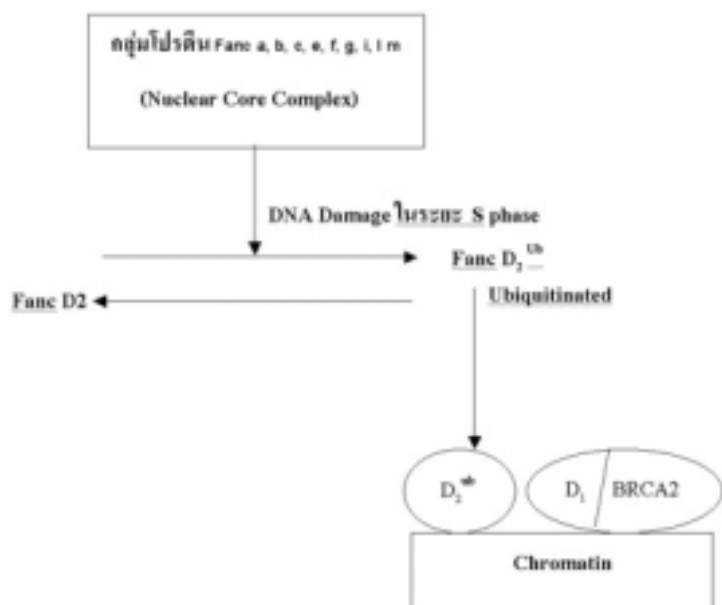
ตารางที่ 2 แสดงกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วย Fanconi Anemia

Complementation group	Gene	Chromosome locations	Exon number	Estimated incidence (%)
A	<i>FANCA</i>	16q24.3	43	65
B	<i>FANCB</i>	Xp22.31	10	Rare
C	<i>FANCC</i>	9q22.3	14	15
D1	<i>FANCD1/BRCA2</i>	13q12.3	27	Rare
D2	<i>FANCD2</i>	3p25.3	44	Rare
E	<i>FANCE</i>	6p21.3	10	5
F	<i>FANCF</i>	11p15	1	Rare
G	<i>FANCG/XRCC9</i>	9p13	14	10
I	<i>Not identified</i>	?	?	Rare
J	<i>FANCJ/BACH1/BRIP1</i>	17q22.3	20	Rare
L	<i>FANCL/PHF9/POG</i>	2p16.1	14	Rare
M	<i>FANCM/Hef</i>	14q21.3	22	Rare

ได้ถูกแบ่งย่อยออกเป็น 12 subgroups ตามยีนที่มีความเกี่ยวข้องดังในตารางที่ 2 โดยโปรตีนที่ถูกสร้างโดยยีนเหล่านี้ มีทั้งที่ไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด และมีทั้งที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซม DNA ของเซลล์ ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย FA ถูกจัดอยู่ใน subgroups A, C และ G โดยผู้ป่วยส่วนมากจะถูกจัดอยู่ใน subgroup A นอกจากนี้จะพบว่า genotype และ phenotype ในผู้ป่วย FA มีความสัมพันธ์กัน ดังเช่นผู้ป่วยใน subgroup C จะมีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำกว่าผู้ป่วยใน subgroup A⁵ และการกลายพันธุ์ตรงตำแหน่ง (IVS+4A → T) ในผู้ป่วย subgroup C จะมีความสัมพันธ์กับ ความพิการแต่กำเนิดหลายชนิดในกลุ่มคนยิว⁸ โดยในขณะที่การกลายพันธุ์ (mutation) เดียวกันนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับ ความพิการแต่กำเนิดในคนญี่ปุ่น⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย FA subgroup D1 (biallelic mutation ใน *BRCA2*) มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคมะเร็ง (solid tumors) อันได้แก่ medulloblastoma, Wilms' tumor และ AML ในเด็ก¹⁰

ความสัมพันธ์ระหว่าง FA และกลไกการซ่อมแซม DNA ของเซลล์ สามารถอธิบายได้จาก FA pathway ดังในรูปที่ 1 โดย FA โปรตีน 9 ตัว คือ Fanc a, b, c, e, f, g, i, l และ m ได้รวมตัวกัน เป็น nuclear core complex² โดย complex นี้ จะมีบทบาทในช่วง S phase ของ cell cycle โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีความจำเป็นสำหรับการย้าย

ตำแหน่งของ Fancd2 ไปยังตำแหน่งของนิวเคลียสที่มีการทำลายของ DNA เพื่อที่จะซ่อมแซม โดยจะไปรวมกับกับ FA โปรตีนอื่นๆ ได้แก่ Fancd1/Brca2 และ Fancj/Bach1/Brp1 และโปรตีน อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องได้แก่ Brca1, Rad51, Nbs1^{2,11,12} ด้วยเหตุนี้การหยุดการทำงานของ FA pathway อาจทำให้เกิด chromosomal instability ความเสี่ยงของการเกิดการกลายพันธุ์ และ ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่าง FA กับภาวะไขกระดูกฝ่อ ยังไม่เป็นที่แน่ชัด ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากการเกิด apoptosis ของ stem cells¹³

**รูปที่ 1** แสดงกลไกการซ่อมแซม DNA โดยโปรตีน Fanconi Anemia (FA)

การวินิจฉัยโรค FA ในปัจจุบัน ประกอบไปด้วย 4 ขั้นตอนดังนี้

1. **Induced chromosomal breakage test:** เป็นวิธีวินิจฉัยมาตรฐาน ของ FA โดยใช้ diepoxybutane (DEB)/ mitomycin C (MMC) ทำให้เกิด chromosomal breakage ของ lymphocytes ใน peripheral blood นอกจากนี้การตรวจ flow cytometry ของ FA lymphocytes ยังอาจจะพบว่ามี การสะสมของเซลล์ที่หยุดอยู่ที่ G2/M phases ของ cell cycle อย่างไรก็ดี ถ้า chromosomal breakage test ใน lymphocytes นั้นปกติ แต่ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยนั้นน่าสงสัยอย่างชัดเจนต่อ FA ควรนำ skin fibroblast ของผู้ป่วยมาใช้ในการวิเคราะห์ต่อไป เนื่องจากผู้ป่วยบางกรณีมี hematopoietic somatic mosaicism ซึ่งอาจจะทำให้เกิดผลตรวจปกติได้¹⁴

2. **การตรวจหา Fancd2 โดย Western blot analysis:** การขาดหายไปของ Fancd2 บ่งชี้ว่ามีความบกพร่องของโปรตีนตัวใดตัวหนึ่งใน nuclear core complex proteins (Fanc a, b, c, e, f, g, i, l หรือ m) ในขณะที่ถ้ายังพบ Fancd2 อยู่ เป็นการบ่งชี้ว่ามีการกลายพันธุ์ใน Fancd1 (Brca2) หรือ Fancj/Bach1/Brip1¹⁵

3. **Complementation group analysis:** สำหรับการตรวจนี้จะใช้ retroviral vectors ที่แสดงออก FA proteins ที่ละตัว เข้าไปใน peripheral blood FA lymphocytes เพื่อดูว่าโปรตีนชนิดใดสามารถแก้ไข cytogenetic instability ซึ่งถูกประเมินโดย chromosomal DEB/MMC breakage test หรือ flow cytometry เพื่อตรวจหา G2/M arrest²

4. **Mutation analysis:** หลังจาก complementation analysis เสร็จสิ้น ความผิดปกติของยีนก็จะถูกตรวจเพื่อหาตำแหน่งการกลายพันธุ์

Diamond-Blackfan anemia

อาการทางคลินิก

Diamond-Blackfan anemia (DBA) ได้ถูกรายงานไว้ในปี ค.ศ. 1938 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการซีดตั้งแต่วัยทารกแบบ normochromic หรือ macrocytic anemia ร่วมกับมีจำนวน reticulocyte ต่ำโดยพบว่ามีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงลดลงโดยเซลล์ชนิดนี้อยู่ในเกณฑ์ปกติและมีการเพิ่มขึ้นของระดับ erythrocyte adenosine deaminase (eADA) ในระยะขวบปีแรก (อายุเฉลี่ยของการวินิจฉัยอยู่ที่ 2 เดือน) โดยพบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย DBA พบมีความผิดปกติของร่างกายร่วมด้วยอันได้แก่ จมูกแบน คางเล็ก ลิ้นโต ตัวเตี้ย

เป็นต้น ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วย DBA ร้อยละ 15-20 ไม่มีความจำเป็นต้องรักษาแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามอีกร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเหล่านี้ยังมีความจำเป็นต้องรักษาโดยใช้ยา prednisone โดยพบว่าร้อยละ 40 ตอบสนองดีต่อ prednisone ในขนาด 1-2 มก./กก./วัน สำหรับในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา prednisone อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 4-6 มก./กก./วัน ทั้งนี้ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่จะต้องมีความจำเป็นในการให้เลือด ทั้งนี้ร้อยละ 1.9 ของผู้ป่วย DBA มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AML, MDS, Hodgkin lymphoma และ osteosarcoma¹⁶

สาเหตุของการเกิดโรคในระดับพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

อุบัติการณ์ของ DBA ประมาณ 5-10 รายต่อทารกแรกเกิดหนึ่งล้านคนในประเทศกลุ่มยุโรป สำหรับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะเป็นแบบ sporadic¹⁷ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 20 เป็นแบบ autosomal dominant, autosomal recessive หรือ X-linked recessive ตามลำดับ

ประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วย DBA พบว่ามี การกลายพันธุ์ ที่ยีน *RPS19* บนโครโมโซม 19q13.2 โดยสัมพันธ์กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และมีการรายงาน การกลายพันธุ์ของ *RPS19* มากกว่า 60 ชนิด ซึ่งประกอบด้วย missense, nonsense, frameshift, splice site defects, insertions และ deletions^{18,19} ทั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *RPS19* genotype และ phenotype

RPS19 ทำหน้าที่สร้าง ribosomal protein 19 (Rps19) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ 40S subunit ของ eukaryotic ribosome และ โปรตีนนี้จำกัอยู่ใน nucleolus ซึ่งมีความสำคัญกับการสร้าง ribosomal RNA (rRNA) และ ribosome ในปัจจุบันหน้าที่ของ Rps19 ในขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัดนัก อย่างไรก็ตามดูเหมือนว่า Rps19 จะมีความสำคัญต่อขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในช่วงแรก ดังจะเห็นได้จากระดับ ของ Rps19 ที่สูงมากในการสร้างเม็ดเลือดแดงช่วงแรก และมีแนวโน้มที่ลดลงในช่วงหลัง²⁰ ทั้งนี้ยังพบว่าเซลล์จากไขกระดูกหรือรกที่ทำให้มีการลดการสร้าง Rps19 โดยใช้ siRNA ในหลอดทดลอง²¹ พบการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง

ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ที่นำ gene therapy มาใช้ในการรักษา DBA โดยได้มีการทดลองใช้ retroviral vector ในการใส่ยีน *RPS19* เข้าไปใน CD34⁺ cell จากไขกระดูกของผู้ป่วย DBA ที่มี *RPS19* mutation จากการทดลองนี้พบว่า overexpression ของ *RPS19* ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเซลล์

เม็ดเลือดแดง²² โดยสิ่งที่พบนี้บ่งชี้ว่า gene therapy อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย DBA ที่มีการกลายพันธุ์ของ *RPS19*

Shwachman-Diamond syndrome

อาการทางคลินิก

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) เป็นโรคในกลุ่ม IMFSs ที่มีลักษณะของโรคประกอบไปด้วยความผิดปกติของไขกระดูก โดยผู้ป่วยมักจะมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมาก่อนและพบภาวะซีดและเกร็ดเลือดต่ำตามมาภายหลัง ร่วมกับความบกพร่องที่ตับอ่อน^{23,24} ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบมีการถ่ายอุจจาระเป็นน้ำมัน (steatorrhea) เนื่องจากการดูดซึมของไขมันผิดปกติจนทำให้เกิดภาวะเจริญเติบโตช้า นอกจากนี้ในผู้ป่วย SDS ยังตรวจพบมีความผิดปกติของกระดูกที่ตำแหน่งหัวกระดูก femur²⁵

การรักษาผู้ป่วย SDS ประกอบไปด้วยการรักษาแบบประคับประคองโดยการให้เอนไซม์ที่ตับอ่อน ร่วมกับวิตามินที่ละลายในไขมันร่วมกับการให้ G-CSF ในกรณีที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับวิธีการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นพบอัตราการรอดชีวิตเพียงประมาณร้อยละ 50 ดังนั้นจะพิจารณาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะไขกระดูกฝ่อแล้วเท่านั้น²⁶ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อติดตามการรักษาไปแล้วระยะจะพบมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML มากขึ้น²⁷

ความสัมพันธ์ระหว่างความบกพร่องของยีน และพยาธิสภาพของกระดูกฝ่อใน SDS ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน การตรวจเซลล์ไขกระดูกของผู้ป่วย SDS ไม่พบว่ามีภาวะ chromosomal instability อย่างเช่นในผู้ป่วย FA แต่การศึกษาต่อมาพบว่า เมื่อทำการเพาะ CD 34⁺ cell ปลูกบน stroma จากผู้ป่วย SDS จะพบว่าการลดลงของเซลล์ เมื่อเปรียบเทียบกับเพาะ CD 34⁺ cell บน stroma ของคนปกติ²⁸ จากการทดลองนี้อาจจะบ่งชี้ว่าความผิดปกติใน SDS นั้นอาจจะอยู่ที่ stroma ต่อมาได้มีการพบว่าการเพิ่มขึ้นของ Fas expression ใน CD34⁺ stem cells ทำให้เกิด apoptosis ในผู้ป่วย SDS เมื่อเปรียบเทียบกับใน stem cells ที่ปกติ²⁹ โดยจากการศึกษานี้อาจจะบ่งชี้ว่า CD34⁺ cells ในผู้ป่วย SDS เกิด apoptosis ผ่านทาง Fas pathway นอกจากนี้จากการศึกษาล่าสุดได้พบว่าความยาวเฉลี่ย telomere ของ SDS mononuclear cells มีขนาดสั้นกว่า mononuclear cells ปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ apoptosis และการที่จะพัฒนาไปเป็นมะเร็ง

หลายชนิด³⁰ อย่างไรก็ตาม telomeres ขนาดสั้นสามารถที่จะพบได้ในโรคอื่นในกลุ่ม IMFSs ได้เช่นกัน ได้แก่ FA, dyskeratosis congenita (DC) เป็นต้น

สาเหตุของการเกิดโรคในระดับพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมใน SDS เป็นแบบ autosomal recessive²⁵ ในปี 2003 Boockook และคณะ ได้ค้นพบว่ายีน *SBDS* มีความสัมพันธ์กับ SDS โดยยีน *SBDS* นั้นอยู่บน chromosome 7q11 ประกอบไปด้วย 5 exons และ 250 amino acids โดยประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย SDS พบว่ามี การกลายพันธุ์ ของยีน *SBDS*³¹ และร้อยละ 90 ของการกลายพันธุ์พบบน exon ที่ 2 โดยส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์เปลี่ยนไปเป็น pseudogene (*SBDSP*) โดยอาจจะเป็น missense, non-sense, frameshift, splice site defects, insertions และ deletions³² นี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *SBDS* genotype และ phenotype ในปัจจุบันนี้หน้าที่ของยีน *SBDS* นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าโปรตีน Sbdps อาจมีความสัมพันธ์กับขบวนการสร้าง RNA³³

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

อาการทางคลินิก

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) เป็นโรคที่พบได้น้อยมากโดยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมทั้งแบบ autosomal recessive และถ่ายทอดแบบ x-linked recessive โดยเฉพาะแบบ x-linked recessive อาการอาจจะไม่รุนแรง ซึ่งจะแยกได้ยากกับ Wiskott-Aldrich syndrome ทั้งนี้ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาด้วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวโดยพบในระยะแรกคลอด และจะกลายเป็นโรคไขกระดูกฝ่อภายในระยะเวลา 3-5 ปี³⁴

โดยการตรวจทางไขกระดูกจะพบเซลล์ตัวอ่อนของเกล็ดเลือด (megakaryocyte) ลดลงอย่างเดียวโดยเซลล์ชนิดอื่นในเกณฑ์ปกติ การปลูกถ่ายไขกระดูกยังคงเป็นวิธีการรักษาชนิดเดียวที่ทำให้หายขาด³⁵ อย่างไรก็ตามในช่วงที่รอการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นอาจให้เกล็ดเลือดประคับประคอง และมีรายงานการใช้ยาในกลุ่ม steroid และ cytokine เช่น IL-3, IL-11 พบว่าได้ผลเช่นกัน³⁶

สาเหตุของการเกิดโรคในระดับพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมใน CAMT เป็นแบบ autosomal recessive โดยพบว่ามี การกลายพันธุ์ ของ ยีน α

mpl ซึ่งเป็น receptor ของ thrombopoietin (TPO receptor)³⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย CAMT มีความสัมพันธ์ระหว่าง genotype และ phenotype โดยผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ frame-shift หรือ nonsense จะมีการเกิดไขกระดูกฝ่ออย่างรวดเร็วมากกว่าผู้ป่วยที่มี heterozygous หรือ homozygous missense mutations ทั้งนี้อาจจะสัมพันธ์กับการที่ยังมีโปรตีน c-mpl ที่ยังทำงานอยู่ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามี การกลายพันธุ์ ของ *c-mpl* แต่มีลักษณะเข้าได้กับ CAMT นั้น เราควรจะคิดถึงโรคอื่นๆ ในกลุ่ม IMFSs ไว้ด้วยเช่นกัน เช่น Fanconi anemia, thrombocytopenia and absent radii (TAR) และ dyskeratosis congenita (DC)

กลไกการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากการกลายพันธุ์ของยีน *c-mpl* เป็นที่เข้าใจกันอย่างชัดเจน กล่าวคือเกิด TPO receptor ลดลงหรือเสียหายที่ ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ TPO โดยที่การเพิ่มขึ้นของระดับ TPO นี้ไม่สามารถกระตุ้น TPO receptor ได้ ทำให้เกิดภาวะ เกร็ดเลือดต่ำ เนื่องจาก TPO มีความสำคัญต่อการเพิ่มจำนวนของตัวอ่อนเกร็ดเลือดในไขกระดูก (megakaryocyte) อย่างไรก็ดีตามสาเหตุของไขกระดูกฝ่อ ใน CAMT ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันอย่างแน่ชัด โดยในปัจจุบันนี้ได้เชื่อกันว่า TPO และ c-mpl มีความจำเป็นต่อ stem cell ในไขกระดูก³⁸ ดังที่เห็นได้จากการทดลองในหนูทดลอง โดยพบว่า หนูทดลองที่ไม่มี c-mpl จะมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำร่วมกับการไม่มีตัวอ่อนเกร็ดเลือด และระดับ TPO ที่สูงขึ้นซึ่งคล้ายกับที่พบได้ในผู้ป่วย CAMT³⁹ ทั้งนี้จากการที่ CAMT มีความสัมพันธ์อย่างเฉพาะเจาะจงกับยีนที่กล่าวมาข้างต้นดังนั้นในอนาคต gene therapy อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา CAMT

Dyskeratosis congenita

อาการทางคลินิก

Dyskeratosis congenita (DC) เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์เป็นแบบ X-linked recessive โดยจากการตรวจร่างกายจะพบลักษณะของ reticulated hyperpigmentation โดยเฉพาะบริเวณที่หน้า ไหล่ และคอ ร่วมกับพบ leukoplakia ของเยื่อหู และ dystrophic nails⁴⁰ รวมทั้งความผิดปกติอย่างอื่น เช่น ตัวเตี้ย ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ การพัฒนาการช้า เป็นต้น⁴¹

ทั้งนี้ความผิดปกติของระบบเลือดจะเริ่มพบได้ใน 10 ปีแรก โดยอาจจะพบเป็นลักษณะชนิดของเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างเดียวหรืออาจมีซีดและเกล็ดเลือดต่ำตามมาด้วยภายหลังก็ได้ทั้งนี้ภาวะไขกระดูกฝ่อเป็นสาเหตุการตายถึงร้อยละ 71 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้นอก

จากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีโอกาสเสี่ยงต่อการกลายเป็น MDS และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด AML ในช่วงอายุ 30-40 ปี ถึงร้อยละ 10⁴¹

ทั้งนี้การปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย DC นั้นยังไม่ประสบความสำเร็จมากนักเนื่องจากผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่เส้นเลือดในปอด (pulmonary hypertension) เป็นหลัก⁴²

สาเหตุของการเกิดโรคในระดับพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

DC เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่ม chromosomal instability disorder เช่นเดียวกับ Fanconi anemia โดยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ 3 แบบอันได้แก่ X-linked recessive, autosomal recessive และ autosomal dominant⁴⁰ โดยแบบ X-linked recessive พบได้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย DC และทำให้เกิดความผิดปกติที่รุนแรงที่สุด ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยรองลงมาคือ autosomal recessive และ autosomal dominant ตามลำดับ

ยีนที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ DC คือ *DKC1* และ *TERC* ซึ่งมีความสำคัญต่อ telomere ซึ่งเป็นส่วนปลายสุดของ chromosome สำหรับหน้าที่ของ telomere คือการทำให้ chromosome คงตัวเพื่อป้องกันการสั้นลงของ chromosome ในระหว่าง DNA replication, ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างปลาย chromosome ปกติ กับ DNA ที่ขาดจากการถูกทำลาย และยังทำหน้าที่ยับยั้งไม่ให้ปลาย chromosome มาเชื่อมต่อกัน ทั้งนี้ telomere จะถูกควบคุมโดยเอนไซม์ telomerase ซึ่งเอนไซม์นี้ประกอบไปด้วยส่วนที่เป็น RNA (*TERC*) จับรวมกับโปรตีน reverse transcriptase (*TERT*) และโปรตีนอื่นๆ อันได้แก่ dyskerin, Gar1, Nhp2 และ Nop10

ยีน *DKC1* อยู่บน chromosome Xq28 และสร้างโปรตีน dyskerin ซึ่งจะมีความสัมพันธ์กับขบวนการสร้าง RNA และ telomere elongation โดยจับกับ *TERC*⁴³ ทั้งนี้ การกลายพันธุ์ของยีน *DKC1* พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive⁴⁴ โดยการกลายพันธุ์ที่พบส่วนใหญ่เป็น missense mutations นอกจากนี้การกลายพันธุ์ในยีน *DKC1* ยังพบได้ใน Hoyerall-Hreidarsson (HH) syndrome โดย HH syndrome นั้นมีลักษณะของโรคประกอบไปด้วย aplastic anemia, cerebellar hypoplasia, prenatal growth retardation และ immunodeficiency ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันจึงเชื่อว่า HH syndrome อาจจะเป็น variant ที่รุนแรงของ X-linked DC⁴⁵ สำหรับยีน *TERC* นั้นจะอยู่บน chromosome 3q21-28 และสร้างส่วน RNA ของ telomerase ซึ่งมีความ

สัมพันธ์กับ telomere maintenance โดย การกลายพันธุ์ ของ ยีน *TERC* จะพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant⁴⁶ ในปัจจุบันยังไม่พบยีนที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วย DC ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

Telomerase เป็น เอนไซม์ที่พบได้มากในเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น hematopoietic cells, germ cells และ tissue stem cells ดังนั้นจะเห็นได้ว่าลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วย DC จะมีความสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อที่มีเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว โดยการกลายพันธุ์ ใน *DKC1* และ *TERC* จะทำให้ระดับของเอนไซม์ telomerase ต่ำลง หรือหายไป ซึ่งจะส่งผลให้ telomere มีขนาดสั้นลงเรื่อยๆ ตามการแบ่งตัวของเซลล์แต่ละครั้ง และเมื่อ telomere สั้นมากๆ จะส่งผลให้เซลล์แบ่งตัวลดลง หรือหยุดแบ่งตัวเพื่อป้องกัน chromosomal rearrangements

Severe congenital neutropenia

อาการทางคลินิก

Severe congenital neutropenia (SCN) หรือที่เรียกกันว่า Kostmann's syndrome พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 มีเม็ดเลือดขาวต่ำมาตั้งแต่ในช่วง 2-3 เดือนแรกหลังคลอด ผู้ป่วยมาด้วยการติดเชื้ออย่างรุนแรงโดยไม่พบความผิดปกติอย่างอื่นร่วมด้วย นอกจากค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำกว่า 200/uL โดยบางรายอาจพบมี eosinophil และ monocyte สูงขึ้น การตรวจไขกระดูกจะพบมีการหยุดพัฒนาของเซลล์อยู่ที่ระดับ myelocyte และ promyelocyte⁴⁸

ส่วนมากผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่รุนแรงดังนั้นการรักษาประคับประคองโดยใช้ G-CSF ทำให้ผู้ป่วยจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เพิ่มขึ้นได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสพัฒนาไปเป็น MDS หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ได้ถึงร้อยละ 10⁴⁹

สาเหตุของการเกิดโรคในพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

ปัจจุบันนี้พบว่าการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในผู้ป่วย SCN ส่วนใหญ่เป็นแบบ sporadic หรือ autosomal dominant โดยส่วนน้อยจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

ยีนที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ SCN คือ *ELA2* โดย ยีน *ELA2* อยู่บน chromosome 19q13.3 และ encode neutrophil elastase (Ela2) โดย Ela2 เป็น glycoprotein ที่ถูกสร้างขึ้นใน

ระยะ promyelocyte-myelocyte โดยถูกเก็บไว้ใน azurophilic cytoplasmic granules และถูกปล่อยออกมาเมื่อมีการติดเชื้อ ทั้งนี้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย SCN จะมีการกลายพันธุ์ของ ยีน *ELA2* โดยการกลายพันธุ์ที่พบส่วนใหญ่ได้แก่ missense, nonsense หรือ splice site defects โดยที่ heterozygous *ELA2* mutations นี้สามารถพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบ sporadic และแบบ autosomal dominant แต่ไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive จากการทดลองใช้ retroviral vectors ในการ transfer *ELA2/NE* ที่มี mutation ชนิด G185R (กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 185 จาก glycine เปลี่ยนเป็น arginine) เข้าไปใน promyelocytes นั้น พบว่าเซลล์ ที่แสดงออก Ela2 G185R มีภาวะ apoptosis⁵⁰ ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันจึงเชื่อกันว่ากลไกความผิดปกติของระบบเม็ดเลือดขาวเกิดจากการมีโปรตีน Ela2 ที่ผิดปกติใน promyelocytes ทำให้เกิด apoptosis ของ neutrophil precursors นอกจากนี้ในผู้ป่วย SCN บางคนจะพบว่าการกลายพันธุ์ของ G-CSF receptor ที่เกิดขึ้นมาภายหลัง (ไม่ได้เป็นแต่กำเนิด) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไปเป็น MDS/AML แต่ไม่สัมพันธ์กับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ⁵¹

Thrombocytopenia and absent radii

อาการทางคลินิก

Thrombocytopenia and absent radii (TAR) เป็นโรคในกลุ่ม IMFSs ที่ประกอบไปด้วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และ radial aplasia 2 ข้างในความรุนแรงต่างๆ กัน⁴ โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำถูกพบได้ในระยะแรกคลอด ร่วมกับระดับ TPO ที่สูงขึ้นในกระแสเลือด และ มีการลดจำนวนลงของ megakaryocytes ในไขกระดูก ในผู้ป่วย TAR ส่วนใหญ่พบว่าระดับของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นในช่วงหลังขวบปีแรก และเช่นเดียวกับโรคในกลุ่มโรค IMFSs อื่นๆ ผู้ป่วย TAR มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ALL และ AML⁵²

สาเหตุของการเกิดโรคในพันธุกรรม (Genetic & Molecular pathogenesis)

ส่วนใหญ่มักมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive อย่างไรก็ตามมีกลุ่มผู้ป่วยบางส่วนที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงยีนที่มีความสัมพันธ์กับ TAR

สรุป

Inherited marrow failure syndromes (IMFSs) เป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมในเด็ก ที่พบได้น้อยในปัจจุบัน แต่อาจจะได้รับการวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้นต่อไปในอนาคตเนื่องจากการพัฒนาการทางการวินิจฉัยที่มีความทันสมัย และยังมีความก้าวหน้ามากทั้งในแง่ของการค้นพบยีนที่เกี่ยวข้อง กลไกการเกิดโรค การป้องกันการเกิดมะเร็ง และตลอดจนการรักษาในอนาคตซึ่งรวมถึงการปลูกถ่ายไขกระดูก และ gene therapy ทั้งนี้ทั้งนั้นความร่วมมือกันเป็นทีม (Multidisciplinary) ซึ่งประกอบไปด้วยแผนกกุมารโลหิตวิทยา พันธุกรรม ตลอดจนนักวิทยาศาสตร์ผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุกรรม คงจะเป็นสิ่งที่จำเป็นที่สุดเพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้สูงขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Steele JM, Sung L, Klaassen R, et al. Disease progression in recently diagnosed patients with inherited marrow failure syndromes: a Canadian Inherited Marrow Failure Registry (CIMFR) report. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:918-25.
2. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006;107:4223-33.
3. Alter BP. Bone marrow failure syndromes in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:973-88.
4. Alter BP. Inherited marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oskin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2003:280-365.
5. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249-56.
6. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97:425-40.
7. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000;95:422-9.
8. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A → T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood* 1995;86:4034-8.
9. Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, et al. The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 2000;95:1493-8.
10. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, et al. Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 2004;103:2554-9.
11. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer* 2003;3:23-34.
12. Venkitaraman AR. Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemia proteins. *Nat Rev Cancer* 2004;4:266-76.
13. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. *Semin Hematol* 2006; 43:147-56.
14. Gregory JJ Jr, Wagner JE, Verlander PC, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2532-7.
15. Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002;100:4649-54.
16. Lipton JM. Diamond blackfan anemia: New paradigms for a "not so pure" inherited red cell aplasia. *Semin Hematol* 2006; 43:167-77.
17. Halperin DS, Freedman MH. Diamond-blackfan anemia: etiology, pathophysiology, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:380-94.
18. Matsson H, Klar J, Draptchinskaia N, et al. Truncating ribosomal protein S19 mutations and variable clinical expression in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Genet* 1999; 105:496-500.
19. Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* 1999;94: 4294-306.
20. Da Costa L, Narla G, Willig TN, et al. Ribosomal protein S19 expression during erythroid differentiation. *Blood* 2003;101: 318-24.
21. Flygare J, Kiefer T, Miyake K, et al. Deficiency of ribosomal protein S19 in CD34+ cells generated by siRNA blocks erythroid development and mimics defects seen in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2005;105:4627-34.
22. Hamaguchi I, Ooka A, Brun A, et al. Gene transfer improves erythroid development in ribosomal protein S19-deficient Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2002;100:2724-31.
23. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964;65:645-63.
24. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr* 1964;53:282-93.
25. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999;135:81-8.
26. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002;118:701-13.

27. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996;94:279-84.
28. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* 1999;94:3048-54.
29. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood* 2001;97:3011-6.
30. Thornley I, Dror Y, Sung L, et al. Abnormal telomere shortening in leucocytes of children with Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002;117:189-92.
31. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33:97-101.
32. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004;104:3588-90.
33. Savchenko A, Krogan N, Cort JR, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein family is involved in RNA metabolism. *J Biol Chem* 2005;280:19213-20.
34. Kaushansky K. CAMT: new findings and new questions. *Blood* 2001;97:1-2.
35. Lackner A, Basu O, Bierings M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2000; 109: 773-5.
36. Gillio AP, Gabrilove JL. Cytokine treatment of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood* 1993;81:1669-74.
37. Ihara K, Ishii E, Eguchi M, et al. Identification of mutations in the *c-mpl* gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3132-6.
38. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al. *c-mpl* mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001;97:139-46.
39. Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, et al. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor *c-Mpl*. *Blood* 1996;87:2162-70.
40. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000;110:768-79.
41. Knight S, Vulliamy T, Coppstone A, et al. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998;103:990-6.
42. Lau YL, Ha SY, Chan CF, et al. Bone marrow transplant for dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 1999;105:571.
43. Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999;402:551-5.
44. Connor JM, Gatherer D, Gray FC, et al. Assignment of the gene for dyskeratosis congenita to Xq28. *Hum Genet* 1986;72:348-51.
45. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, *DKC1*. *Br J Haematol* 1999;107:335-9.
46. Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 2001;413:432-5.
47. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956;45:1-78.
48. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82-8.
49. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72:82-93.
50. Massullo P, Druhan LJ, Bunnell BA, et al. Aberrant subcellular targeting of the G185R neutrophil elastase mutant associated with severe congenital neutropenia induces premature apoptosis of differentiating promyelocytes. *Blood* 2005;105:3397-404.
51. Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 1995;333:487-93.
52. Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Semin Hematol* 2006;43:196-203.

