

# Polimorfismos genéticos y alteraciones clínicas presentes en pacientes con anemia de Fanconi.

## Genetic polymorphisms and clinic alterations present on patients with Fanconi anemia.

Santiago Ramírez-Arango<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Santiago Ramírez-Arango

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0000-1367-1004>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: [santiago.ramirezao@upb.edu.co](mailto:santiago.ramirezao@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 06 de diciembre de 2023.

ACEPTADO: 02 de febrero de 2024 de 2023.

### RESUMEN

La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria con una incidencia mundial baja, con variedad genotípica asociada a alteraciones hematológicas y procesos neoplásicos, lo que la convierte en una enfermedad con un mal pronóstico y una tasa de supervivencia baja, si no es detectada a tiempo. Actualmente la variable más común de la enfermedad es la anemia de Fanconi tipo A, que posee manifestaciones clínicas como microcefalia, fístula traqueoesofágica o microftalmia, estando presente en más de la mitad de los pacientes con anemia de Fanconi. El diagnóstico de esta se basa en las manifestaciones clínicas y se confirma mediante pruebas de fragilidad cromosómica, lo que facilita la conducta a tomar por el personal médico para dar un tratamiento oportuno. Lo que se desarrollará a lo largo de la lectura son el método diagnóstico, tratamiento y alteraciones genotípicas y fenotípicas de la anemia de Fanconi.

**Palabras clave:** Anemia de Fanconi, proteínas de la anemia de Fanconi, proteína BRCA2, proteína FANCA

### ABSTRACT

Fanconi anemia is an inherited disease with a low global incidence, characterized by genotypic variety associated with hematological alterations and neoplastic processes, making it a condition with a poor prognosis and a low survival rate if not detected early. Currently, the most common subtype of the disease is Fanconi anemia type A, which presents clinical manifestations such as microcephaly, tracheoesophageal fistula, or microphthalmia, present in more than half of Fanconi anemia patients. Diagnosis is based on clinical manifestations and is confirmed through chromosomal fragility tests, which guide medical personnel in providing timely treatment. What will be elaborated throughout the reading are the diagnostic method, treatment, and genotypic and phenotypic alterations of Fanconi anemia.

**Key words:** Fanconi anemia, FANC proteins, BRCA2 protein, FANCA protein.

Ramírez-Arango S. Polimorfismos genéticos y alteraciones clínicas presentes en pacientes con anemia de Fanconi. Biomarcadores en anemia aplásica. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):52-58.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad rara de patrón autosómico recesivo, autosómico dominante (asociada al gen RAD51 recombinasa) y ligada al X (grupo B de complementación de la AF o FANCB) que es caracterizada por anomalías congénitas, fallas en la médula ósea y con un riesgo aumentado de oncogénesis.<sup>1,2</sup> Esto se ha asociado con cambios en los genes BRCA1 (gen del cáncer de mama 1), FANCD1/BRCA2 (grupo D1 de complementación de la AF/ gen del cáncer de mama 2) que funcionan cooperativamente en la vía FA/BRCA (anemia de Fanconi/ gen del cáncer de mama) encargada de la reparación del ADN (ácido desoxirribonucleico), esta vía funciona de la siguiente manera:

1. Hay una lesión del ADN, que bloquea las horquillas de replicación cuando la célula entra en la fase S del ciclo celular.
2. Estas sufren alteraciones conformacionales y señalan a la proteína ATR (proteína relacionada con la ataxia-telangiectasia y RAD3), la cual se encargará de fosforilar al FANCD2 (grupo de complementación D2 de la AF) y a la histona H2AX (miembro X de la familia de histona H2A).
3. La fosforilación del FANCD2 sirve para el proceso de monoubiquitinación de FANCD2 y FANCI (grupo I de complementación de la AF), la cual es catalizada por el complejo central de AF que está formado por ocho proteínas de la AF (FANC-A,-B,-C,-E,-F,-G, -L y -M).
4. Esto a su vez recluta la cromatina en el lugar de las horquillas de replicación estancadas con BRCA1.
5. El BRCA1 promueve el reclutamiento de FANCD2 por H2AX fosforilado a la cromatina dañada y esta resuelve el estancamiento de las horquillas lo que previene la inestabilidad cromosómica y lleva a la reparación del ADN.
6. Finalmente, una vez reparadas las lesiones, no hay señal de activación de ATR y la vía AF se inactiva, probablemente por la enzima de deubiquitinación UPS1,<sup>3,4</sup> dando como resultado que las mutaciones en cada uno de los genes de la AF provoquen un grado de patogenicidad diferente.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1927 por Guido Fanconi en tres hermanos que presentaban microcefalia, baja estatura, hiperpigmentación cutánea, microorquidismo y anemia macrocítica, dando lugar a una serie de hallazgos físicos que son característicos de la enfermedad, siendo más comunes las anomalías hematológicas, deformidades físicas y retrasos en el desarrollo.<sup>1,5</sup>

La incidencia de la AF a nivel mundial es aproximadamente de 1 a cinco casos en un millón de nacidos vivos y su variante más frecuente es la anemia de Fanconi tipo A (AF-A), la cual representa 2/3 del total de los casos. Se ha visto que hay una mayor incidencia de AF en ciertos grupos étnicos como los gitanos

españoles, judíos asquenazíes y afrikáners de Sudáfrica que se relacionan con un efecto fundador asociado a una mutación específica.<sup>6-11</sup> En América, la AF tiene una incidencia de 1:181 nacidos vivos en Estados Unidos y en Brasil se han hecho 3 estudios en donde la AF se ha observado en el estado de São Paulo con 148 casos, Paraná con 52 casos y 68 casos en la región noreste del país.<sup>1,12-15</sup> En Colombia no se encontraron reportes de prevalencia de esta anemia.

La AF es dada por 23 genes reconocidos hasta el momento, en donde su orden de mayor frecuencia a menor es el siguiente (Tabla 1).<sup>1,16-17</sup>

Esta heterogeneidad nos plantea múltiples variantes genéticas y manifestaciones clínicas distintas con un mejor o peor pronóstico, como lo son la falla en la expresión de los genes FANCF D1/D2/I/J/N/S que están relacionados con un mal pronóstico en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer que afectan cabeza, cuello, mama e hígado y como el daño en la expresión del gen FANCE que puede servir de biomarcador del desarrollo oncogénico y su respuesta a inmunoterapia en AF.<sup>18-24</sup>

## VARIABILIDAD GENÉTICA Y SU CORRELACIÓN CON LAS ALTERACIONES FENOTÍPICAS

Dada la variabilidad genética presente en los pacientes con AF se aprecian diferentes manifestaciones fenotípicas, es así, como se ha descrito la presencia de alteraciones hematológicas en la primera década de la vida y anomalías endocrinas, metabólicas y reproductivas en un 80% de los pacientes con AF, por lo que se han asociado algunas características clínicas en dos grupos, los cuales son: el grupo de malformaciones genéticas conocido como VACTERL-H (vertebral, anal, cardíaca, fistula traqueoesofágica, atresia esófago duodenal, renal, extremidades, hidrocefalia) que se relaciona con hipotiroidismo y que puede ser clasificado en dos subgrupos: los grupos superiores que están asociados a malformaciones cardíacas y los grupos inferiores que se asocian a defectos renales o PHENOS (pigmentación, microcefalia, microftalmos, neurológico, otológico, baja estatura) que está ligado a falla en la médula ósea; por lo tanto se ha encontrado que pacientes con tres o más manifestaciones de VACTERL-H frecuentemente tienen cuatro más características de PHENOS.<sup>2,25-30</sup>

En un estudio realizado en el instituto nacional de cáncer (NIC), se investigaron 203 pacientes con una edad media de diagnóstico de 5,4 años de edad en donde se observó que 98 pacientes tenían una alteración en el gen FANCA y en donde más del 80% de los pacientes presentaron una mutación en el complejo corriente arriba (FANCA, B, C, E, F, G, L, M, y T). Adicionalmente 53 pacientes con una mutación en el gen FANCA tuvieron una alteración asociada a la región BRCA1 y por lo menos una anomalía física fue vista en el 96,9% de los pacientes y de estos,

los pacientes con mutaciones en los genes FANCA y FANCC tuvieron alteraciones fenotípicas leves a diferencia de los pacientes que tuvieron otras variantes; tal es el caso de los pacientes con mutaciones en la vía del complejo ID (FANCD2 y FANCI), los cuales presentaron alteraciones de VACTERL-H severas. En este estudio se pudo evidenciar que hubo un mayor riesgo de falla de médula ósea en aquellos pacientes con PHENOS (mayor a 4/6) en comparación de los pacientes con VACTERL-H (mayor a 3/8) y que la presencia de anomalías en el radii fueron el mayor predictor de una falla temprana en médula ósea.<sup>2,25,31</sup> Se ha visto que el riesgo de síndrome mielodisplásico (SMD) estuvo aumentado en los pacientes con mutaciones en los genes FANCC y FANCD1/BRCA2 comparado con aquellos pacientes que tenían alteraciones en el gen FANCA. Las aberraciones cromosómicas y las alteraciones somáticas en el genoma podrían ser predictores de hematopoyesis clonal.<sup>2,32-37</sup>

Los pacientes con AF tienen un alto riesgo de padecer cáncer, especialmente tumores sólidos como los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, carcinoma ginecológico y carcinoma de esófago (el cual está asociado a los pacientes con mutaciones diferentes a las del gen FANCA); por otro lado, los tumores cerebrales fueron casi que exclusivos en aquellos pacientes con mutaciones en el gen FANCD1/BRCA2 que también ha sido asociado a letalidad embrional.<sup>6,38</sup> A pesar de la severidad de las manifestaciones clínicas vistas en los pacientes con mutación en el gen FANCD2, estos no desarrollaron anomalías genéticas, cáncer, SMD o falla en la médula ósea.

Un hallazgo encontrado en estos pacientes fue la alta frecuencia de tumores sólidos en pacientes con mutaciones en la región de los exones 27-30 que se encuentran en el dominio C-terminal de la proteína FANCA, los cuales interactúan formando un homodímero, lo que resulta de gran importancia para la localización nuclear de FANCA.

Las variantes patogénicas bialélicas en BRCA2 están asociadas a leucemia aguda de inicio precoz y tumores sólidos. A su vez la probabilidad de que estos pacientes sufrieran de cualquier malignidad como tumor de Wilms, meduloblastoma y leucemia mieloide aguda a la edad de los seis años era del 97% y adicional a esto los pacientes con la variante patológica IVS7 en el BRCA2 desarrollaron LMA a la edad de tres años, en comparación de los pacientes que poseían variantes patogénicas en otras regiones del BRCA2.<sup>16</sup>

La variante patogénica en el gen FANCB, demostró causar un inicio temprano de falla medular ósea y anomalías congénitas severas en comparación de otras variantes. Por otro lado, las alteraciones genéticas en el gen FANCG estaría asociadas a una falla medular ósea severa y un mayor número de leucemia en comparación del gen FANCC.<sup>16</sup>

Tabla 1. Clasificación etiológica de la AF

Gen afectado	Nombre	Patrón de herencia	Frecuencia (%)
FANCA	Grupo A de complementación de la AF	Autosómico recesivo	60-70
FANCC	Grupo C de complementación de la AF	Autosómico recesivo	14
FANCG	Grupo G de complementación de la AF	Autosómico recesivo	10
FANCD2	Grupo D2 de complementación de la AF	Autosómico recesivo	3
FANCE	Grupo G de complementación de la AF	Autosómico recesivo	3
FANCF	Grupo F de complementación de la AF o FANC	Autosómico recesivo	2
FANCB	Grupo B de complementación de la AF o FANC	Ligado al X	2
FANCJ/BRIP1	Grupo J de complementación de la A	Autosómico recesivo	2
BRCA2	Gen del cáncer de mama 2	Autosómico recesivo	2
FANCI	Grupo I de complementación de la A	Autosómico recesivo	1
BRCA1	Gen del cáncer de mama 2	Autosómico recesivo	< 1
FANCO/ERCC4	Grupo Q de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCL	Grupo L de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCM	Grupo M de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCN/PALB2	Grupo N de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCO/RAD51C	Grupo O de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCP/SLX4	Grupo P de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
FANCT/UBE2T	Grupo T de complementación de la AF	Autosómico recesivo	< 1
RAD51	RAD51 recombinasa	Autosómico dominante	2 pacientes reportados
FANCV/REV7	Grupo V de complementación de la AF	Autosómico recesivo	1 paciente reportado
FANCW/RFWD3	Grupo W de complementación de la AF	Autosómico recesivo	1 paciente reportado
FANCU/XRCC2	Grupo U de complementación de la AF	Autosómico recesivo	1 paciente reportado
FAAP100	Proteína asociada a la AF, subunidad 100	Autosómico recesivo	1 paciente reportado*

\*FAAP100 solo fue encontrado en 1 paciente que fue reportado por el autor.

Por último, se ha descrito que los tumores sólidos como el meduloblastoma y el tumor de Wilms se han visto mayormente asociados a la variante patogénica encontrada en el gen FANCN.<sup>16</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la AF requiere de una evaluación clínica profunda del paciente y de su entorno familiar (considerando la presencia de manifestaciones clínicas de las escalas VACTERL-H y PHENOS), confirmación de la fragilidad cromosómica y un análisis exhaustivo de las mutaciones genéticas.<sup>1</sup>

El mejor método diagnóstico para la AF es el uso de un test de hipersensibilidad cromosómica a agentes alquilantes como lo son el diepoxibutano (DEB) y/o la mitomicina C (MMC), en donde se evalúa la presencia de daño vinculado a la formación de enlaces cruzados entre cadenas de ADN (ICLs), por lo que, los pacientes con AF muestran una sensibilidad exacerbada, provocando la exposición de linfocitos o fibroblastos a la citoplastina; este test cuenta el número de rupturas cromosómicas espontáneas o inducidas (teniendo en cuenta el número de roturas por célula, la presencia de figuras radiales y el número de células aberrantes), después de la exposición frente a DEB o MMC.<sup>12,39-42</sup> Sin embargo en el 25% de los casos de pacientes con AF puede existir la presencia de mosaicismo somático, lo que disminuye la sensibilidad linfocitaria a los agentes químicos y a su vez podría dar falsos negativos o falsos positivos que presenten una mayor proporción de linfocitos T sensibles a DEB o MMC; para eliminar este problema se han utilizado métodos como el índice de fragilidad cromosómica (CFI), el cual evalúa el coeficiente entre el porcentaje de células anormales (son células con una o más fragmentaciones) y el número de fragmentaciones en las células multiaberrantes (son células con dos o más fragmentaciones). En los estudios de los pacientes que se tengan dudas si existe la presencia de AF y exista un reporte normal o inconcluso y mosaicismo reverso en su alteración de la médula ósea, se debería de realizar un test de sensibilidad a MMC o DEB en los fibroblastos.<sup>39,42-44</sup>

Otra estrategia empleada en el diagnóstico de AF son los ensayos moleculares, que pueden abarcar pruebas de un solo gen, el uso de un panel multigénico y pruebas genómicas más detalladas. Las pruebas de un solo gen se fundamentan en la exploración de la secuencia de FANCA, donde pueden manifestarse pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y variantes sin sentido, así como en regiones de empalme. El panel multigénico incluye más de 23 genes y se encarga de analizar las secuencias en busca de deleciones/duplicaciones y se considera el siguiente paso si las pruebas de un solo gen no logran detectar una variante patogénica en el FANCA. Si la evaluación de un único gen y el empleo del panel multigénico no confirman el diagnóstico, se contempla la realización de pruebas genómicas más minuciosas, como la secuenciación del exoma y del genoma. Un problema de todas estas

pruebas moleculares es que podrían detectar variantes patogénicas en genes que no explican el fenotipo oculto.<sup>16</sup>

Por último, se pueden utilizar métodos como la amplificación múltiple de sonda dependiente de ligadura (MLPA), el cual es un método que permite explicar la variación fenotípica del paciente a confirmar o descartar la heterocigosis compuesta y permite detectar la presencia de deleciones intragénicas del gen FANC, sobretodo en los pacientes que poseen una mutación del gen FANCA; sin embargo este método evidencia correctamente las variaciones puntuales en el resto de genes implicados en la AF, por lo que su uso se limita a la mutación en el gen FANCA. Asimismo, la búsqueda de deleciones intragénicas grandes se puede realizar con el array de hibridación genómica comparada (GCH), que permite ubicar los puntos exactos de fragmentación y pérdida cromosómica.<sup>6,39,45-46</sup>

La AF tiene manifestaciones clínicas variables y puede afectar a diferentes sistemas, por lo que puede disminuir la asertividad diagnóstica al ser confundida con otros síndromes; por ejemplo, uno de los diagnósticos diferenciales de la AF en neonatos es la atresia esofágica con o sin fistula traqueo esofágica, que también puede estar asociada a VACTERL y síndromes como el de Klippel-Feil y el síndrome de trisomía del 21 o síndrome de Down.<sup>39,47-48</sup> La AF está incluida dentro de los síndromes de insuficiencia de médula ósea hereditaria (IBMFS), que presentan características clínicas comunes, por tanto, el diagnóstico basado en los signos clínicos es difícil; los IBMFS tienden a tener citopenias de por lo menos una línea de células hematopoyéticas y un riesgo elevado de cáncer.<sup>39,49</sup> Lo que nos va a diferenciar cada uno de los IBMFS van a ser sus características fenotípicas; es así como, el síndrome de Shwachman-diamond presenta lipomatosis pancreática e insuficiencia pancreática, la asociación VACTERL no presenta microcefalia o alteraciones hematológicas y el síndrome de Baller-Gerold posee craneosinostosis en la sutura coronal principalmente.<sup>32,39,50-52</sup>

## TRATAMIENTO

La AF es una enfermedad que genera alteraciones hematológicas principalmente, por lo que, la probabilidad de que un paciente con AF padezca falla en la médula ósea a una edad temprana es bastante alta, que, sin tratamiento, el paciente tiene una tasa de supervivencia media de 21 años; es así, como la única manera de aumentar esta tasa es por medio de tratamiento, siendo el más común y el más efectivo, el trasplante de médula ósea, el cual se debe de realizar con cuidado debido al riesgo de presentar recidiva, enfermedad injerto contra huésped e incluso ser mortal para el paciente.<sup>32,39,53</sup> Por esta razón, se deben evaluar las indicaciones para el trasplante de células madres hematopoyéticas (TMCH), como lo son citopenia severa, aberraciones citogénicas de mal pronóstico, manifestaciones clínicas de síndromes mielodisplá-

sicos (SMD) y leucemias mieloides agudas (LMA) y se sugiere que este debe realizarse en el momento en el cual la citopenia se transforma de moderada a severa, terapia androgénica, evolución clonal y dependencia transfusional; asimismo, se debe tener en cuenta la realización de TMCH en aquellos pacientes que poseen mutaciones en BRCA2, que al tener una ocurrencia de LMA del 80% y una ocurrencia del 97% de tumores sólidos en los primeros 10 años de vida. En los últimos años, esta terapia en pacientes con AF ha mejorado notablemente debido a la reducción del uso de agentes alquilantes, al comienzo del uso de fludarabina y el uso de la depleción de células T del receptor (DCT), lo que ha aumentado la supervivencia global en donde se ha alcanzado picos del 84% al 95%.<sup>54</sup>

Por otro lado, existen terapias de mantenimiento antes del TMCH como lo son andrógenos sintéticos como oximetolona y el danazol producen una respuesta hematológica transitoria en 2/3 de los pacientes con AF; se ha visto que la metformina también produce una respuesta hematológica en 4 de los 13 pacientes en un tiempo medio de 84,5 días en la primera fase de un ensayo clínico. Asimismo, la terapia génica solo se ha visto como un posible tratamiento para el genotipo FANCA, por lo que la terapia génica aún se ve como un tratamiento experimental que ofrece buenos resultados en la fase inicial de falla medula ósea y cuando hay una infusión significativa de células CD34 corregidas.<sup>54-57</sup>

## CONCLUSIONES

La AF es una enfermedad hereditaria con múltiples variantes genéticas y fenotípicas, por lo que definir una causa o manifestaciones clínicas propias de la enfermedad, resulta complicado; es por eso que en este artículo de revisión se asociaron las alteraciones genéticas más comunes que puede poseer un paciente con AF, junto a sus manifestaciones clínicas y mutaciones genéticas, siendo la mutación en el gen FANCA con patrón autosómico recesivo y las alteraciones hematológicas lo más común en la población con AF; asimismo, esta enfermedad se ha visto estrechamente relacionada con procesos neoplásicos en diferentes sistemas, por lo que resulta de gran importancia un diagnóstico oportuno, basándose en las características clínicas agrupadas en las escalas VACTERL-H y PHENOS, historia familiar, tests de sensibilidad con DEB o MMC o pruebas especializadas como MLPA y tests moleculares como la secuenciación exómica y el panel genético. Finalmente, el tratamiento actual más efectivo de la AF es el TMCH, el cual debe ser evaluado antes de ser usado, por lo que la terapia génica podría considerarse una alternativa prometedora en el futuro.

## REFERENCIAS

- Borges M, Souza J, Rodrigues L, Cornélio M, Anjos A, Santos N, *et al.* Clinical and cytogenetic profile of Fanconi anemia diagnosed after implementation of mitomycin C cytogenetic test in the state of Pernambuco, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; S2531-1379(23)00001-9. DOI: 10.1016/j.htct.2022.11.011.
- Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica.* 2023; 108(1):69-82. DOI: 10.3324/haematol.2021.279981
- Lyakhovich A, Surrallés J. New Roads to FA/BRCA Pathway: H2AX. *Cell Cycle.* 2007; 6(9):1019-1023. DOI: 10.4161/cc.6.9.4223
- Rego MA, Harney JA, Mauro M, Shen M, Howlett NG. Regulation of the activation of the Fanconi anemia pathway by the p21 cyclin-dependent kinase inhibitor. *Oncogene.* 2012; 31(3):366-75. DOI: 10.1038/onc.2011.237.
- Auerbach A. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol.* 1993; 21(6):731-3.
- Castella M, Pujol R, Callén E, Trujillo JP, Casado J, Gille H, *et al.* Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood.* 2011; 117(14):3759-69. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299917.
- Joenje H, Patel K. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(6):446-457.
- Kennedy R, D'Andrea A. The Fanconi anemia/ BRCA pathway: new faces in the crowd. *Genes Dev.* 2005; 19(24):2925-2940.
- Callén E, Casado JA, Tischkowitz MD, Bueren JA, Creus A, Marcos R, *et al.* A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood.* 2005; 105(5):1946-9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2588.
- Whitney MA, Saito H, Jakobs PM, Gibson RA, Moses RE, Grompe M. A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nat Genet.* 1993; 4(2):202-5. DOI: 10.1038/ng0693-202.
- Tipping A, Pearson T, Morgan N, Gibson R, Kuyt L, Havenga C, *et al.* Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(10):5734-9. DOI: 10.1073/pnas.091402398.
- Rosenberg P, Tamary H, Alter B. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet.* 2011; 155:1877-83.
- Caputo LZ. Implantacao da tecnica de quebras cromossomicas com Diepoxibutano (DEB) em laboratorio de citogenetica: um estudo de 148 casos [thesis], Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo; 2002. p. 111
- Rodriguez DEA, Lima CSP, Lourenco GJ, Figueiredo ME, Carneiro JDA, Tone LG, *et al.* Molecular analysis of the most prevalent mutations of the FANCA and FANCC genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia. *Genet Mol Biol.* 2005; 28:205-9.
- Pilonetto DV, Pereira NF, Bonfim CMS, Ribeiro LL, Bitencourt MA, Kerkhoven L, *et al.* A strategy for molecular diagnostics of Fanconi anemia in Brazilian patients. *Mol Genet Genomic Med.*

- 2017; 5:360–72.
16. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. 2002 Feb 14 [Updated 2021 Jun 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
  17. Fink O, Even-Or E, Avni B, Grisariu S, Zaidman I, Schejter Y, *et al.* Two decades of stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: Analysis of factors affecting transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2023; 37(1): e14835. DOI: 10.1111/ctr.14835.
  18. Zhou Z, Yin H, Suye S, He J, Fu C. Pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of Fanconi anemia complementation group E. *Front Genet.* 2023; 13:1024989. DOI: 10.3389/fgene.2022.1024989.
  19. Verhagen C, Vossen D, Borgmann K, Hageman F, Grénman R, Verwijs-Janssen M. Fanconi anemia and homologous recombination gene variants are associated with functional DNA repair defects in vitro and poor outcome in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2018; 9(26):18198-213. DOI: 10.18632/oncotarget.24797.
  20. Xu H, Xiong C, Chen Y, Zhang C, Bai D. Identification of Rad51 as a prognostic biomarker correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma. *Bioengineered.* 2021; 12(1):2664-75. DOI: 10.1080/21655979.2021.1938470.
  21. Miao H, Ren Q, Li H, Zeng M, Chen D, Xu C, Chen Y, *et al.* Comprehensive analysis of the autophagy-dependent ferroptosis-related gene FANCD2 in lung adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2022; 22(1):225. DOI: 10.1186/s12885-022-09314-9.
  22. Fagerholm R, Sprott K, Heikkinen T, Bartkova J, Heikkilä P, Aittomäki L. Overabundant FANCD2, alone and combined with NQO1, is a sensitive marker of adverse prognosis in breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(11):2780-5. DOI: 10.1093/annonc/mdt290.
  23. Liu X, Liu X, Han X. FANCI may serve as a prognostic biomarker for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(51): e27690. DOI: 10.1097/
  24. Ding J, Wang G, Shi W, Zhou H, Zhao E. Promoter Hypermethylation of FANCF and Susceptibility and Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer. *Reprod Sci.* 2016; 23(1):24-30. DOI: 10.1177/
  25. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* 2019; 37:100589. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100589.
  26. Solomon BD, Baker LA, Bear KA, Cunningham BK, Giampietro PF, Hadigan C, *et al.* An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. *J Pediatr.* 2014; 164(3): 451-7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.086.
  27. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A.* 2016; 170(6):1520-4. DOI: 10.1002/ajmg.a.37637.
  28. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27(3-4):214-21. DOI: 10.1016/j.beha.2014.10.002.
  29. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, *et al.* Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(4):690-6. DOI: 10.1002/pbc.24095.
  30. Källén K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Källén B. VATER non-random association of congenital malformations: study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet.* 2001; 101(1):26-32. DOI: 10.1002/ajmg.1201.
  31. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood.* 2004; 104(2):350-5. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0083.
  32. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010; 24(3):101-22. DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.002.
  33. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2017; 103(1):30-39. DOI: 10.3324/haematol.2017.178111.
  34. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, *et al.* A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003; 101(4):1249-56. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2170.
  35. Tönnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood.* 2003; 101(10):3872-4. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3243.
  36. Rochowski A, Olson SB, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Alter BP. Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(5):922-4. DOI: 10.1002/pbc.24168.
  37. Chao MM, Thomay K, Goehring G, Wlodarski M, Pastor V, Schlegelberger B, *et al.* Mutational Spectrum of Fanconi Anemia Associated Myeloid Neoplasms. *Klin Padiatr.* 2017; 229(6):329-334. English. DOI: 10.1055/s-0043-117046.
  38. Magdalena N, Pilonetto DV, Bitencourt MA, Pereira NF, Ribeiro RC, Jeng M, *et al.* Frequency of Fanconi anemia in Brazil and efficacy of screening for the FANCA 3788-3790del mutation. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(5):669-73. DOI: 10.1590/s0100-879x2005000500003.
  39. Moreno OM, Sánchez AI, Herreño A, Giraldo G, Suárez F, Prieto JC, *et al.* Phenotypic Characteristics and Copy Number Variants in a Cohort of Colombian Patients with VACTERL Association. *Mol Syndromol.* 2020; 11(5-6):271-283. DOI: 10.1159/000510910.
  40. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger R, Sohler J, *et al.* Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 1980; 45(4):557-64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1980.tb07178.
  41. Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia.* 2012;

- 2012;238731. DOI: 10.1155/2012/238731.
42. Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015; 85:8.7.1-8.7.17. DOI: 10.1002/0471142905.hg0807s85.
  43. Castella M, Pujol R, Callén E, Ramírez MJ, Casado JA, Talavera M, *et al.* Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet.* 2011; 48(4):242-50. DOI: 10.1136/jmg.2010.084210.
  44. Fargo JH, Rochowski A, Giri N, Savage SA, Olson SB, Alter BP. Comparison of chromosome breakage in non-mosaic and mosaic patients with Fanconi anemia, relatives, and patients with other inherited bone marrow failure syndromes. *Cytogenet Genome Res.* 2014; 144(1):15-27. DOI: 10.1159/000366251.
  45. Flynn EK, Kamat A, Lach FP, Donovan FX, Kimble DC, Narisu N, *et al.* Comprehensive analysis of pathogenic deletion variants in Fanconi anemia genes. *Hum Mutat.* 2014; 35(11):1342-53. DOI: 10.1002/humu.22680.
  46. Bogliolo M, Pujol R, Aza-Carmona M, Muñoz-Subirana N, Rodríguez-Santiago B, *et al.* Optimised molecular genetic diagnostics of Fanconi anaemia by whole exome sequencing and functional studies. *J Med Genet.* 2020; 57(4):258-268. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106249.
  47. de Jong EM, Felix JF, de Klein A, Tibboel D. Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: “mind the gap”. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; 12(3):215-22. DOI: 10.1007/s11894-010-0108-1.
  48. Beauregard-Lacroix E, Tardif J, Lemyre E, Kibar Z, Faure C, Campeau PM. Genetic Testing in a Cohort of Complex Esophageal Atresia. *Mol Syndromol.* 2017; 8(5):236-243. DOI: 10.1159/000477429.
  49. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol.* 2017;177(4):526-542. DOI: 10.1111/bjh.14535.
  50. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:56. DOI: 10.1186/1750-1172-6-56.
  51. Van Maldergem L, Piard J, Larizza L, Wang LL. Baller-Gerold Syndrome. 2007 Aug 13 [updated 2018 Apr 19]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
  52. Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications. *Semin Hematol.* 2019 Jan;56(1):69-82. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.016.
  53. Murillo-Sanjuán L, González-Vicent M, Argilés Aparicio B, Badell Serra I, Rodríguez Villa A, Uria Oficialdegui ML, *et al.* Survival and toxicity outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with Fanconi anemia: a unified multicentric national study from the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(5):1213-1216. DOI: 10.1038/s41409-020-01172-y.
  54. Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022; 2022(1):649-657. DOI: 10.1182/hematology.2022000393.
  55. Calado RT, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017(1):96-101. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.96.
  56. Pollard JA, Furutani E, Liu S, Esrick E, Cohen LE, Bledsoe J, *et al.* Metformin for treatment of cytopenias in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood Adv.* 2022; 6(12):3803-3811. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006490.
  57. Sevilla J, Navarro S, Rio P, Sánchez-Domínguez R, Zubicaray J, Gálvez E, *et al.* Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021; 22:66-75. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.06.001.