

Anemia Fanconi : Review Article

Muthiah Khodista Syaka¹, Vania Christy M. Panjaitan¹, Egi Oktarian Gerliandi¹, Meidiana Kartika Dewi¹, Rani Himayani², Soraya Rahmanisa²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Anemia fanconi (AF) merupakan gangguan genetik langka dan multisistem yang memengaruhi berbagai aspek fisiologis, terutama sumsum tulang, dan meningkatkan risiko terjadinya kanker, seperti leukemia mieloid akut (AML) dan kanker kepala-leher. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada 23 gen jalur perbaikan DNA AF/BRCA. Artikel ini menyajikan hasil studi literatur tentang FA, dengan fokus pada etiologi, patofisiologi, patologi molekuler, diagnosis, faktor risiko, gejala klinis, dan tatalaksana. Melalui metode studi literatur, penulis mengumpulkan informasi dari sumber-sumber jurnal nasional dan internasional antara tahun 2012 hingga 2021. Etiologi AF melibatkan mutasi pada 23 gen FA, dengan variasi frekuensi pembawa tergantung pada kelompok etnis. Patofisiologi AF terkait dengan ketidakmampuan sel memperbaiki kerusakan DNA interstrand crosslinks (ICLs), yang dapat mengarah pada kegagalan sumsum tulang. Patologi molekuler melibatkan fungsi FA/BRCA repair pathway dan dampaknya terhadap genom. Diagnosis AF memerlukan evaluasi klinis, analisis molekuler, dan pemeriksaan sumsum tulang. Faktor risiko melibatkan aspek genetik dan frekuensi pembawa tertentu dalam populasi etnis. Gejala klinis AF melibatkan anemia, infeksi, dan manifestasi somatik. Tatalaksana AF tergantung pada tingkat keparahan, dengan *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) sebagai pilihan utama. HSCT dari donor sepadan, tidak sepadan, atau haploidentik telah memberikan hasil yang semakin baik. Studi ini menggarisbawahi pentingnya diagnosis dini AF untuk meningkatkan prognosis. Meskipun HSCT merupakan pilihan pengobatan utama, pertimbangan risiko dan manfaat harus diperhatikan secara cermat. Hasil studi literatur ini memberikan wawasan mendalam tentang FA, mendukung upaya pemantauan dan manajemen yang tepat bagi individu dengan kondisi ini.

Kata Kunci: anemia fanconi, biologi molekuler, kelainan kongenital

Anemia Fanconi: Review Article

Abstract

Fanconi anemia (FA) is a rare, multisystem genetic disorder that affects various physiological aspects, especially the bone marrow, and increases the risk of cancer, such as acute myeloid leukemia (AML) and head and neck cancer. This disease is caused by mutations in 23 genes of the FA/BRCA DNA repair pathway. This article presents the results of a literature study on FA, with a focus on etiology, pathophysiology, molecular pathology, diagnosis, risk factors, clinical symptoms, and management. Through literature study methods, the author collected information from national and international journal sources between 2012 and 2021. The etiology of FA involves mutations in 23 FA genes, with variations in carrier frequency depending on ethnic group. The pathophysiology of FA is related to the inability of cells to repair damaged DNA interstrand crosslinks (ICLs), which can lead to bone marrow failure. Molecular pathology involves the function of the FA/BRCA repair pathway and its impact on the genome. Diagnosis of FA requires clinical evaluation, molecular analysis, and bone marrow examination. Risk factors involve genetic aspects and specific carrier frequencies in ethnic populations. Clinical symptoms of FA involve anemia, infection, and somatic manifestations. Management of FA depends on the severity, with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) being the primary choice. HSCT from matched, nonmatched, or haploidentical donors has provided increasingly better results. This study underscores the importance of early diagnosis of FA to improve prognosis. Although HSCT is the primary treatment option, careful consideration of risks and benefits must be taken. The results of this literature study provide in-depth insight into FA, supporting appropriate monitoring and management efforts for individuals with this condition.

Keywords: anemia fanconi, molecular biology, congenital abnormalities

Korespondensi : Muthiah Khodista Syaka, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Kota Bandar Lampung, 082373579394, muthiahkhodistasyaka@gmail.com

Pendahuluan

Anemia fanconi (AF) merupakan suatu gangguan genetik langka, multisistem, yang ditandai oleh kegagalan sumsum tulang (BMF); malformasi somatik; predisposisi kanker, terutama leukemia mieloid akut (AML) dan

kanker epitel kepala dan leher; serta sensitivitas yang sangat tinggi terhadap sitokin proinflamasi dan agen alkilasi.^{1,2}

Anemia fanconi disebabkan oleh mutasi inaktif biallelic pada salah satu dari 23 gen jalur perbaikan DNA FA/BRCA.^{3,4} Selain

perbaikan DNA, protein AF terlibat dalam banyak fungsi, termasuk detoksifikasi aldehida, hipersensitivitas sitokin peradangan, regulasi siklus sel melalui jalur p53/p21, dan fosforilasi oksidatif.^{5,6,7,8,9,10} Gangguan pada fungsi-fungsi ini berkontribusi pada kelelahan sel punca hematopoietik (HSC), yang menyebabkan BMF. Dalam studi artikel ini, kami menyajikan rangkuman studi pustaka yang menyoroti kondisi Anemia Fanconi, mulai dari etiologi, patofisiologi, patologi molekuler faktor risiko, gejala klinis, diagnosis, dan tatalaksana dari anemia Fanconi. Tujuan dari penelitian ini ialah mengetahui gambaran kondisi Anemia Fanconi, rencana pemantauan khusus jangka panjang, serta aspek utama dari manajemen umum pasien dengan AF.

Metode

Artikel ini disusun dengan menggunakan metode studi literatur. Metode ini dilakukan dengan mencari dan menelusuri artikel dari berbagai sumber jurnal nasional dan internasional. Penulis menggunakan kata kunci seperti anemia fanconi, biologi molekuler, kelainan kongenital untuk mencari sumber data dari Pubmed dan NCBI. Setelah mengumpulkan artikel, penulis melakukan analisis dan interpretasi terhadap hasil penelitian yang terdapat pada artikel yang dipilih, kemudian merangkum hasil tersebut.

Isi

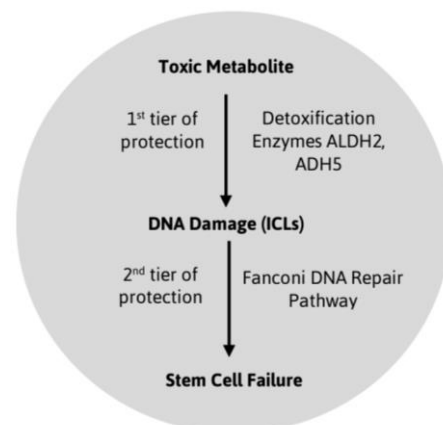
Etiologi

Pada tahun 2014, *Fanconi Anemia Research Fund* menerbitkan *clinical care guideline* dan disebutkan bahwa terdapat 16 gen anemia fanconi yang telah ditemukan. Saat ini para peneliti berhasil mengidentifikasi 23 gen yang ketika bermutasi akan menyebabkan Anemia Fanconi, yaitu FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCO/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7, FANCW/RFWD3, dan FANCY/FAP100. Semua varian patogen pada gen ini bersifat resesif autosomal, kecuali FANCB yang terpaut kromosom X, dan FANCR/RAD51 yang bersifat autosomal dominan. Frekuensi pembawa AF

adalah 1:181 pada populasi umum di Amerika Utara dan 1:93 di Israel. Populasi tertentu memiliki 'founder effect' dengan peningkatan frekuensi pembawa (1 per 100 atau bahkan kurang), misalnya Yahudi Ashkenazi (FANCC dan FANCD1/BRCA2), Afrikaner (FANCA), Afrika subSahara (FANCG), Gipsi Spanyol (FANCA), dan Asia Selatan dari India dan Pakistan (FANCL)¹¹.

Patofisiologi

Anemia Fanconi merupakan penyakit multisistem yang disebabkan oleh ketidakmampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Sel-sel dari pasien tidak mampu memperbaiki DNA *interstrand crosslinks* (ICLs), yaitu lesi yang secara kovalen menghubungkan dua untai DNA dan menghambat proses seluler penting dalam replikasi dan transkripsi DNA.¹¹



Gambar 1. Sistem Dua Tingkat Untuk Perlindungan Hematopoietic Stem Cells¹²

Toxic metabolite dihasilkan oleh metabolisme sel normal atau akibat ingesti (misalnya alkohol), enzim termasuk aldehida dan alkohol dehidrogenase akan mendetoksifikasi *toxic metabolite* menjadi molekul tidak toksik. Bahkan dengan perlindungan tingkat pertama yang berfungsi secara penuh, beberapa metabolit beracun lolos dari detoksifikasi dan menyebabkan kerusakan DNA. Jalur perbaikan DNA anemia fanconi, perlindungan tingkat kedua, kemudian diperlukan untuk menghilangkan lesi DNA yang berguna mencegah kematian sel atau mutagenesis. Dalam skenario di mana lebih banyak lesi terjadi karena kurangnya perlindungan enzimatik tingkat pertama

detoksifikasi, sel akan lebih bergantung pada jalur perbaikan DNA yang efisien karena beban kerusakan DNA yang lebih besar. Dengan demikian, kekurangan kedua tingkat perlindungan tersebut menyebabkan penyakit yang parah seperti *bone marrow failure* dan *Squamous Cell Carcinoma (SCC)*.¹²

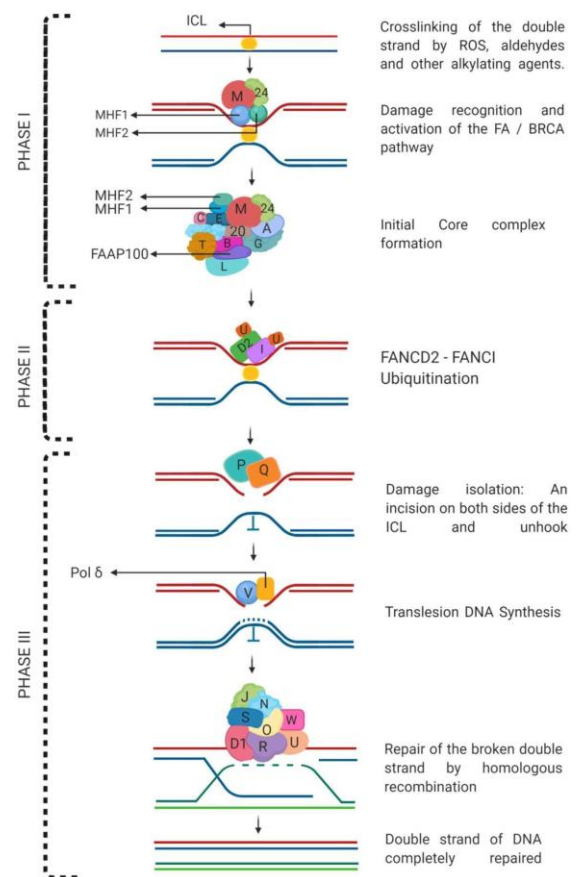
Patologi molekuler

Semua protein yang dikodekan oleh gen Anemia Fanconi berpartisipasi dalam *FA/BRCA repair pathway*, yang mendeteksi kerusakan yang secara kovalen mengikat kedua untai DNA (*interstrand crosslinking/ICL*) dan mengoordinasikan perbaikannya melalui monoubiquitinasi dan rekombinasi homolog.¹³

ICL terbentuk dalam DNA dengan adanya agen eksogen, seperti kemoterapi kanker, serta agen endogen, seperti metabolit alkohol, asap rokok, asetaldehida, dan malondialdehid.¹⁴ Lesi ini menyebabkan blokade transkripsi dan replikasi, sehingga mustahil untuk memisahkan DNA beruntai ganda. Pada titik ini, respons terhadap kerusakan DNA dan proses perbaikan rekombinasi homolog yang bekerja pada fase S diaktifkan.¹⁵ Individu tanpa kelainan dalam kelompok gen ini berhasil menghilangkan ICL. Namun, pasien dengan anemia fanconi tidak memiliki mekanisme yang optimal. ICL yang tidak diperbaiki menyebabkan kerusakan DNA dan penggabungan ujung bebas yang tidak homolog, yang terlihat dan dapat dihitung pada kromosom metafase.¹⁴ Akibatnya, terdapat akumulasi kerusakan pada genom, ketidakstabilan kromosom, risiko tinggi kanker dan kelainan kongenital.¹³ Baru-baru ini, protein anemia fanconi ditemukan untuk memenuhi fungsi nonkanonik lainnya dalam menjaga integritas informasi genetik dan metabolisme sel, yang menjelaskan kompleksitas *FA/BRCA pathway*, dan disregulasinya dalam etiologi fenotip.¹⁶

Fungsi kanonik protein FANC adalah untuk memperbaiki ICL, yang dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu 1) pengenalan kerusakan, aktivasi kompleks inti Anemia Fanconi, dan monoubiquitinasi FANCD2 dan FANCI; 2) pembentukan kompleks FANCD2-FANCI; dan 3) aktivasi kompleks perbaikan dan perbaikan DNA.^{16,17}

Pada tahap pertama, FANCM, bersama dengan protein non-AF FAAP24 dan kofaktor pengikat DNA protein terkait FANCM (MHF)1 dan MHF2 yang mengandung lipatan histon, mengenali lokasi lesi (ICL) dan segera merekrut AF dan non-AF. Protein-AF untuk membentuk kompleks inti (FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, FANCT/UBE2T, FAAP100 dan FAAP20), yang memonoubiquitinasi FANCD2 dan FANCI.^{18,19,20} Pada tahap kedua, kompleks FANCD2-FANCI atau kompleks ID (*isolation damage*) terbentuk, dengan ubiquitinasi yang memungkinkan perpindahannya ke lokasi kerusakan (pembentukan fokus) dan koordinasi perbaikan ICL.²¹



Gambar 2. FA/BRCA repair pathway

Terakhir, pada tahap ketiga, rekrutmen AF dan protein non-AF lainnya yang membuat sayatan DNA di kedua sisi ICL dan melepaskan kaitannya (FANCP/SLX4 dan FANCI/XPF), sintesis DNA translesi (FANCV/REV7 dan non-FANCV lainnya) Protein FA), dan perbaikan melalui rekombinasi homolog melalui pembentukan perantara *Holliday junction*

terjadi untuk sintesis dan penggantian akhir rangkaian untai ganda DNA (FANCD1/BRCA2, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCO/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7 dan FANCW/RFWD3). Selama fase S, deteksi ICL mengarah pada perbaikannya, dan protein seperti ATR-CHK1 mengaktifkan titik kontrol siklus sel untuk menurunkan kecepatan replikasi DNA dan memungkinkan perbaikan selesai.^{13, 16}

Diagnosis dini AF memungkinkan antisipasi kemungkinan komplikasi sehingga mempengaruhi prognosis. Diagnosis dini mungkin didasarkan pada kecurigaan klinis dan temuan positif dari analisis genetik, dan tes kerusakan kromosom digunakan untuk memastikan diagnosis; tes molekuler seperti *western blotting*, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) dan studi sekuensing gen menggunakan *next-generation sequencing* (NGS) juga digunakan sebagai metode diagnostik.^{22,23}

Faktor Risiko

Anemia Fanconi adalah suatu penyakit turunan resesif autosomal, walaupun sekitar 2% kasus diturunkan secara resesif terkait-X, baik melalui homozigot atau heterozigot.²⁴ Analisis urutan DNA dapat mengidentifikasi berbagai alel patogen, termasuk mutasi titik, duplikasi, gangguan penyambungan, dan delesi.²⁵ Mutasi pada gen AF mengakibatkan disfungsi dalam perbaikan DNA untai ganda. Sejauh ini, lebih dari 23 gen komplementasi AF (FANC) telah diidentifikasi, semuanya terlibat dalam jalur perbaikan DNA.²⁶ Mayoritas dari gen-gen ini bersifat resesif autosomal, kecuali beberapa seperti FANCB yang terletak pada kromosom X dan FANCR (RAD51), yang bersifat dominan autosomal.²⁷

Anemia Fanconi merupakan jenis anemia yang sangat langka.²⁸ Secara keseluruhan, diperkirakan bahwa 1 dari 136.000 bayi baru lahir mengalami anemia Fanconi, dengan variasi angka antara 1 dalam 100.000 hingga 250.000 kelahiran.²⁹ Data registrasi di Eropa menunjukkan prevalensi anemia Fanconi hanya sekitar 4-7 per juta kelahiran hidup. Penyakit ini ditemukan pada berbagai kelompok etnis.³⁰ Meskipun,

prevalensinya lebih tinggi pada populasi tertentu seperti Afrika Selatan, orang kulit hitam sub-Sahara, dan Gitanos Spanyol dengan angka sekitar 1 dalam 40.000 kelahiran.³¹ Frekuensi pembawa lebih tinggi di kalangan Yahudi Ashkenazi di Amerika Serikat, mencapai 1 kasus per 100 orang, dengan angka kejadian sekitar 1 kasus per 30.000 kelahiran. Meskipun ada kecenderungan sedikit lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan, secara keseluruhan, 99% kasus terjadi pada kedua jenis kelamin.³²

Gejala Klinis

Pada pasien remaja hingga dewasa (kurang dari 50 tahun) ditemukan beberapa gejala penyakit seperti gejala PNH (*Proxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*) yakni anemia hemolitik, hemoglobinuria, dan gejala somatik, mudah lelah, nafas pendek, gejala MDS (Myelodisplastik Sindrom), yakni mudah memar, berdarah, mudah terkena penyakit infeksi, kelelahan, sesak nafas dan pucat, dan kumpulan gejala klinis yang lain akibat gangguan dari hematopoiesis di sumsum tulang (*bone marrow*). Patogenesis dari anemia fanconi berujung pada kondisi pansitopenia, sehingga umumnya muncul gejala klinis berupa keluhan anemia.³³

Diagnosis

a. Anamnesis

Pada anamnesis didapatkan keluhan utama berupa gejala anemia seperti nafas pendek, nyeri dada, pusing, kelemahan, dan lain-lain. Kemudian bisa didapatkan riwayat epistaksis, petekie, dan kesulitan menghentikan perdarahan akibat trombositopeni. Kadang juga ditemui keluhan *flu-like* yang tak kunjung pulih. Sering ditemukan prevalensi tinggi pada pasien anak-anak dengan riwayat kelahiran dengan berat badan rendah, pada keluhan penurunan berat badan yang signifikan perlu disingkirkan kanker sebagai diagnosis. Penting untuk menanyakan riwayat persalinan dengan defek fisik, pernikahan orang tua pasien yang masih dalam satu kerabat, serta riwayat keluarga kanker dan terpapar kemoterapi yang bersifat toksik.³⁴

b. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik umumnya selain didapatkan temuan khas anemia (pucat, petekie, memar, akral dingin) dan infeksi, biasanya tak ditemukan limfadenopati, tak didapatkan pembesaran hepar atau limfa.³³ Pada kasus anak-anak ditemukan defek kelahiran dengan perawakan anak pendek, lesi "café-au-lait" yakni pigmentasi coklat muda pada 50% kasus. Abnormalitas struktural yang dijumpai pada ekstremitas atas berupa gangguan struktur ibu jari (tak ada, pendek, bifid, hipoplastik) dan ulna yang displastik. Sedangkan pada ekstremitas bawah sering didapat polidaktil, ibu jari kaki yang pendek, kaki *clubing*, telapak datar, dislokasi panggul, tulang femur tak normal, bahkan didapat osteoma pada femur. Abnormalitas skeletal yang lain misalnya didapat anomali pada kepala dan wajah (mikrosefali, hidrosefali, frontal bossing, dan lain lain), kadang juga ditemukan spina bifida, skoliosis, dan costae yang tak normal pada susunan vertebrae. Anomali lain yang didapatkan misalnya lipatan epicanthus, proptosis, katarak, kebutaan epiphora serta anomali telinga dan tak ditemukannya membran timfani.³⁴

c. Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan darah lengkap:

Pada darah perifer utamanya ditemui pansitopeni, awalnya ditemui trombositopeni, kemudian didapatkan makrositosis (MCV meningkat) dengan eritrosit umumnya tak menunjukkan anisositosis atau poikilositosis yang relevan. Jarang didapatkan defisiensi besi. Leukopenia kadang ditemukan, terutama neutropenia. Kadang di temukan keberadaan sel prekursor dan sel blas, platelet abnormal atau sel sel abnormal lainnya. Didapatkan meningkatnya α -fetoprotein dan hemoglobin F.³³

2. Pemeriksaan Sumsung tulang:

Hasil aspirasi atau biopsi sumsum tulang biasanya baru didapat pada pasien usia minimal yakni 7 tahun, dilakukan untuk menilai morfologi selular, biasanya didapatkan penurunan selularitas, jarang didapatkan hilangnya sama sekali selularitas sumsum tulang. Didapatkan aplastik dan sumsum tulang

hiposeluler dengan kekosongan < 10% dan 30% sel hematopoietik pada anak-anak dan remaja. Tampak peningkatan sel stromal (plasma), pembentukan folikel oleh limfosit, dan sel mast. Tak ditemukan megakaryosit, dan tak ditemukan fibrosis.³³

3. Analisis Molekular

Sebagai konfirmasi ditemukan abnormalitas pada pemeriksaan sitogenetik darah perifer dengan agen clastogenic, berupa DEB (diepoxy butane) dan MMC (mitomycin C) menunjukkan peningkatan penghancuran kromosom dengan tampilan tri-radial figure dan quadri-radial figure, pada pemeriksaan siklus sel didapatkan peningkatan penghentian fase G2/M dengan inkubasi dengan agen clastogenik.³³

Pemeriksaan sitogenetik dengan hasil aspirasi sumsum tulang didapatkan abnormalitas dengan diagnosis menyerupai leukimia (sehingga perlu dilakukan pemeriksaan HLA typing) dan MDS (myelodisplasia sindrom) dengan abnormalitas paling sering ditemukan pada kromosom 1, 3, 7, 5, 8, dan 11.³³

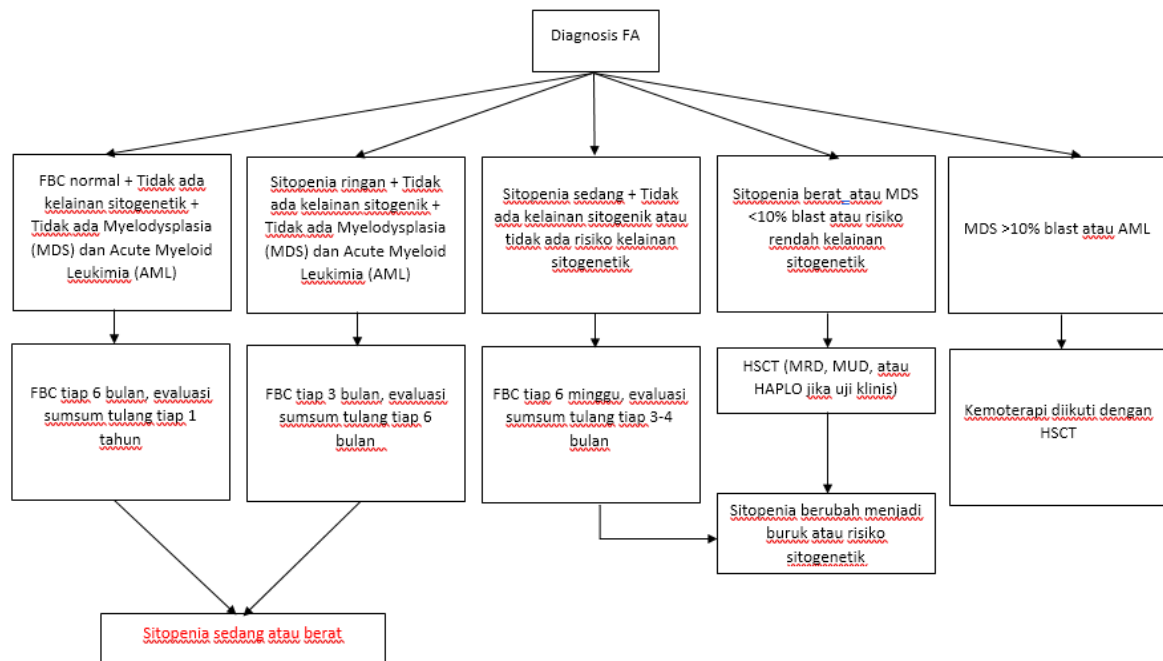
Pemeriksaan baru yang tidak dilakukan secara rutin juga bisa dilakukan dengan uji FANCD2 dengan memeriksa monoubiquitination dengan western blot pada limfosit darah perifer untuk mengevaluasi kemampuan dari core-FA kompleks untuk monoubiquitinate FANCD2 dan tingkatan dari ekspresi protein FANCD2, tes ini sangat sensitif dan spesifik, bila skin fibroblast didapat negatif, hal ini menandakan adanya AF yakni adanya mosaikisme berupa timbulnya reversi atau mutasi pada sel hematopoietik yang berhubungan dengan kegagalan sumsum tulang dan penurunan sensitivitas sel darah terhadap agen clastogen yang merusak DNA. Pemeriksaan tak rutin lainnya yakni mengidentifikasi kelompok komplementasi dengan vektor retroviral atau lentiviral, serta melakukan sekuensing dan identifikasi mutasi untuk mendiagnosis

preimplantasi dan menilai prognosis dari anemia fanconi.³³

d. Tatalaksana

Individu yang didiagnosis dengan AF memiliki peluang kumulatif untuk mengembangkan keganasan myeloid antara usia 30 dan 40 tahun, berkisar antara 30% hingga 40%.^{35,36} Kelainan ini sering terjadi

karena kelainan kariotipe klonal dan translokasi yang tidak seimbang, yang mengakibatkan penambahan atau kehilangan kromosom.^{37,38} Identifikasi perubahan sitogenetik tertentu sangat penting dalam menentukan waktu yang tepat untuk HSCT (Gambar 1), karena dapat menunjukkan hasil yang buruk.



Gambar 3. Pemantauan hematologi pasca diagnosis dan proses pengambilan tatalaksana. Dimodifikasi dari Dufour. BM, sumsum tulang; FBC, hitung darah lengkap; haplo, donor haploidentik; MRD, donor terkait yang cocok; MUD, cocok dengan donor yang tidak ada hubungan

Anomali yang paling umum pada AF adalah perolehan salinan tambahan kromosom 1q.³⁶ Hal ini dapat terjadi bahkan tanpa kehadiran MDS/AML dan tidak selalu berarti adanya transformasi dalam waktu dekat. Di sisi lain, monosomi 7/del(7q) dipandang sebagai indikator transformasi, sehingga memerlukan transplantasi sel induk hematopoietik segera (HSCT).³⁶ Perubahan sitogenetik tambahan yang menunjukkan prognosis yang tidak baik termasuk perolehan kromosom 3q, yang sering terjadi sebelum terjadinya monosomi 7 atau penghapusan kromosom 7q.^{39,40} Selain itu, anomali pada gen RUNX1, seperti penataan ulang yang tersembunyi, juga menunjukkan perlunya transplantasi sel induk hematopoietik dini (HSCT).⁴¹

Dalam kasus MDS/AML yang jelas, HSCT segera diperlukan. Penting untuk memprioritaskan pencegahan kondisi ini,

karena penelitian telah menunjukkan bahwa transplantasi yang dilakukan saat MDS/AML aktif menghasilkan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) yang jauh lebih buruk dibandingkan dengan transplantasi yang dilakukan saat pasien berada dalam remisi total.⁴² Temuan ini menekankan pentingnya menerapkan strategi pemantauan yang tepat untuk mendeteksi dan mengatasi 'momentum'. Mereka juga menunjukkan bahwa pendekatan sitoreduktif, meskipun terdapat potensi bahaya toksisitas yang tidak diinginkan, tidak boleh diabaikan karena kekhawatiran tentang efek toksik yang tidak diinginkan setelah HSCT.⁴²

Regimen kemoterapi pra-HSCT yang digunakan dalam penelitian ini adalah rejimen FLAG, yang terdiri dari pemberian fludarabine setiap hari dengan dosis 30 mg/m², pemberian sitarabine dua kali sehari dengan dosis 1 g/m²

selama lima hari, bersama dengan G-CSF. Setelah kemoterapi ini, HSCT dilakukan selama fase aplastik tanpa menunggu pemulihan hematopoietik. Penelitian yang dilakukan oleh peneliti Perancis dan Brazil ini melaporkan tingkat kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit dalam 3 tahun sebesar 53% dan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan sebesar 53%. Namun, perlu dicatat bahwa terdapat tingginya insiden infeksi jamur dan virus pada pasien.⁴³

Indikasi HSCT

HSCT adalah satu-satunya penanggulangan untuk BMF, tetapi selain dari kematian yang melekat pada prosedur tersebut, diketahui juga meningkatkan risiko dan mempercepat kemunculan keganasan.⁴⁴ Oleh karena itu, indikasi untuk transplantasi harus dipertimbangkan dengan hati-hati, berdasarkan evaluasi menyeluruh terhadap risiko dan manfaat.⁴⁵

Indikasi yang sudah mapan untuk HSCT pada AF melibatkan sitopenia parah atau progresi sitopenia moderat, aberrasi sitogenetik dengan prognosis buruk, dan MDS/AML yang termanifestasi.^{1, 31, 46}

Perhatian khusus diperlukan untuk pasien BRCA2, yang, karena tingginya kejadian AML (insiden kumulatif [CI] sebesar 80%) dan kanker padat (CI sebesar 97%) dalam 10 tahun pertama usia, mungkin dipertimbangkan untuk HSCT preventif. Waktu optimal untuk HSCT adalah saat sitopenia beralih dari moderat menjadi parah, sebelum ketergantungan transfusi, mungkin sebelum terapi androgen, dan sebelum evolusi klonal.^{47,1, 31}

Selama 20 tahun terakhir, hasil HSCT pada pasien dengan AF telah meningkat secara dramatis karena pengurangan dosis agen alkilasi dan radiasi, pengenalan fludarabin, dan penggunaan depleksi sel T penerima (TCD) yang meningkatkan tingkat engraftmen dan tingkat penyakit graft-vs-host (GVHD).⁴⁸ Dalam berbagai pengaturan donor, OS mencapai puncak dari 84% hingga 95% atau lebih, dengan tingkat keganasan pasca-HSCT yang bervariasi.^{48,49} Tabel 1 sampai 3 berikut merangkum hasil kohort terbesar pasien AF yang menjalani transplantasi dari donor terkait yang cocok (MRD), donor tidak terkait yang cocok (MUD), dan donor alternatif (AD).

Tabel 1. Hasil dari kelompok pasien dengan AF yang paling besar dan menjalani transplantasi dari donor sejar terkait.

Reference	Patients (n)	Prevalently using conditioning	Follow-up	aGVHD	cGVHD	TRM/NRM	OS	Malignancies, No. (%)
Pasquini et al ⁴⁵ (2008)	148	Cy±ATG±Bus TAI, TLI, TBI+ Cy±ATG	5 years (censored)	19% (grades II-IV)	20% at 5 years	17.5% (overall)	78% (IRR) 81% (no IRR)	4/148 (2.7%)
Peffault de Latour et al ²⁶ (2013)	211 (post 1999)	Flu+ATG±IRR	6 years	36% (grades III-IV)	20% at 5 years	14%	76% at 5 years	15-year CI 15% overall
Benajiba et al ⁴⁶ (2015)	20	Flu+Cy	2 years	15% (grades III-IV)	10% extensive 15% limited	5%	95% at 2 years	0
Bonfim et al ⁴⁷ (2019)	91	Cy+ATG	3-7 years	11% (grades II-IV)	23.5%	7%	95% at 5 years	1/43 (2.3%)
Bernard et al ⁴⁸ (2021)	42	Flu-Cy-alemtuzumab	74.4 months	6.1% (grades II-IV) overall	2.4% overall	13.8% overall	85.4% at 5 years	3/82 (3.6%) overall

ATG:antithymocyte globulin; Bus:busulfan; Cy:cyclophosphamide; Flu:fludarabine; IRR:irradiation in conditioning regimen; NR:not reported; TAI:thoraco-abdominal irradiation; TBI:total body irradiation; TLI:total lymph node irradiation; TRM/NRM:transplant-related mortality/nonrelapse mortality⁶².

Tabel 2. Outcome dari kohort pasien terbesar dengan AF yang menjalani transplantasi dari donor tidak seajar yang sepadan.

Reference	Patients (n)	Conditioning regimens	Follow-up	aGVHD	cGVHD	TRM/NRM	OS	Secondary malignancies
Wagner et al ⁴⁹ (2007)	98	No Flu (Cy±Bus±ATG+IRR) Yes Flu (Flu+Cy±ATG±IRR±Bus)	3 years	16% Flu+TCD 70% No Flu No TCD	31%	47% Flu 81% no Flu at 3 years	52% Flu 13% no Flu at 3 years	NR
Peffault de Latour et al ²⁶ (2013)	176 post-1999	Flu ATG±IRR	6 years	36% (grades III-IV)	16% at 5 years	27% at 5 years	64% at 5 years	15 years CI 15% overall
Bernard et al ⁴⁸ (2021)	23	Flu-Cy-alemtuzumab or ATG	74.4 months	6.1% overall	2.4% overall	13.8% overall	95.7% at 5 years	NR
Bonfim et al ³⁴ (2022)	51	Flu-Cy-ATG	5 years	16%	27%	NR	83%	NR

ATG:antithymocyte globulin; Bus:busulfan; Cy:cyclophosphamide; Flu:fludarabine; IRR:irradiation in conditioning regimen; NR:not reported; TAI:thoraco-abdominal irradiation; TBI:total body irradiation; TLI:total lymph node irradiation; TRM/NRM:transplant-related mortality/nonrelapse mortality⁶².

Tabel 3. Outcome dari kohort pasien terbesar dengan AF yang menjalani transplantasi dari donor alternatif.

Reference	Patients (n)	Donor type	Prevalently using conditioning	Follow-up	aGVHD	cGVHD	TRM/NRM	OS	Malignancies, No. (%)
MacMillan et al ⁵⁰ (2015)	130	73 MUD (TCD) 39 1-2 MM (no TCD) CB 18 1Ag MM Unrelated (TCD)	Flu+Cy+ATG+TBI (in the most recent patients) with thymic shielding	7.7 years	20% (grades II-IV)	10%	NR	58% at 5 years	11/130 (8.4%)
Mehta et al ⁵¹ (2017)	45	25 MUD 14 MMUD 6 MMRD All TCD	Bu-Flu-Cy-ATG	41 months	6.7% (0 grades III-IV)	3/45 (6.7%) limited, 0 extensive	NR	80% at 3 years	1/45 (2.2%)
Ebens et al ⁵² (2018)	57	All TCD 32 (m)MUD BM 20 (m)MUD UCB 2 MMRD 1 8/8 HLA parental BM 1 MMSD UCB+ BM boost	Flu-Cy-TBI-ATG	6.2 years	12% grades II-IV	4/57 (7%)	NR	86% at 5 years	NR
Zubicaray et al ⁵⁵ (2021)	123	MMUD (all TCD)	Flu-Cy-TBI-ATG	44.8 months	41% grades II-IV	5% limited 10% extensive	NR	62% at 2 years	NR

ATG:antithymocyte globulin; BM:bone marrow; Bus:busulfan; CB:cord blood; Cy:cyclophosphamide; Flu:fludarabine; HLA:human leukocyte antigen; IRR:irradiation in conditioning regimen; MM:mismatched; MMRD:mismatched related donor; MMUD:mismatched unrelated donor; MUD:matched unrelated donor; NR:not reported; TBI:total body irradiation; TRM/NRM:transplant-related mortality/nonrelapse mortality; UCB:unrelated cord blood⁶².

HSCT Haploidentik pada FA

Pada pasien yang tidak memiliki donor standar, HSCT haploidentik merupakan strategi yang menjanjikan. Prosedur ini memberikan kesempatan bagi hampir semua pasien untuk menjalani HSCT dengan aksesibilitas yang cepat.⁶² Penggunaan dosis mega sel punca hematopoietik (HSC) dan deplesi limfosit T donor aloreaktif dari graf secara signifikan mengurangi insiden penolakan graft dan GVHD yang awalnya diamati.⁵⁰ Tabel 6 merangkum hasil dari kohort pasien terbesar dengan AF

yang menjalani transplantasi dari donor haploidentik.

Saat ini, terdapat dua platform untuk TCD yang digunakan. Pada satu platform, sel TCR αβ+ didepleksi melalui manipulasi graf, sedangkan pada yang lainnya, subpopulasi sel T tertentu (misalnya, TCR γδ⁺) yang memiliki efek pelindung graft dan efek *graft versus leucemia* (GVL) dipertahankan. Sebuah kohort 24 pasien dengan AF yang menjalani transplantasi dengan platform ini menunjukkan tingkat kelangsungan hidup bebas peristiwa (EFS) selama 2 tahun sebesar

86,3% dan tingkat aGVHD derajat I hingga II serta cGVHD sebesar 17,4% dan 5,5%, secara berurutan⁵¹. Namun, karena sistem TCD ini mahal, menuntut teknis, dan sulit diakses di banyak negara, beberapa kelompok lebih memilih untuk menggunakan strategi berbasis siklofosamid pascatransplantasi (PTCY) pada dosis yang lebih rendah untuk membatasi keparahan mukositis.⁵² Dalam studi di Brasil, sebuah kelompok pasien yang mendapatkan terapi serum (ATG atau alemtuzumab) pada platform ini menunjukkan tingkat OS sebesar 82%, tetapi tingkat aGVHD derajat II hingga IV dan tingkat cGVHD sedang hingga parah sebesar 28% dan 26%, masing-masing. Rekonstitusi imun yang tertunda dan reaktivasi virus tetap menjadi perhatian utama dalam pengaturan ini.⁵²

Sebuah studi perbandingan terbaru dari European Society for Blood and Marrow Transplantation³⁵ melaporkan OS 2 tahun yang lebih unggul (80%) dan EFS (86%) pada

pasien yang menerima HSCT haploidentik dengan TCD *in vivo* dibandingkan dengan mereka yang menerima transplantasi haplo dengan TCD *ex vivo* (OS 2 tahun 60%, EFS 56%), yang pada gilirannya memiliki tingkat aGVHD derajat II yang jauh lebih rendah (17%) dibandingkan dengan mereka dengan TCD *in vivo* (40%).⁵³

Dengan tujuan untuk memastikan engraftmen dan meningkatkan rekonstitusi imun pada pasien dengan AF yang menjalani transplantasi dari donor haploidentik, sebuah uji klinis yang sedang berlangsung (NCT04784052) sedang mengevaluasi regimen preparatif tanpa radiasi, intensitas rendah yang mengandung JSP191 (antibodi monoklonal manusiawi yang menarget CD117 dan menyebabkan kematian sel punca). Ini dikombinasikan dengan globulin anti-timosit kelinci, siklofosamid, fludarabin, dan rituximab, diikuti oleh infus sel punca donor TCD $\alpha\beta^+$.

Tabel 4. Outcome dari kelompok pasien terbesar dengan AF yang menjalani transplantasi dari donor haploidentik.

Reference	Patients (n)	Prevalently using conditioning regimen	Follow-up	aGVHD	cGVHD	TRM/NRM	OS	Malignancies, %
Bonfim et al ⁵³ (2017)	26	Flu-mini TBI±ATG+ PTCY	30 months	75% no ATG 14.2% ATG	83% no ATG 14.2% ATG	41.6% no ATG 21.4% ATG	72.6% at 1 year	NR
Ayas et al ⁵⁴ (2019)	19	Flu-mini TBI-ATG+ PTCY	38.3+5.8 months	Grades III-IV 15.7%	Extensive in 1 patient (5.3%)	5.2%	89.2%+7.2% at 5 years	None
Bonfim et al ⁵⁴ (2022)	49	Flu-mini TBI-ATG or alemtuzumab	3.8 years	Grades II-IV 28%	26%	8/49 (16.3%)	82% at 2 years	4%
Strocchio et al ⁵⁵ (2021)	24	Flu-CY-mini TBI Alfa/beta/CD19 depletion	5.2 years	Grades I-II 17.4%	5.5%	0	100% at 5 years	4.1%

TG, antithymocyte globulin; Cy, cyclophosphamide; Flu, fludarabine; NR, not reported; PTCY, posttransplantation cyclophosphamide; TBI, total body irradiation; TRM/NRM, transplant-related mortality/ nonrelapse mortality⁶².

Terapi Non-Transplantasi

Androgen sintesis oksimetolon dan danazol terbukti dapat menghasilkan respons hematologis sementara pada dua pertiga pasien, menjadikan pengobatan ini sebagai pilihan yang wajar bagi pasien yang saat itu tidak dapat mengakses HSCT, memberikan mereka jembatan hingga kemungkinan transplantasi terjadi.⁵⁴

Metformin, obat yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat untuk pengobatan diabetes mellitus, menghasilkan respons hematologis pada 4 dari

13 pasien yang dapat dievaluasi dalam uji klinis fase 1 dalam waktu median 84,5 hari.⁵⁵

Efek terhadap hematopoiesis dari quercetin, suatu polifenol flavonoid dengan sifat antioksidan dan efek seluler, termasuk inhibisi transforming growth factor β , sedang dievaluasi dalam uji klinis fase 1 yang sedang berlangsung oleh kelompok Cincinnati (clinicaltrials.gov NCT01720147) pada pasien dengan FA. Laporan awal dari uji klinis ini menggambarkan 12 individu yang diobati dengan quercetin oral selama 16 minggu, dengan tolerabilitas dan kepatuhan yang baik

serta kecenderungan nyata menuju pengurangan spesies oksigen reaktif dalam darah tepi [56]. Uji klinis fase 2 yang sedang berlangsung (NCT03476330) mengevaluasi efikasi dosis harian maksimum quercetin (4000mg/hari) dalam mengurangi mikronuklei bukal, penanda pengganti kerusakan DNA dengan kerentanan terhadap karsinoma sel skuamosa pada pasien dengan AF pasca-HSCT.^{56,57}

Senyawa kecil mirip trombopoietin eltrombopag baru-baru ini terbukti efektif dalam mengembalikan hematopoiesis trilineage pada anemia aplastik berat yang didapat.^{57,58} Eltrombopag meningkatkan fungsi sumsum tulang pada anemia aplastik berat melalui mekanisme yang berbeda. Selain merangsang dasar HSCs, eltrombopag memiliki sifat imunomodulator penting (mengurangi efek interferon γ , *tumor necrosis factor α* , dan *transforming growth factor β*), dan mempromosikan toleransi (dengan meningkatkan sel B dan T regulatif) dengan penurunan sejalan dari kematangan sel dendritik dan aktivitas makrofag. Selain itu, eltrombopag mendukung mobilisasi besi seluler, mengurangi kelebihan besi dengan potensi manfaat pada hematopoiesis.⁵⁷ Karena kemampuannya meningkatkan perbaikan kerusakan ganda pada DNA, kini sedang dievaluasi dalam uji klinis prospektif fase 1/2 (NCT03204188) pada pasien dengan AF.⁵⁹ Hasil awal menunjukkan bahwa 4 pasien yang dapat dievaluasi yang telah mencapai titik akhir penilaian 6 bulan menunjukkan respons sumsum tulang, dan 2 di antaranya menunjukkan respons darah tepi mono- dan bilineage tanpa peristiwa serius yang merugikan⁶⁰.

Terapi Gen pada FA

Saat ini, terapi gen (GT) pada AF hanya tersedia untuk genotipe FA-A. Pengumpulan dan koreksi jumlah yang cukup dari HSPC dari pasien dengan AF adalah hambatan utama terhadap efektivitas GT dalam penyakit ini⁶¹.

Dalam pembaruan terbaru dari uji klinis fase 1/2 terbesar di Spanyol dengan pengikutan jangka panjang menggunakan lentivirus, empat dari delapan pasien yang dapat dievaluasi yang diinfus dengan jumlah

sel terkoreksi rendah atau pada BMF lanjut menunjukkan kemajuan BMF yang memerlukan pengobatan alternatif. Namun, dua pasien yang menerima dosis terkoreksi yang lebih tinggi dari sel CD34⁺ menunjukkan peningkatan hitung sel darah tepi. Tidak ada efek genotoksik yang muncul sampai saat ini setelah GT.⁶¹

Saat ini, GT pada AF merupakan perawatan eksperimental yang memberikan hasil terbaik jika dilakukan pada tahap awal BMF dan ketika jumlah yang signifikan dari sel CD34⁺ terkoreksi diinfuskan. Uji klinis menggunakan teknik pengeditan gen kemungkinan akan dilakukan di masa depan.⁶¹

Ringkasan

Anemia Fanconi adalah gangguan genetik langka yang menyebabkan berbagai masalah multisistem, seperti kegagalan sumsum tulang, predisposisi kanker, dan sensitivitas tinggi terhadap zat kimia tertentu. AF disebabkan oleh mutasi pada gen jalur perbaikan DNA FA/BRCA, dan dampaknya melibatkan gangguan dalam beberapa fungsi sel, termasuk detoksifikasi, respons terhadap sitokin peradangan, regulasi siklus sel, dan fosforilasi oksidatif.

Tatalaksana AF termasuk indikasi dan prosedur transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) adalah satu-satunya penanggulangan untuk kegagalan sumsum tulang pada AF. Fakta bahwa HSCT memiliki hasil yang meningkat selama dua dekade terakhir, dan tindakan ini dapat menjadi pilihan terapi yang menjanjikan. Diperhatikan pula bahwa HSCT haploidentik merupakan strategi yang menjanjikan, dengan dua platform untuk depleksi sel T donor yang digunakan, termasuk strategi berbasis siklofosamid pascatransplantasi (PTCY).

Simpulan

Melalui pemahaman yang mendalam tentang AF, melalui aspek etiologi, patofisiologi, patologi molekuler, faktor risiko, gejala klinis, diagnosis, dan kemajuan dalam tatalaksana, diagnosis dini, dan metode pengobatan, literatur review ini memberikan wawasan yang berharga bagi praktisi kesehatan dalam merawat pasien dengan AF

serta mendukung penelitian lebih lanjut di bidang ini.

Daftar Pustaka

1. Dufour C. How I Manage Patients With Fanconi Anaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(1):32-47.
2. Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, et al. Somatic, Hematologic Phenotype, Long-Term Outcome, and Effect of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). *Am J Hematol*. 2016;91(7):666-671.
3. 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.
4. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi Anaemia Pathway: New Players and New Functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(6):337-349.
5. Garaycochea JI, Crossan GP, Langevin F, Daly M, Arends MJ, Patel KJ. Genotoxic Consequences of Endogenous Aldehydes on Mouse Hematopoietic Stem Cell Function. *Nature*. 2012;489(7417):571-575.
6. Dufour C, Corcione A, Svahn J, et al. TNF-Alpha And IFN-Gamma are Overexpressed in The Bone Marrow of Fanconi Anemia Patients and TNF-Alpha Suppresses Erythropoiesis In Vitro. *Blood*. 2003;102(6):2053-2059.
7. Zhang H, Kozono DE, O'Connor KW, et al. TGF-B Inhibition Rescues Hematopoietic Stem Cell Defects and Bone Marrow Failure in Fanconi Anemia. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):668-681.
8. Jaber S, Toufektchan E, Lejour V, Bardot B, Toledo F. P53 Downregulates The Fanconi Anaemia DNA Repair Pathway. *Nat Commun*. 2016;7:11091.
9. Cappelli E, Cuccarolo P, Stroppiana G, et al. Defects in Mitochondrial Energetic Function Compels Fanconi Anaemia Cells to Glycolytic Metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(6):1214-1221.
10. Kumari U, Ya Jun W, Huat Bay B, Lyakhovich A. Evidence of Mitochondrial Dysfunction and Impaired ROS Detoxifying Machinery in Fanconi Anemia Cells. *Oncogene*. 2014;33(2):165-172
11. Frohnmayer L, Ravenhorst SV, Wirkkula L. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines Fifth Edition. 2020.
12. Garaycochea JI, Patel KJ. Why Does The Bone Marrow Fail in Fanconi Anemia?. *Blood*. 2014; 123(1):26-34.
13. Nalepa G, Clapp DW. Fanconi Anaemia and Cancer: An Intricate Relationship. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:168-185.
14. Stone MP, Cho YJ, Huang H, Kim HY, Kozekov ID, Kozekova A, Wang H, Minko IG, Lloyd RS, Harris TM, et al. Interstrand DNA Cross-Links Induced by Alpha, Beta-Unsaturated Aldehydes Derived From Lipid Peroxidation and Environmental Sources. *Acc Chem Res*. 2008; 41:793-804.
15. Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea AD. The Fanconi Anemia Pathway in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2019;3:457-478.
16. Milletti G, Strocchio L, Pagliara D, Girardi K, Carta R, Mastronuzzi A, Locatelli F, Nazio F. Canonical and Noncanonical Roles of Fanconi Anemia Proteins: Implications in Cancer Predisposition. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2684).
17. Che R, Zhang J, Nepal M, Han B, Fei P. Multifaceted Fanconi Anemia Signaling. *Trends Genet*. 2018;34:171-183.
18. Duxin JP, Walter JC. What is The DNA Repair Defect Underlying Fanconi Anemia? *Curr Opin Cell Biol*. 2015;37:49-60.
19. Singh TR, Saro D, Ali AM, Zheng XF, Du CH, Killen MW, Sachpatzidis A, Wahengbam K, Pierce AJ, Xiong Y, et al. MHF1-MHF2, A Histone-fold-containing Protein Complex, Participates in The Fanconi Anemia Pathway Via FANCM. *Mol Cell*. 2010;37:879-886.
20. Shakeel S, Rajendra E, Alcón P, O'Reilly F, Chorev DS, Maslen S, Degliesposti G, Russo CJ, He S, Hill CH, et al. Structure of The Fanconi Anaemia Monoubiquitin Ligase Complex. *Nature*. 2019;575:234-237.

21. Smogorzewska A, Matsuoka S, Vinciguerra P, McDonald ER III, Hurov KE, Luo J, Ballif BA, Gygi SP, Hofmann K, D'Andrea AD, *et al.* Identification of The FANCI Protein, a Monoubiquitinated FANCD2 Paralog Required for DNA Repair. *Cell*. 2007;129:289–301.
22. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, Myers K, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, O'Reilly RJ, Williams DA, Lehmann L, *et al.* Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: Results from a prospective multi-institutional study. *Blood*. 2017;129:2308–2315.
23. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: Current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2018;10:81–97.
24. Chandrasekharappa SC, Lach FP, Kimble DC, Kamat A, Teer JK, Donovan FX, Flynn E, Sen SK, Thongthip S, Sanborn E, Smogorzewska A, Auerbach AD, Ostrander EA., Program Pengurutan Komparatif NISC. Teknologi pengurutan paralel besar-besaran, aCGH, dan RNA-Seq memberikan diagnosis molekuler anemia Fanconi yang komprehensif. *Oncogene*. 121 (22):e138-48
25. Velleuer E, Carlberg C. Dampak Epigenetika pada Komplikasi Anemia Fanconi: Peran Imunitas Termodulasi Vitamin D. *Nutrisi*. 09 Mei 2020; 12 (5)
26. Wang W. Munculnya jaringan respons kerusakan DNA yang terdiri dari anemia Fanconi dan protein BRCA. *Nat Rev Genet*. Oktober 2007; 8 (10):735-48
27. Meetei AR, Levitus M, Xue Y, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, Roomans MA, Bier P, Hoatlin M, Pals G, de Winter JP, Wang W, Joenje H. Warisan terkait X dari kelompok komplementasi anemia Fanconi B .*Nat Genet*. November 2004; 36 (11):1219-24
28. Che R, Zhang J, Nepal M, Han B, Fei P. Sinyal Anemia Fanconi Beraneka Ragam. *Tren Genet*. Maret 2018; 34 (3):171-183
29. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, Heimpel H, Hill A, Corrons JL. Epidemiologi anemia langka di Eropa. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686 :375-96.
30. Schroeder TM, Tilgen D, Krüger J, Vogel F. Genetika formal anemia Fanconi. *Hum Genet*. 1976 29 Juni; 32 (3):257-88.
31. Tip AJ, Pearson T, Morgan NV, Gibson RA, Kuyt LP, Havenga C, Gluckman E, Joenje H, de Ravel T, Jansen S, Mathew CG. Bukti molekuler dan silsilah untuk efek pendiri pada keluarga anemia Fanconi pada populasi Afrikaner di Afrika Selatan. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2001 Mei 08; 98 (10):5734-9
32. Rosenberg PS, Tamary H, Ubah BP. Seberapa tinggi frekuensi pembawa sindrom resesif yang langka? Perkiraan kontemporer untuk Anemia Fanconi di Amerika Serikat dan Israel. *Am J Med Genet A*. 2011 Agustus; 155A (8):1877-83
33. Aljurf, M. D., Gluckman, E., & Dufour, C. (2017). Congenital and Acquired Bone Marrow Failure. In *Congenital and Acquired Bone Marrow Failure*. Elsevier.
34. Bhandari, J., Thada, P. K., & Puckett., Y. (2022). Fanconi Anemia. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559133/>
35. 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*. 2018;103(1):30-39.
36. Chojjilsuren HB, Park Y, Jung M. Mechanisms of somatic transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):390-398.
37. Ayas M, Saber W, Davies SM, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1669-1676.
38. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016;127(24):2971-2979.
39. Tönnies H, Huber S, Kuhl J-S, 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):3872-3874.
40. Meyer S, Bristow C, Wappett M, et al. Fanconi anemia (FA)-associated 3q gains in leukemic transformation consistently target EVI1, but do not affect low TERC expression in FA. *Blood*. 2011;117(22):6047-6050.
 41. Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*. 2011;117(15): e161-e170.
 42. Giardino S, de Latour RP, Aljurf M, et al; Severe Aplastic Anemia and Chronic Malignancies Working Parties of European Blood and Marrow Transplantation Group. Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis on behalf of EBMT group. *Am J Hematol*. 2020;95(7):809-816.
 43. Debureau PE, Sicre de Fontbrune F, Bonfim C, et al. FLAG-sequential regimen followed by bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome or acute leukemia in patients with Fanconi anemia: a Franco-Brazilian study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(1):285-288.
 44. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle J-H, et al; AF Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*. 2013;122(26):4279-4286.
 45. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 2005;105(1):67-73.
 46. Diaz De Heredia C, Bierings M, Dalle JH, et al. Fanconi's anemia and other hereditary bone marrow failure syndromes. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019: 587.
 47. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(3-4):214-221.
 48. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(1):81-97.
 49. Giardino S, Bagnasco F, Falco M, et al. Haploidentical stem cell transplantation after TCR- $\alpha\beta$ + and CD19+ cells depletion in children with congenital non-malignant disease. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(7): 394. e1-394394.e9.
 50. Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118(23):6006-6017.
 51. Strocchio L, Pagliara D, Algeri M, et al. HLA-haploidentical TCR $\alpha\beta$ +/- CD19+-depleted stem cell transplantation in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood Adv*. 2021;5(5):1333-1339.
 52. Bonfim C, Nichele S, Loth G, et al. Transplantation for Fanconi anaemia: lessons learned from Brazil. *Lancet Haematol*. 2022; 9(3): e228-e236.
 53. Zubicaray J, Pagliara D, Sevilla J, et al. Haplo-identical or mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia: results from the Severe Aplastic Anemia Working Party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2021;96(5):571-579.
 54. Calado RT, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):96-101.
 55. Pollard JA, Furutani E, Liu S, et al. Metformin for treatment of cytopenias in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood Adv*. 2022;6(12):3803-3811.
 56. Mehta PA, Fukuda T, Zhao J, et al. Quercetin: a novel targeted chemoprevention for patients with Fanconi

- anemia (FA). *Blood*. 2017;130(suppl 1):1178.
57. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018(1):450-456.
58. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2022; 386 (1): 11-23.
59. Guenther KL, Cheruku PS, Cash A, et al. Eltrombopag promotes DNA repair in human hematopoietic stem and progenitor cells. *Exp Hematol*. 2019;73:1-6.e66e6.
60. Barranta ME, Chinian F, Roskom K, et al. Prospective phase I/II study of eltrombopag for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. Poster session presented at: 508. Bone Marrow Failure: Poster II, 63th ASH Annual Meeting and Exposition; 2021 December 11-14; Atlanta, GA.
61. Sevilla J, Navarro S, Rio P, 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.
62. Pierri F, Faraci M, Giardino S, Dufour C. Hematopoietic stem cell transplantation for classical inherited bone marrow failure syndromes: an update. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(10):911-925.