

# SAMD9/9L 突变致儿童全血细胞减少性疾病 5 例报告及文献复习

尚倩雯 薛莲 张乐萍 陆爱东

北京大学人民医院儿科, 北京 100044

通信作者: 陆爱东, Email: luaidong@pku.edu.cn

基金项目: 2018 年度北京市临床重点专科项目-儿科(2199000726)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.04.014

## Pancytopenia in children caused by SAMD9/9L mutation: 5 cases report and literature review

Shang Qianwen, Xue Lian, Zhang Leping, Lu Aidong

Pediatrics Department Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Lu Aidong, Email: luaidong@pku.edu.cn

SAMD9 与其旁系同源基因 SAMD9L 并排位于染色体 7q21 上, 功能上有 58% 的相似性<sup>[1]</sup>, 均表达 IFN 和 TNF- $\alpha$ , 具有生长抑制因子的功效<sup>[2]</sup>。SAMD9/9L 突变与血细胞减少、骨髓衰竭、骨髓增生异常综合征(MDS)及免疫缺陷相关<sup>[3-4]</sup>, 遗传学检查上可表现伴或不伴有 7 号染色体单体或 7 染色体部分单体缺失(长臂缺失)(-7/7q-)的 SAMD9/9L 的错义突变或截断突变。SAMD9/9L 在全血细胞减少中突变发生率为 18.6%<sup>[5]</sup>, 在 MDS 中突变发生率为 8%~17%<sup>[6-7]</sup>。SAMD9/9L 突变可通过等位基因丢失、回复突变或单亲二倍体(UPD)复制等对骨髓造血功能进行修正<sup>[8-9]</sup>。SAMD9/9L 突变所致疾病临床表现异质性强, 目前治疗标准不统一, 欧洲儿童骨髓异常增生综合征工作组(EWOG-MDS)建议, 没有严重血细胞缺乏和不依赖输血的 SAMD9/9L 突变患者, 可采用观察及等待策略; 进展为髓系恶性肿瘤者及时行造血干细胞移植(HSCT)结果令人满意<sup>[10]</sup>。本研究中, 我们对我院儿科 SAMD9/9L 突变致儿童全血细胞减少 5 例患者的临床表现、实验室检查、治疗及转归进行描述。

### 病例与方法

1. 病例资料: 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 1 月我院儿科以血细胞减少起病且 SAMD9/9L 突变的患儿资料。全血细胞减少定义为中性粒细胞绝对计数(ANC) < 1.50×10<sup>9</sup>/L、PLT < 100×10<sup>9</sup>/L 且 HGB < 同龄儿的 2 个标准差。本研究获得我院伦理委员会批准(批件号: 2023PHB084-001), 患儿的检查及治疗均已取得家长的知情同意。

2. 实验室检查: 抽取患者外周血送检全血细胞计数; 患儿父母及患儿外周血或骨髓液送检全外显子基因检测及家系验证; 骨髓穿刺送检骨髓涂片、免疫分型、分子学诊断及染色体 G 显带法或 FISH 检测, 同时送检骨髓活检进行病理学诊断。

3. 疗效评估: (1) 急性白血病: 完全缓解(CR)定义为骨髓原始幼稚淋巴细胞 < 5%, ANC > 1.50×10<sup>9</sup>/L 且 PLT > 100×10<sup>9</sup>/L, 外周血无原始幼稚淋巴细胞且无髓外白血病证据; 复发定义为获得 CR 后再次出现骨髓原始幼稚淋巴细胞 > 5%, 或出现髓外白血病。(2) 再生障碍性贫血(AA): 疗效判定参照儿童获得性 AA 诊疗建议<sup>[11]</sup>。CR: 脱离血制品输注条件下, HGB > 110 g/L、ANC > 1.50×10<sup>9</sup>/L 且 PLT > 100×10<sup>9</sup>/L; 部分缓解(PR): 脱离血制品输注, HGB > 80 g/L、ANC > 0.50×10<sup>9</sup>/L 且 PLT > 20×10<sup>9</sup>/L; 无缓解(NR): 未达到 PR、CR 标准。(3) MDS: 根据 MDS 国际工作组(IWG)疗效标准<sup>[12]</sup>, 评估 MDS 的自然病程、细胞遗传学反应、血液学改善和生存质量改善。

4. 随访: 对患儿定期门诊及电话随访, 每 3 个月随访 1 次, 随访内容包括疗效、有无复发、疾病转归、死亡情况、死亡原因等。随访截止时间为 2022 年 4 月 13 日。

### 结 果

1. 一般资料及临床表现: 5 例 SAMD9/9L 突变患者中男 2 例、女 3 例, 中位年龄 2 岁(1 岁 2 个月~10 岁), 起病至确诊时间 5 d~2 年, 中位随访 11(3~37)个月。疾病类型: MDS 2 例, AA 1 例, 先天性骨髓衰竭(IBMf)1 例, 急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)1 例。反复感染(3 例)是最常见伴随症状, 部分患者存在生长发育异常(2 例)及神经系统症状(2 例), 所有患者均无外生殖器异常(表 1)。

2. 实验室检查: 所有病例骨髓涂片可见巨核系减少, 3 例未见原始细胞, 骨髓增生活跃, 但可见增生不良表型, 2 例可见原始细胞, 分别占 9%、94%。免疫分型均未见阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆。免疫球蛋白、补体、淋巴细胞亚群均未见明显异常。1 例患者有肝炎病史, 但自身免疫性肝炎及狼疮抗体检查未见异常。5 例中检测到

SAMD9/9L 突变基因共 6 个,其中 SAMD9L 突变 4 个, SAMD9 突变 2 个。根据其测序深度、突变类型及突变来源,其中 SAMD9L 胚系突变 3 个,体细胞突变 1 个;SAMD9 均为胚系突变。美国医学遗传学会(ACMG)标准,疑似致病变异 3 个,临床意义未明变异(VUS)3 个。伴有 7 号染色体单体(-7)1 例,检测出有伴随基因 3 例(表 2)。

3. 治疗和转归:3 例患者行 HSCT 治疗,包括 MDS (2 例),AA(极重型)(1 例),确诊至移植时间为 3~20 个月,其中异基因 HSCT(allo-HSCT) 2 例,全相合非血缘性 HSCT 1 例;3 例移植后随访血常规、骨髓穿刺均提示 CR,至末次随访均处于无病存活状态(分别随访 11、37、8 个月)。确诊 B-ALL 1 例,VDLD 方案诱导化疗,巩固强化方案包括大剂量甲氨蝶呤、大剂量阿糖胞苷等序贯交替使用,规律复查骨穿均提示 CR。确诊 IBMF 1 例,采用观察及随访策略,定期复查血常规示血小板逐渐上升,至末次随访 PLT 为  $95 \times 10^9/L$ 。

### 讨 论

1978 年 Li 等<sup>[13]</sup>在 ATXPC 综合征中发现 SAMD9L 突变,2016 年 Narumi 等<sup>[14]</sup>在 MIRAGE 综合征中发现 SAMD9 突变。SAMD9/9L 具有生长抑制因子功效,可被 I 型和 II 型干扰素上调<sup>[15]</sup>,发挥抗病毒及抑制感染的功能,SAMD9/9L 突变多为功能获得性突变<sup>[9]</sup>,抑制组织细胞增长,可出现反复感染、骨髓细胞增殖下降及生长发育迟缓等<sup>[16]</sup>。作为骨髓衰竭中常见基因,SAMD9/9L 突变与 GATA2 突变发生率相似,分别为 8% 和 7%<sup>[17]</sup>,但不同的是,SAMD9/9L 突变往往在生命早期出现难治性血细胞减少症或骨髓造血抑制。近年来在一些伴有 -7/7q- 的 MDS 中发现 SAMD9/9L 突变<sup>[7]</sup>,之后有关报道开始不断出现,表 3 汇总了 2017 至 2021 年间 SAMD9/9L 突变研究报道<sup>[5-6,17-25]</sup>。目前为止最大宗的儿童数据来自 EWOG-MDS 协作组<sup>[17]</sup>,669 例 MDS 患者中 67 例(10%)携带胚系 SAMD9/9L 突变。其中一组 548 例 MDS 患儿的队列中

表 1 5 例伴 SAMD9/9L 基因突变血细胞减少患儿的一般情况、临床特征、治疗及转归

例号	性别	诊断年龄	起病至诊断时间	诊断	起病时三系减低	反复感染	发育异常及神经系统症状	外生殖器异常	其他	治疗方案	是否移植	转归
1	女	2岁	2年	MDS-EB1	+	+	-	-	-	阿糖胞苷+阿扎胞苷+地塞米松、D-CAG 方案	allo-HSCT	随访 11 个月无病存活
2	男	1岁2个月	1年	MDS-U	+	+	-	-	-	观察,IVIG	allo-HSCT	随访 37 个月无病存活
3	男	10岁	5 d	VSAA	+	-	-	-	肝炎、过敏性鼻炎、过敏性哮喘	甲泼尼龙+环孢素 A+艾曲泊帕	全相合非血缘 HSCT	随访 8 个月无病存活
4	女	8岁	1周	B-ALL	+	-	-	-	反复皮肤过敏	VDLD 方案诱导,甲氨蝶呤、阿糖胞苷等巩固	否	随访 12 个月无病存活
5	女	2岁	2年	IBMF	+	+	+	-	-	观察	否	随访 3 个月存活

注 MDS-EB1:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多 1;MDS-U:骨髓增生异常综合征不能分类;VSAA:极重型再生障碍性贫血;B-ALL:急性 B 淋巴细胞白血病;IBMF:先天性骨髓衰竭;D-CAG 方案:地西他滨、阿糖胞苷、阿克拉霉素、G-CSF;IVIG:静脉注射免疫球蛋白;VDLD 方案:长春新碱、地塞米松、去甲氧柔红霉素、左旋门冬酰胺酶;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

表 2 5 例全血细胞减少患儿 SAMD9/9L 突变信息及实验室检查资料

例号	骨髓涂片	免疫分型	伴随基因	染色体核型	骨髓活检	突变基因	变异来源	纯合/杂合	变异类型	氨基酸改变
1	原始细胞占 9%	无 PNH 克隆	RUNX1、WT1、EVII、PRAME	45,XX,-7[20]	MDS 可能	SAMD9L SAMD9L	自发 自发	嵌合 杂合	胚系 胚系	p.K1532N p.E685del
2	未见原始细胞	无 PNH 克隆	SPTB、FANCG	46,XY[20]	造血组织增生活跃	SAMD9	母亲	杂合	胚系	p.N720Tfs*34
3	增生不良,巨核系减少	无 PNH 克隆	未检出	46,XY[4]	造血组织增生低下,巨核细胞少	SAMD9L	母亲	杂合	胚系	p.A189V
4	原始幼稚淋巴细胞占 94%	无 PNH 克隆	IgH、IKZF1、CSRP2	46,XX[20]	未进行活检	SAMD9L	母亲	杂合	胚系	p.T1254I
5	红系增生低下,巨核系减少	无 PNH 克隆	未检出	46,XX[20]	组织造血红系、巨核系增生低下	SAMD9	自发	杂合	胚系	p.Q1198H

注 PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;MDS:骨髓增生异常综合征

表 3 2017—2021 年关于伴有 SAMD9/9L 突变综合征或非综合征相关疾病临床数据报道

文献来源	发表时间	地区	诊断	治疗方案	转归
Buonocore 等 <sup>[18]</sup>	2017	英国	MIRAGE 综合征(8 例)	2 例接受移植,6 例等待与观察	2 例移植均存活,6 例死亡
Schwartz 等 <sup>[19]</sup>	2017	美国	MDS(4 例)	未提及	未提及
Sangita 等 <sup>[6]</sup>	2018	德国	MDS(43 例)	43 例接受移植	38 例存活,5 例死亡
Nagata 等 <sup>[20]</sup>	2018	日本	MDS(21 例)、BMF(3 例)	未提及	未提及
Pastor 等 <sup>[21]</sup>	2018	德国	MDS(7 例)	5 例接受移植,2 例等待与观察	6 例存活,1 例移植后死亡
Bluteau 等 <sup>[5]</sup>	2018	法国	BMF(16 例)	10 例接受移植,5 例等待与观察,1 例失访	13 例存活,其中 6 例自发缓解,12 例移植后死亡,1 例失访
Wong 等 <sup>[22]</sup>	2018	美国	MDS(1 例)、AML(2 例)、Transient Mo7(2 例)	1 例接受移植,2 例化疗,2 例等待与观察	3 例存活,其中 2 例自发缓解,1 例化疗后存活,1 例移植后死亡,1 例化疗后死亡
Sarthy 等 <sup>[23]</sup>	2018	美国	MIRAGE 综合征伴 BMF(1 例)、伴 MDS(5 例)	6 例接受移植	3 例死亡,3 例存活
Sahoo 等 <sup>[17]</sup>	2021	欧洲	MDS(67 例)	52 例接受移植,2 例 IST,13 例等待与观察	59 例存活,8 例非复发死亡
Ahmed 等 <sup>[24]</sup>	2019	美国	MDS(10 例)、CAMT(1 例)、DCK(1 例)	12 例接受移植	10 例存活,1 例移植后复发死亡,1 例移植后并发症死亡
Yoshida 等 <sup>[25]</sup>	2020	日本	JMML(1 例)、MDS(2 例)、中性粒细胞减少症(1 例)	4 例接受移植	2 例存活,1 例死亡,1 例失访

注 MIRAGE 综合征:包括骨髓增生异常、反复感染、生长受限、肾上腺发育不全、生殖器异常和肠病;MDS:骨髓增生异常综合征;BMF:骨髓衰竭性疾病;AML:急性髓系白血病;Transient Mo7:暂时性 7 号染色体染色单体;CAMT:先天性无巨核细胞血小板减少症;DCK:先天性角化不良;JMML:幼年型粒单核细胞白血病

检测出 SAMD9/9L 突变 42 例,占该队列中-7/7q-总数的 38%,其中 SAMD9 突变 26 例,5 年生存率为 84%,SAMD9L 突变 16 例,5 年生存率 93%。根据 ACMG 标准,该研究中 VUS 最多(72%),致病性变异最少(9%)。HSCT 治疗效果较好,总生存率为 85%。MIRAGE 综合征较罕见(2 例),HSCT 后均死亡;免疫抑制治疗(2 例)及观察随访(13 例)生存结局良好。另外该研究发现伴 SAMD9/9L 突变的 MDS 和其他 MDS 亚组之间的 HSCT 总生存率相似。

近年来有研究发现伴 SAMD9/9L 突变全血细胞减少的患者在病程演变中出现了自发缓解,关于该发现目前有两种机制解释:首先,因 7 号染色体长臂的单亲二倍体(UPD7q)形成,野生型等位基因替换突变位点恢复骨髓造血功能;另外,顺式体细胞功能丧失性突变或回复突变使突变基因丢失恢复骨髓造血功能<sup>[26]</sup>。疾病治疗方面,因 SAMD9/9L 突变临床表现差异大、治疗方式各不相同,目前并无前瞻性管理指南,根据 EWOG-MDS 工作组推荐,对于临床症状轻且无严重中性粒细胞减少或输血依赖的难治性血细胞减少患者,可采用观察和等待策略,定期检测血常规,每年 1 次骨髓评估检测高危体细胞变化(如-7 或体细胞驱动突变)<sup>[10]</sup>;伴有-7/7q-非综合征患者及时行 HSCT 移植结局较良好<sup>[23]</sup>,但综合征患者治疗需慎重,MIRAGE 综合征背景下接受 HSCT 的患者生存率低<sup>[27]</sup>;ATXPC 患者 HSCT 后仍会进行性出现神经系统症状且预后不良<sup>[9]</sup>。MDS 患者 HSCT 后的 5 年生存率可达 85%<sup>[28]</sup>。本文中的 5 例非综合征患者,临床表现差异大,1 例临床症状较轻的患者目前采用观察和等待策略,定

期复查血常规出现血小板逐渐回升;3 例 HSCT 治疗效果较好,目前存活良好。5 例患者病程中体现了 SAMD9/9L 突变的特点,1 例患者与其同卵双胞胎姐妹具有相同 SAMD9L(p.K1532N)胚系突变位点,患儿及其双胞胎姐妹均反复感染,其姐因重症感染死亡,该患儿行 HSCT 治疗后存活良好,检测发现患儿体内存在另一个 SAMD9L(p.E685del)体细胞突变位点,我们猜测该突变可能为功能缺失性突变,部分修正了胚系功能获得性突变,改善了患儿的生存结局。另外,目前报道 SAMD9/9L 突变在骨髓恶性肿瘤中常见,淋系恶性肿瘤报道罕见,国外一篇文献报道在 B-ALL 先证者<sup>[29]</sup>的淋巴瘤细胞系中发现了功能获得性的 SAMD9L 突变,经荧光原位杂交(FISH)测出肿瘤易感融合基因 ETV6-RUNX1,功能验证后发现 B-ALL 是 SAMD9L 突变与 ETV6-RUNX1 融合基因共同作用的结果。本组 B-ALL 患儿也检测出 IKZF1 等淋系白血病相关突变,我们推断该患儿的 B-ALL 疾病的发生可能是 SAMD9L 与其他融合基因共同作用的结果。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 尚倩雯:起草文章、采集数据、分析/解释数据、检索文献与汇总;薛莲:采集数据、检索文献、支持性贡献;张乐萍:对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献;陆爱东:分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、指导

参考文献

[1] Lemos de Matos A, Liu J, McFadden G, et al. Evolution and divergence of the mammalian SAMD9/SAMD9L gene family [J]. BMC Evol Biol, 2013, 13:121. DOI: 10.1186/1471-2148-

- 13-121.
- [2] Ma Q, Yu T, Ren YY, et al. Overexpression of SAMD9 suppresses tumorigenesis and progression during non small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(1):157-161. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.10.054.
- [3] Asou H, Matsui H, Ozaki Y, et al. Identification of a common microdeletion cluster in 7q21.3 subband among patients with myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383(2):245-251. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.04.004.
- [4] Honda H, Nagamachi A, Inaba T. -7/7q- syndrome in myeloid-lineage hematopoietic malignancies: attempts to understand this complex disease entity[J]. *Oncogene*, 2015, 34(19):2413-2425. DOI: 10.1038/onc.2014.196.
- [5] Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients [J]. *Blood*, 2018, 131(7):717-732. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806489.
- [6] Sahoo SS, Pastor Loyola V, Panda PK, et al. SAMD9 and SAMD9L Germline Disorders in Patients Enrolled in Studies of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS): Prevalence, Outcome, Phenotype and Functional Characterisation [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 643-643. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118389.
- [7] Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1557. DOI: 10.1038/s41467-017-01590-5.
- [8] Chen DH, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6):1146-1158. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.009.
- [9] Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2266-2279. DOI: 10.1182/blood-2016-10-743302.
- [10] Sahoo SS, Kozra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(3):101197. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101197.
- [11] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
- [12] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2):89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [13] Li FP, Potter NU, Buchanan GR, et al. A family with acute leukemia, hypoplastic anemia and cerebellar ataxia: association with bone marrow C-monosomy [J]. *Am J Med*, 1978, 65(6):933-940. DOI: 10.1016/0002-9343(78)90744-1.
- [14] Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7 [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 792-797. DOI: 10.1038/ng.3569.
- [15] Hershkovitz D, Gross Y, Nahum S, et al. Functional characterization of SAMD9, a protein deficient in normophosphatemic familial tumoral calcinosis [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(3):662-669. DOI: 10.1038/jid.2010.387.
- [16] 缪小兵, 何松, 陈卓琳, 等. 弥漫大B细胞淋巴瘤中SAMD9L的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(10):1193-1197. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2021.10.009.
- [17] Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes [J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1806-1817. DOI: 10.1038/s41591-021-01511-6.
- [18] Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5):1700-1713. DOI: 10.1172/JCI91913.
- [19] Schwartz JR, Wang S, Ma J, et al. Germline SAMD9 mutation in siblings with monosomy 7 and myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2017, 31(8):1827-1830. DOI: 10.1038/leu.2017.142.
- [20] Nagata Y, Narumi S, Guan Y, et al. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2018, 132(21):2309-2313. DOI: 10.1182/blood-2017-05-787390.
- [21] Pastor VB, Sahoo SS, Boklan J, et al. Constitutional SAMD9L mutations cause familial myelodysplastic syndrome and transient monosomy 7 [J]. *Haematologica*, 2018, 103(3):427-437. DOI: 10.3324/haematol.2017.180778.
- [22] Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, et al. Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(14)DOI: 10.1172/jci.insight.121086.
- [23] Sarthy J, Zha J, Babushok D, et al. Poor outcome with hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure and MDS with severe MIRAGE syndrome phenotype [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(2): 120-125. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012682.
- [24] Ahmed IA, Farooqi MS, Vander Lugt MT, et al. Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Germline SAMD9/SAMD9L Mutations [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2186-2196. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.007.
- [25] Yoshida M, Tanase-Nakao K, Shima H, et al. Prevalence of germline GATA2 and SAMD9/9L variants in paediatric haematological disorders with monosomy 7 [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(5):835-843. DOI: 10.1111/bjh.17006.
- [26] Davidsson J, Puschmann A, Tedgård U, et al. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5):1106-1115. DOI: 10.1038/s41375-018-0074-4.
- [27] Thomas ME 3rd, Abdelhamed S, Hiltenbrand R, et al. Pediatric MDS and bone marrow failure-associated germline mutations in SAMD9 and SAMD9L impair multiple pathways in primary hematopoietic cells [J]. *Leukemia*, 2021, 35(11):3232-3244. DOI: 10.1038/s41375-021-01212-6.
- [28] Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations [J]. *Blood*, 2015, 126(10):1214-1223. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647172.
- [29] Cheah J, Brown AL, Schreiber AW, et al. A novel germline SAMD9L mutation in a family with ataxia-pancytopenia syndrome and pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(7):e318- e321. DOI: 10.3324/haematol.2018.207316.

(收稿日期:2022-05-21)

(本文编辑:刘爽)