

# FANCONİ APLASTİK ANEMİSİ

## 35. BÖLÜM

Murat Serkant ÜNAL<sup>1</sup>

### Giriş

Kalıtsal kemik iliği sendromları arasında en sık olarak genetik geçişli olan Fanconi anemisi görülür. 1927’de İsviçre’li pediatri doktoru Guido Fanconi tarafından tanımlanmıştır. FA çeşitli ırk ve etnik gruplarda görülen otozomal veya X’e bağlı resesif geçiş gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır. Fanconi anemisi klinik ve genetik bakımdan heterojen bir hastalıktır. Zaman içinde gelişen kemik iliği yetmezliği artmış malign hastalık riski ve konjenital anomaliler önemli özelliklerindedir (1).

Şimdiye kadar Fanconi anemi sinyal yolağında 22 gen gösterilmiştir. FA yolağı bir DNA onarım mekanizmasıdır. Onarım mekanizmaları normal metabolik etkinlikler çevresel etkilerle DNA molekülünde oluşan yapısal kusurları düzelterek hücrede genlerin proteine dönüşme sürecinin olumsuz etkilenmesine engel olur. Mutasyonlar proteinlerin bu işlevlerini bozarak genomik bütünlüğün devam ettirme kapasitesinde yetersizliğe neden olmaktadır. FA hücrelerinin önemli bir özelliği spontan kromozom kırıklarının oluşmasıdır (2-4).

Fanconi anemisinde hematolojik bulgular 5 ila 10 yaş arasında ortaya çıkar. Doğumda kan sayımı normaldir ve makrositöz ilk tespit edilen anomalidir. Kemik iliği yetmezliğinin bulgusu olarak trombositopeni başlar; nötrofil, hemoglobin düşer fetal hemoglobin, alfa fetoprotein artar ve hastalar pansitopeniye doğru ilerler. Hastalarda gelişen morbidite ve mortalitenin en büyük kaynağı hematopoezin bozulmasıdır. Bazı hastalarda hematolojik belirtiler ortaya çıkmadan önce miyelodisplastik sendrom (MDS) veya akut myeloid lösemi (AML)

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, serkantunal72@gmail.com

## Gen Tedavileri

Somatik mozaizm bir kişide farklı genetik yapıya sahip iki veya daha fazla hücre popülasyonunun bulunması olarak ifade edilmektedir. FA hastalarının bir kısmında mozaizm bulunmaktadır ve bu kişilerde daha hafif hematolojik bulgular gözlenmektedir. Bu sebeple mozaizm doğal gen terapisi olarak düşünülmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun yapılamadığı durumlarda gen tedavisi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların hematopoetik kök hücreleri izole edilmekte ve viral vektörlerle (retroviral veya lentiviral) bu hücrelere gen transferi yapılmaktadır (15,16).

## Sonuç

Fanconi anemisi, ilerleyici kemik iliği yetmezliği, konjenital anomaliler yanında solid tümörler ve lösemi gelişme eğilimi ile tanımlanmaktadır. Teşhis yapıldıktan sonra yakın takip yanında belli aralıklarla kan değerlerinin ve kemik iliğinin incelenerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Fanconi aplastik anemisinin kesin tedavisi ise komplikasyonlar ve maligniteler gelişmeden uygun bir zamanda yapılacak olan hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

## KAYNAKÇA

1. MD Tischkowitz, SV Hodgson. (2003). Fanconi anemia J. Med Genet; 40:1-10
2. Fang CB, Wu HT, Zhang ML. (2020). Fanconi anemia pathway: Mechanism of breast cancer predisposition development and potential therapeutic targets. Front Cell Dev Biol 8:160 DOI: 10.3389/fcell.2020.00160.
3. Ravera S, Dufour C, Degan P. (2018). Fanconi anemia: from DNA repair to metabolism. 2018.ESHG 26:475-476 DOI:10.1038/s41431-017-0046-6
4. Tan W, van Twest S, Leis A. (2020). Monoubiquitination by the human Fanconi anemia core complex clamps FANCI: FANCD2 on DNA in filamentous arrays. Elife 13;9:1-20 DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.54128>
5. Kook H. (2005). Fanconi anemia: Current management. Hematology 10;1:108-110 DOI: 10.1080/10245330512331390096
6. Giri N, Batista DL, Alter BP. (2007). Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. JCEM 92(7):2624-2631 DOI:10.1210/jc.2007-0135
7. Hou H, Li D, Gao J. (2020). Proteomic profiling and bioinformatics analysis identify key regulators during the process from fanconi anemia to acute myeloid leukemia. Am J Transl Res 12(4):1415-1427
8. Balta G, Gümrük F, Altay Ç. (2003). Fanconi anemisinin genetik ve moleküler temelleri: Meme kanseri (BRCA, 1BRCA2) ve ataksi telenjektazi yolaklarıyla buluşan ilginç birçok genli hastalık modeli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 46:308-316
9. **Rageul J, Kim H. (2020). Fanconi anemia and the underlying causes of genomic instability Environ Mol Mutagen. doi: 10.1002/em.22358. DOI: 10.1002/em.22358**

10. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ. (2019). Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev* 37:100589 DOI:10.1016/j.blre.2019.100589
11. Benian A, Şen C, Ocak V. (1995). Fankoni anemisinin prenatal tanısı *Perinatoloji Dergisi* 3;1 45-47
12. Ertem M. (2011). Fanconi anemisi ve diğer kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarında kök hücre transplantasyonunun yeri ve uygulamadaki özellikler. *Türk Hematoloji Dergisi* 1-1; 249-258
13. Aidawsari G, Elhaddad A, El Fakih R. (2020). Outcome of hematopoietic stem cell transplantation (HCT) from HLA-matched related donor for Fanconi anemia (FA) in adolescents and adults: a retrospective study by Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). *Bone Marrow Transplant*. DOI: 10.1038/s41409-020-0809-5
14. Ayas M, Siddiqui K, Al-Jefri A. (2019). Successful Outcome in Patients with Fanconi Anemia Undergoing T Cell-Replete Mismatched Related Donor Hematopoietic Cell Transplantation Using Reduced-Dose Cyclophosphamide Post-Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(11):2217-2221. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.010.
15. Río P, Navarro S, Wang W. (2019). Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*. 25(9):1396-1401. DOI: 10.1038/s41591-019-0550-z
16. Nicoletti E, Rao G, Bueren JA. (2020). Mosaicism in Fanconi anemia: concise review and evaluation of published cases with focus on clinical course of blood count normalization. *Ann Hematol*. 99(5):913-924 DOI: 10.1007/s00277-020-03954-2