



Características clínico-epidemiológicas de la Anemia de Fanconi

Autores:

Eduardo Antonio Hernández-González, <https://orcid.org/0000-0001-7325-6099> Déborah Mitjans-Hernández, <https://orcid.org/0000-0002-2539-4961>

Sialy de las Mercedes Rivera-López, <https://orcid.org/0000-0002-3030-2515>

RESUMEN

Introducción: la Anemia de Fanconi es un trastorno autosómico recesivo raro que afecta la reparación del material genético provocando anemia, leucopenia y trombopenia. Esta enfermedad fue descubierta en el año 1927 por Guido Fanconi, pediatra suizo, manifestada en pacientes que poseían malformaciones congénitas desiguales como sangrados espontáneos por fallo en la función de la médula ósea, infecciones de repetición y astenia. Esta anemia se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años de edad. Actualmente hay una muy baja incidencia de la enfermedad en el mundo, en el continente americano predomina una mayor incidencia en hombres que en mujeres con una relación 3:1.

Objetivo: describir las características de la Anemia de Fanconi.

Métodos: se realizó una búsqueda de información en las bases de datos SciELO, BASE, Scopus, PubMed, y Redib. Se desarrolló una búsqueda de términos relacionados con la Anemia de Fanconi combinados mediante operadores booleanos, así como sus traducciones al inglés. Se seleccionaron 27 referencias.

Conclusiones: la Anemia de Fanconi como trastorno autosómico recesivo presenta manifestaciones clínicas como la baja estatura, hiperpigmentación de la piel, pancitopenia, predisposición a neoplasias y cáncer. La gran cantidad de fenotipos implica que el diagnóstico basado en la clínica no sea suficiente por lo que se usa para ello la citogenética, matriz genómica comparativa y prueba molecular. Actualmente se han descubierto 21 genes implicados en la patogénesis de esta enfermedad. El tratamiento



de esta enfermedad se basa fundamentalmente en HSCT a pesar de aumentar el riesgo de tumores malignos posteriores.

Palabras clave: Anemia de Fanconi; Anomalías Congénitas; Reparación del ADN

INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno autosómico recesivo raro en todos los subtipos excepto FANCB (grupo B del complemento de AF), que está ligado al cromosoma X, y FANCR (grupo R del complemento de AF), que provoca una mutación de la forma autosómica dominante de la enfermedad¹ dando lugar a mutaciones en genes que afectan la reparación del material genético provocando anemia, leucopenia y trombopenia, en la mayoría de los pacientes con AF trae alteraciones en células madre hematopoyéticas de la médula ósea, malformaciones congénitas y posible desarrollo de neoplasias malignas específicas en la cavidad bucal.²

El diagnóstico clínico de esta enfermedad se complica por las diferentes características que pueden presentarse en los pacientes, además, es una enfermedad que es menos sospechada por un médico y requiere de exámenes de laboratorio. El tratamiento de esta enfermedad tiene como objetivo aliviar los síntomas y prevenir posibles trastornos asociados con la AF.

La AF es descubierta en el año 1927 por Guido Fanconi, pediatra suizo, manifestada en tres hermanos que poseían malformaciones congénitas desiguales, sangrados espontáneos por fallo en la función de la médula ósea, infecciones de repetición y astenia.³ Las evidencias han demostrado, aún cuando se desconoce con exactitud cómo actúan las proteínas AF, el fenotipo de la AF es consecuencia de los defectos en la reparación del ADN. Cabe destacar como uno de los descubrimientos más relevantes en los últimos años el hallazgo de que FANCD1 es idéntico a BRCA2, concretando aún más la definición de que el defecto en la reparación de dobles rupturas de ADN es crítico en la tumorigénesis presentes en la AF y en la inestabilidad genómica.⁴



Esta anemia puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años.⁵ Actualmente hay más 1000 casos documentados en el mundo con una prevalencia a nivel global esperada de 1/160 000 personas nacidas^{6, 7} y la relación que se establece entre hombre mujer es de 3:1. En México, la edad promedio de diagnóstico de esta enfermedad es de 8 años y la edad promedio de muerte es aproximadamente 13 años.⁶ En los Estados Unidos de América la incidencia por año es cercana a los dos a cinco casos por millón de habitantes. En Japón y Corea la frecuencia es casi cinco veces superior a la de América del Norte o Europa y la incidencia más alta están entre los 10 y 40 años. La relación hombres mujeres es 1:1.⁵ Según el estudio realizado Gutiérrez- Gutiérrez R et al¹ al finalizar su análisis en pacientes cubanos con sospecha clínica de la enfermedad AF en el año 2021 de la población analizada resultó que un 20 % de los pacientes fueron diagnosticados con AF. De ellos, 4 presentaron alto porcentaje de rupturas, y 2 un mosaicismo somático

Por lo planteado anteriormente y la importancia del estudio de la enfermedad el presente trabajo tiene como objetivo describir las características de la Anemia de Fanconi.



MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos SciELO, Scopus, PubMed, BASE y Redib en el año 2022. Para la búsqueda de la información se emplearon los términos “Anemia de Fanconi”, “Anomalías Congénitas”, “Reparación del ADN”; “Trastorno autosómico recesivo”; “Manifestaciones clínicas de Anemia de Fanconi”; “Diagnóstico de Anemia de Fanconi”, “Mutaciones asociadas a Anemia de Fanconi”, “Manejo y tratamiento de Anemia de Fanconi” combinados mediante operadores booleanos para ampliar los resultados de búsqueda en bases de datos siendo los más usados AND, OR y NOT , así como sus traducciones al inglés.

Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español que cumplieran con los términos de búsqueda y respondiera el objetivo del artículo; así como artículos publicados en el período restringido a los años comprendidos entre 2018 y 2022. Se agregaron artículos externos al marco del tiempo, debido a su importancia para la redacción del presente artículo sin que la investigación presentara un por ciento de actualización inferior al 89 %. Se seleccionaron 27 referencias de artículos que cumplieron los criterios de valides: estar aprobado por una institución reconocida, estar soportado por teorías o métodos de investigación científica, relevancia y actualidad de los artículos.



DESARROLLO

Manifestaciones Clínicas

De acuerdo con los autores la AF es un trastorno multisistémico, en el cual se han podido distinguir un sinnúmero de signos y síntomas, destacándose las malformaciones somáticas, la tendencia a padecer cáncer y neoplasias, especialmente neoplasias hematológicas y tumores sólidos de cabeza y cuello ; y sobre todo cabe destacar la insuficiencia de médula ósea, lo cual se evidencia ya que la AF es la causa hereditaria más común de síndromes de insuficiencia de médula ósea⁸ como plantea Hernández-Martínez⁹ de similar forma ocurre en el oído, las malformaciones, y la pérdida de la audición, en especial la de conducción, es representativo en los pacientes que presentan AF, inclusive cuando se comparan con otros también diagnosticados con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea diferentes a este, como son los ejemplos de la anemia de Diamond-Blackfan, del síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita.

Otras manifestaciones descritas en dicha enfermedad son la baja estatura, hiperpigmentación de la piel y pancitopenia, esta última con su aparición provoca sospechas de una futura insuficiencia de la médula ósea. La enorme y a la vez indefinida cantidad de fenotipos comprometidos en la AF trae consigo un dudoso y para nada simple diagnóstico de la enfermedad. Se ha demostrado que los individuos que presentan dicha patología a nivel celular poseen debilidad cromosómica grave, la cual se caracteriza por fallas localizadas en el sistema donde ocurre la reparación de enlaces entrelazados entre hebras de ADN, que atribuye a los agentes clastogénicos de hipersensibilidad.¹⁰



Los pacientes con enfermedades raras se han beneficiado con las aplicaciones de las tecnologías de secuenciación de última generación. Curiosamente, el concepto y la práctica de las enfermedades raras han cambiado drásticamente en las últimas décadas.^{11, 12}

Diagnósticos diferenciales: ^{13, 14}

Como se mencionó anteriormente, la AF tiene una expresividad variable y puede afectar una gran variedad de sistemas. La superposición de estas características a menudo conduce a un retraso en un diagnóstico preciso. Así, según diferentes diagnósticos al nacer, las malformaciones son los primeros signos de infección congénita. Una vez descartadas las causas adquiridas, se debe considerar una etiología genética. Un examen físico completo y sistemático permite sospechar una entidad sindrómica con asociación VACTERL,¹⁵ y síndromes como la trisomía 21 y Klippel-Feil. Sin embargo, en el caso de un paciente que afecte a los genes de reparación del ADN. La AF se incluye dentro de los signos clínicos óseos hereditarios que dificultan el diagnóstico. IBMFS típicamente hematológico y cáncer de tejido sólido, IBMFS también incluye Blackfan Diamond entre otras condiciones menos familiares afectando el diagnóstico y tratamiento oportuno.¹⁶

Metodologías de diagnóstico: ¹³

Citogenética

FA a cisplatino, MMC o DEB in vitro.¹ La prueba consiste en contar características demográficas tanto espontáneas como similares. El número de cromosomas registrados en pacientes con AF exhibirá un aumento significativo de pacientes con mosaicismo somático. En el 25% de los casos de FA, los pacientes pueden presentar sensibilidad a los agentes clastogénicos. La presencia de esta condición utilizando la prueba de rotura cromosómica, mosaicismo somático en células mendelianas con el defecto corregido. En AF, este proceso ocurre principalmente en células madre hematopoyéticas o progenitores de linfocitos. La insuficiencia de la médula ósea y la malignidad hematológica.



MLPA y matriz genómica comparativa

En el 70% de los casos de AF, la causa de la enfermedad son variantes patogénicas en el gen FANCA. Aunque la mayoría de las deleciones intragénicas. Este tipo de variantes no solo han sido enfermedades. MLPA permite la detección de deleciones intragénicas en genes FANCA y se recomienda para el cribado inicial de pacientes con alelos altos, como ocurre con el gen FANCA. Esta prueba es útil para confirmar la enfermedad. Adicionalmente, el análisis para la búsqueda de cromosomas grandes. La supresión de la prueba array-CGH puede contribuir al fenotipo del paciente.¹⁷

Prueba molecular

Con la llegada de métodos de secuenciación de próxima generación, la identificación de nuevos diagnósticos clínicos no es fácil. Actualmente, se ha confirmado que 22 genes causan FA.¹⁸ Dentro de la prueba molecular, la secuenciación de exomas clínicos que están involucrados en la enfermedad es la más relevante. Sin embargo, a pesar de haber mejorado la cobertura de las regiones intrónicas, una vez identificada la variante patogénica asociada a la AF, se pueden identificar los portadores en la familia.

Mutaciones

Desde el punto de vista de Granados¹⁹ dicha anemia incluía disímiles tipos de mutaciones de los genes FANCA los cuales se caracterizaban por codificar proteínas que cuidan al genoma y hasta ese momento solo se conocían que 17 podían ser afectados. Ya para Fiesco-Roa²⁰ las variantes patogénicas existentes estaban presentes en 22 genes como mínimo (FANCA , FANCB , FANCC , FANCD1/BRCA2 , FANCD2 , FANCE , FANCF , FANCG , FANCI , FANCIJ / BRIP1 , FANCL , FANCM , FANCN / PALB2 , FANCO / RAD51C , FANCP/SLX4 , FANCQ / ERCC4 / XPF , FANCR / RAD51 , VENTILADORES /BRCA1 , FANCT / UBE2T , FANCU / XRXCC2 , FANCV / REV7 y FANCW / RFWD3). A excepción de FANCB (ligado al cromosoma X) y FANCR que está clasificado como autosómico dominante, todos son autosómicos recesivos. La AF ha sido descrita como un trastorno en la reparación del ADN, esto es resultado de varias mutaciones en los genes que en la vía de reparación del ADN FA/BRCA codifican componentes proteicos.



Nicoletti⁸ declara que más de 20 proteínas identificadas interactúan como componentes del núcleo FA, FANCI, FANCD2, dichas proteínas no tienen una única función sino que más allá de la reparación de ADN influyen sobre otros procesos, de los cuales reaccionan a estímulos inflamatorios y a las respuestas celulares ante un estrés oxidativa. Por otra parte Gutiérrez-Gutiérrez¹ afirma que son 21 genes los implicados a nivel molecular en la patogénesis de esta enfermedad discrepando con la investigación realizada por Granados¹⁹ y Fiesco-Roa²⁰, a los cuales se les designó el prefijo FANC y letras en serie del alfabeto: FANCA (#227650), FANCB (#300515), FANCC (#227645), FANCD1 (#605724), FANCD2 (#613984), FANCE (#613976), FANCF (#613897), FANCG (#614082), FANCI (#609053), FANCJ (#609054), FANCL (#614083), FANCM (#609644), FANCN (#610832), FANCO (#613390), FANCP (#613951), FANCQ (#615272), FANCR (#617244), FANCS (#617883), FANCT (#616435), FANCU (#617247), FANCV (#617243), (respectivamente, se corresponden con: gen del grupo de complementación A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V de AF). La diferencia entre las cifras determinadas por los autores radica principalmente en los años en los cuales fueron hechas sus publicaciones, a medida q pasaba un año se actualizaban dichas cifras, y en el gen: VENTILADORES /BRCA1, el cual fue mencionado en la publicación de Fiesco-Roa²⁰.

Los autores consideran que estas proteínas que intervenían en las mutaciones tenían más de una función entre las que se destacaba la protección que le brindaban al genoma. Coincidió con lo planteado por los autores Fiesco-Roa²⁰ y parte Gutiérrez-Gutiérrez¹; es necesario seguir actualizando estas mutaciones por la importancia que tiene el entenderlas para poder combatir y ayudar a los padecientes de la AF.

Manejo y Tratamiento de la Anemia de Fanconi

El manejo médico de la AF depende del compromiso clínico del paciente. Según Dufour²¹ recomienda seguir un plan en conjunto al paciente hacia un centro especializado de hemato-oncología, donde estará periódicamente bajo vigilancia de los sistemas afectados. También se debe tener en cuenta la evaluación genética en parientes del caso



índice para identificar otros individuos posiblemente afectados. Los autores coincidimos con lo expresado por Dufour²¹ teniendo en cuenta que la AF es un trastorno autosómico.

El tratamiento de la AF, está dirigido a tres niveles fundamentales de la enfermedad: las anomalías físicas, el fallo medular y los tumores malignos. Incluye además el uso de factores estimulantes de colonias/citoquinas.²² Estos pacientes con falla medular hereditarios se indican medicamentos que aumentan los conteos periféricos con éxito parcial, sin embargo las respuestas cesan y aumentan el riesgo de tumores hepáticos.²³ Se han descubrimiento nuevos fármacos utilizando vectores integradores, que pueden movilizar eficientemente las células madre hematopoyéticas y el desarrollo de procedimientos optimizados para la transducción de estas.²⁴ En sus estudios Rojas-Jiménez²⁵ somete a terapias inmunosupresora con globulina antitimocito equina (ATGe) como primera línea de tratamiento, provocando en los pacientes una respuesta hematológica del 68 % y una sobrevida del 96%, así como un 37% y un 76% con globulina antitimocito conejo ATGc.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) consiste en la destrucción de las células madre de la médula ósea de un individuo para que puedan ser sustituidas por las de un donante libre de un efecto que provoca una patología. Además Sanjuán²⁶ et al en su estudio sobre la HSCT refiere que 2 años después el paciente evoluciona un 14,2% y de 15 a 30 años del trasplante a 71,2%. Es el único tratamiento efectivo para el fallo medular pero no cura la enfermedad en otros tejidos. Se han obtenido los mejores resultados en hermanos con Human Leukocyte antigen o Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)-idénticos, con un 65% de supervivencia pero no siempre es posible.²² Tahereh²⁷ et al, plantea en su estudio que la exposición a la radiación durante el trasplante puede aumentar el riesgo de tumores malignos posteriores, por lo que están en estudio alternativas libres de radiación de este procedimiento. Los autores consideramos que para un mejor tratamiento el paciente con AF no se debe exponer a radiaciones. El trasplante tiene a su vez un efecto negativo sobre la aparición de Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, postrasplante incrementándose el riesgo a 4.4



veces y su aparición se acelera en 16 años sobre los sujetos no trasplantados. El 40% de los sujetos injertados desarrollaron tumores malignos 15 a 20 años después.²

CONCLUSIONES

La AF como trastorno autosómico recesivo presenta manifestaciones clínicas como la baja estatura, hiperpigmentación de la piel, pancitopenia, predisposición a neoplasias y cáncer. La gran cantidad de fenotipos implica que el diagnóstico basado en la clínica no sea suficiente por lo que se usa para ello la citogenética, matriz genómica comparativa y prueba molecular. Actualmente se han descubierto 21 genes implicados en la patogénesis de esta enfermedad. El tratamiento de esta enfermedad se basa fundamentalmente en HSCT a pesar de aumentar el riesgo de tumores malignos posteriores.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez-Gutiérrez R, Pupo-Balboa J, Lavaut-Sánchez K, Calixt-Robert Y, Machín-García S. Diagnóstico citogenético de la anemia de Fanconi en pacientes cubanos con sospecha clínica de la enfermedad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2021 Mar [citado 2022 Jun 28]; 37(1): e1260. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000100007&lng=es
2. Hernández-Martínez A. Anemia de Fanconi. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2018 Oct [citado 2022 Jun 29]; 34(5): 730-734. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000500009&lng=es
3. Sagaseta-de-Ilurdoz M, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi: Consideraciones actuales. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2003 Abr [citado 2022 Jun 30]; 26(1): 63-78. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?>
4. Galeano L, Guevara G. Alteraciones cromosómicas estructurales inducidas por bioflavonoides de la dieta en linfocitos de anemia de Fanconi. Rev. Cienc. Salud [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 June 30]; 5(2): 26-36. Available from:



- http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732007000200004&lng=en.
5. García-Lázaro P, Barón-López M. Anemia aplásica idiopática en un niño de Otuzco, Perú: reporte de caso. Rev mex patol clín [Internet]. 2020;67(2):113–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/95555>
 6. Fiesco-Roa MO, Gómez-Moreno PG, Espinosa-Curiel RM, et al. Dismorfología como Herramienta Clínica para el Diagnóstico Temprano de Anemia de Fanconi. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2022 [citado 30 Jun 2022]; 43 (2):129-140. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105019>
 7. Gaitán-Fonseca C, Frías-Muñoz M, Guerrero-de la Torre LE, et al. Cuidado dental pediátrico en paciente con anemia de Fanconi: Reporte de un caso. Odovtos-Int J Dent Sc [Internet]. 2018 [citado 30 Jun 2022]; 20 (3):25-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82172>
 8. Nicoletti E, Rao G, Bueren JA, Río P, Navarro S, Surrallés J, et al. Mosaicism in Fanconi anemia: concise review and evaluation of published cases with focus on clinical course of blood count normalization. Ann Hematol [Internet]. 2020 [citado el 2 de julio del 2022]; 99(5):913–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-03954-2>.
 9. Hernández-Martínez A. Anemia de Fanconi. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2018 Oct [citado 2022 Jul 03]; 34(5): 730-734. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000500009&lng=es.
 10. Amaral A, De Lima SC, Silva LMB, Lemos-Pinto M, Lucena LRF, Marques-Salles T, et al. A new methodology for diagnosis of fanconi Anemia based on biological dosimetry. Arch Biosc Health [Internet]. 2019 [citado 2022 Jun 28]; 1(2):189–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18593/abh.23125>



11. He-Wu Z. Introductory chapter: Advances in the diagnosis and management of rare diseases. En: Rare Diseases. IntechOpen; 2020.
12. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2018 [citado 2022 Jun 28] ;125:35–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.013>
13. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). Biomed Rep [Internet]. 2021 [citado 2022 Jun 28] ; 15(3):74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/br.2021.1450>
14. Beddok A, Krieger S, Castera L, Stoppa-Lyonnet D, Thariat J. Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation. Oral Oncol [Internet]. 2020 [citado 2022 Jun 28] ; 108(104816):104816. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837520302529>
15. Asociación VACTERL [Internet]. Nih.gov. [citado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12672/asociacion-vacterl>
16. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ibmfs>
17. del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, López-Dóriga A, Belhadj S, Vargas-Parra G, et al. Exploración del papel de las mutaciones en los genes de la anemia de Fanconi en pacientes con cáncer hereditario. Cánceres [Internet]. 30 de marzo de 2020 [citado 2022 Jun 28] ; 12 (4): 829. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12040829>



18. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Duso BA, Curigliano G. Next generation sequencing (NGS): A revolutionary technology in pharmacogenomics and Personalized Medicine in cancer. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [citado 2022 Jun 28] ; 1168:9–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1_2
19. Granados D. Anemia de Fanconi, mutaciones de los genes FANC. *Elsevier Connect* [Internet]. 2018 mayo [citado el 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/anemia-fanconi-mutacion-genes-fanc>.
20. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev* [Internet]. 2019;37(100589):100589. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X19300505>
21. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *British journal of haematology*. [Internet]. 2017 [citado 2 Jul 2022]; 178(1): 32–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.14615>
22. García RT. Nuevos estudios sobre la terapia de la Anemia de Fanconi. [Internet]. 2018 [citado 2 Jul 2022]. Disponible en: <http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:kpzq7ugVT98J>
23. Fiesco-Roa M, Monsivais-Orozco A, Rodríguez A, et al. Síndromes de falla medular hereditarios: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2021 [citado 2 Jul 2022]; 42(4):192-207. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100740>
24. Río P, Navarro S, Bueren JA. Advances in gene therapy for fanconi anemia. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2018 [citado 2 Jul 2022]; 29(10):1114–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/hum.2018.124>
25. Rojas-Jiménez S, Valverde-Muñoz K. Anemia aplásica en población pediátrica de Costa Rica: experiencia de 10 años. *Acta méd. Costarricense* [Internet]. 2020 [citado 3 Jul 2022]; 62(3): 119-125. Disponible en:



http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022020000300119&lng=en.

26. Sanjuán LM, Balmaña J, García-Cuenca A, Lorente J, Larocca LM, Carrasco E, Heredia-Rubio CD. Carcinoma de células escamosas posterior al trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con anemia de Fanconi: un enemigo terrible: un enemigo terrible. *Oncología clínica y traslacional* [Internet]. 2022 [citado 3 Jul 2022]; 24 (2): 388-392. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8267812>
27. Tahereh R, Seyed Ali Mousavi, Azadeh Kiumarsi, Amir Kasaeian, Soroush Rad, Marjan Yaghmaie, et al. Trasplante de células madre hematopoyéticas de intensidad reducida sin radiación con depleción de células T in vivo de donantes relacionados y no relacionados compatibles para la anemia de Fanconi: análisis del factor pronóstico. *Hematología Experimental* [Internet]. 2022 [citado 3 Jul 2022]; 109: 27-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2022.02.003>.