

Secuenciación de nueva generación en falla medular pediátrica: una herramienta valiosa para un diagnóstico preciso

Next generation sequencing in pediatric bone marrow failure: a valuable tool for accurate diagnosis

Rafael Adrián Pacheco-Orozco^{a,b}, Angela Devia^c, Eliana Manzi^c, Alexis Antonio Franco^{b,d}, Harry Pachajoa^{a,b,e}, Diego Medina Valencia^{b,d}

^aServicio de Genética Clínica, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

^cCentro de Investigaciones Clínicas (CIC), Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^dDepartamento Materno-Infantil, Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^eCentro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Recibido: 14 de diciembre de 2023; Aceptado: 22 de abril de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los síndromes de falla medular hereditarios incluyen un grupo heterogéneo de etiologías y representan aproximadamente 25% de los casos de falla medular en población pediátrica. Las tecnologías de secuenciación de nueva generación han emergido como una opción para realizar un diagnóstico etiológico preciso en este grupo de pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta evidencia a la utilidad de los estudios de secuenciación de nueva generación para el diagnóstico etiológico de falla medular en pacientes pediátricos en países con economía emergente. Adicionalmente describimos dos variantes nuevas en los genes FANCA y PARN.

Resumen

Los síndromes hereditarios de falla medular representan aproximadamente el 25% de los casos de anemia aplásica en la población pediátrica. Las tecnologías de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) han permitido el diagnóstico de un número cada vez mayor de etiologías hereditarias de falla medular. **Objetivo:** Determinar el rendimiento y la concordancia clínica de la NGS en el diagnóstico de una cohorte de pacientes con falla medular. **Pacientes y Método:** Se incluyeron pacientes entre 0 y 17 años con diagnóstico de Síndrome de Falla Medular de acuerdo con los códigos de la clasificación CIE-10, a quienes se les hubiera realizado estudio genético entre 2018 y 2022. La información fue obtenida a partir del sistema de historias clínicas electrónicas. Se aisló ADN genómico y se cuantificó a través del fluorómetro Qubit®3.0. Las regiones de interés fueron seleccionadas utilizando una sonda

Palabras clave:

Anemia Aplásica;
Falla Medular;
Síndromes Congénitos de Insuficiencia de la Médula Ósea;
Secuenciación de Nucleótidos de Alto Rendimiento

de hibridización que incluía las regiones intrónicas y exónicas adyacentes a los genes incluidos en el panel. Se realizó amplificación clonal y secuenciación de extremos apareados de las regiones seleccionadas a través de la plataforma Illumina MiSeq. El análisis bioinformático se realizó en alineamiento con el genoma de referencia (GRCh38). Las variantes clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas fueron confirmadas a través de secuenciación Sanger. **Resultados:** De los 18 pacientes incluidos, se encontró un diagnóstico genético a través de NGS en 5 (27,8%): dos casos de anemia de Fanconi, dos casos de Disqueratosis Congénita y un caso de falla medular asociada a una variante patogénica en el gen *TP53*. La concordancia clínica fue del 100%. Se encontraron dos variantes no reportadas en los genes *FANCA* y *PARN* como causantes de enfermedad. **Conclusiones:** El uso de NGS en pacientes con falla medular identificó la etiología de cerca de un tercio de los pacientes de nuestra cohorte, con mayor rendimiento en los pacientes con diagnóstico clínico claro y otras características sindrómicas.

Abstract

Inherited Bone Marrow Failure syndromes account for approximately 25% of cases of aplastic anemia in pediatric patients. Next-generation sequencing (NGS) technologies have allowed the diagnosis of an increasing number of hereditary causes of bone marrow failure. **Objective:** To determine the diagnostic yield and clinical concordance of NGS in the diagnosis of a cohort of pediatric patients with bone marrow failure. **Patients and Method:** Patients included were those aged between 0-17 years with a diagnosis of Bone Marrow Failure Syndrome according to the ICD-10 classification codes, who had undergone a genetic study between 2018 and 2022. The information was obtained from the electronic medical records system. Genomic DNA was isolated and quantified through the Qubit™ 3.0 fluorometer. Regions of interest were selected using a hybridization probe that included the intronic and exonic regions adjacent to the genes included in the panel. Clonal amplification and paired-end sequencing of the selected regions were performed using the Illumina MiSeq™ system. Bioinformatics analysis was performed in alignment with the reference genome (GRCh38). Variants classified as probably pathogenic or pathogenic were confirmed through Sanger sequencing. **Results:** Out of 18 patients included, a genetic diagnosis was achieved through NGS in 5 (27.8%) of them: two cases of Fanconi Anemia, two cases of Dyskeratosis Congenita, and one case of TP53-associated bone marrow failure. Clinical concordance was 100%. Two novel variants were found in the *FANCA* and *PARN* genes as causing disease. **Conclusions:** The use of NGS in patients with bone marrow failure identified the etiology in close to a third of patients of our cohort, with higher yield in patients with a clear clinical diagnosis and syndromic features.

Keywords:

Aplastic Anemia;
Bone Marrow Failure Disorders;
Congenital Bone Marrow Failure Syndromes;
High-Throughput Nucleotide Sequencing

Introducción

La falla medular (FM) es una patología poco frecuente, potencialmente letal y con muchos interrogantes acerca de su origen etiológico¹. Su etiología se puede dividir en hereditaria y adquirida. Los síndromes de falla medular hereditarios (SFMH) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por falla medular asociado a por lo menos alguna alteración somática adicional². Se caracterizan por la ausencia o poca cantidad de progenitores hematopoyéticos en la médula ósea y se estima que puede afectar aproximadamente a 2/1000000 de personas al año, siendo más frecuente en los adolescentes y adultos jóvenes³. Aproximadamente 25% de los pacientes pediátricos y 10% de los pacientes adultos jóvenes con falla medular tienen etiología hereditaria⁴.

Dentro de los SFMH más frecuentes se encuentran patologías como la anemia de Fanconi (AF), la disqueratosis congénita (DC), anemia de Diamond-Blackfan (ADB), síndrome de Shwachman-Diamond (SDS), Neutropenia congénita severa (NCS), Trombocitopenia-Radio Ausente (TAR) y Trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC).

En Colombia no tenemos datos específicos de prevalencia de estos síndromes, sin embargo, en un estudio realizado previamente en la Fundación Valle del Lili se encontraron 10 casos durante los años 2011 a 2017⁵. En los últimos años, las técnicas de secuenciación genética y el estudio de las causas genéticas de los síndromes de falla medular han tenido avances notables. Un ejemplo destacado es la secuenciación de nueva generación (NGS); un conjunto de nuevas tecnologías que hacen posible la secuenciación masiva y paralela del ADN. Esto ha ampliado significativamente la capacidad para identificar las causas moleculares de estos síndromes y facilitar su diagnóstico oportuno, con el fin de ofrecer un tratamiento, pronóstico y seguimiento individual-

lizado. Además, la NGS también permite brindar un asesoramiento genético y aporta a la atención integral de estos pacientes⁶.

El objetivo de este estudio es analizar el rendimiento y la utilidad de la NGS en el diagnóstico etiológico de los pacientes con falla medular en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano entre los años 2018 y 2022.

Pacientes y Método

Selección de participantes y recolección de datos

Se incluyeron los pacientes entre 0 y 17 años atendidos en la Fundación Valle del Lili con diagnósticos de síndromes de falla medular de acuerdo con los códigos de la clasificación internacional de enfermedades 10 edición (CIE-10), a quienes se les hubiera realizado estudio genético entre enero de 2018 y junio de 2022. La información fue obtenida a partir del sistema de historias clínicas electrónicas. Se excluyeron los pacientes con información clínica insuficiente para dar respuesta a los objetivos del estudio.

Análisis genético

El proceso de secuenciación fue realizado en el laboratorio clínico del hospital. Se obtuvieron muestras de sangre periférica previa firma de consentimiento informado. Se aisló el ADN genómico usando el DNeasy® Blood Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). El ADN obtenido fue cuantificado a través del fluorómetro Qubit®3.0 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). La librería genómica fue preparada utilizando el Kit de preparación de librerías de Sistemas genómicos (Valencia, España). Las regiones de interés fueron seleccionadas utilizando una sonda de hibridación que incluía las regiones intrónicas y exónicas adyacentes a los genes incluidos en el panel. Se realizó amplificación clonal y secuenciación de extremos apareados de las regiones seleccionadas a través de la plataforma Illumina MiSeq (San Diego, USA). El análisis bioinformático se realizó en alineamiento con el genoma de referencia (GRCh38). Se definió una variante como una alteración en la secuencia de ADN encontrada en la población general con una frecuencia menor al 1%. Las variantes fueron clasificadas usando las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*⁷. Las variantes clasificadas como probablemente patogénicas o patogénicas fueron confirmadas a través de secuenciación Sanger.

El panel NGS utilizado incluía los genes: *GF11*, *SLX4*, *WAS*, *FANCA*, *NBN*, *FANCB*, *JAGN1*, *FANCC*, *FANCD2*, *NHP2*, *TERC*, *XRCC2*, *FANCE*, *NOP10*, *TERT*, *DKC1*, *FANCF*, *RAD51C*, *TINF2*, *ELANE*, *FANCG*, *FANCI*, *PALB2*, *FANCL*, *PARN*, *BRCA2*, *FANCM*,

BRIP1, *RTEL1*, *ERCC4*, *G6PC3*, *VPS45*, *TP53*, reportados como asociados a síndromes de falla medular.

Análisis estadístico

Toda la información fue analizada por el software estadístico STATA 14®. Se tomaron las variables numéricas y se evaluó la presencia de distribución normal a través de la prueba estadística Shapiro-Wilk. Las variables de distribución normal se resumieron usando como medida de tendencia central al promedio y como medida de dispersión la desviación estándar. Las variables de distribución no normal se resumieron usando como medida de tendencia central a la mediana y como medida de dispersión a los rangos intercuartílicos. El análisis univariado de las variables cualitativas se resumió como porcentaje.

Para la determinación del rendimiento diagnóstico se tomó como denominador el número total de pacientes a los que se realizó la misma prueba genética y en el numerador a aquellos pacientes en los que la prueba genética confirmó una etiología genética.

Para la concordancia clínica se usó como denominador el número total de pacientes con el diagnóstico clínico, y en el numerador el número de pacientes en quienes se identificó una alteración genética compatible con el diagnóstico clínico.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional con el número de registro 1968 del 10 de agosto de 2022.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico clínico de síndromes de falla medular. El 61% (n = 11) de sexo masculino. Las manifestaciones clínicas se presentaron alrededor de los 10 años, con un tiempo promedio de 4 meses hasta el diagnóstico. En el 17% (n = 3) de los casos se reportó consanguinidad parental y antecedentes familiares de enfermedad hematológica.

El 88% (n = 16) de los pacientes tuvieron pancitopenia como presentación paraclínica inicial, lo cual persistió durante el curso de la enfermedad; en la tabla 1 se describen en detalle las líneas celulares comprometidas. Dentro de las manifestaciones clínicas no hematológicas las más frecuentes fueron: piel y faneras (44%), esqueléticas (17%) y genitourinarias (11%).

El diagnóstico clínico más frecuente fue el síndrome de falla medular idiopática (SFMI), seguido por Anemia de Fanconi y Disqueratosis congénita en 2 casos respectivamente. Trece de los pacientes fueron llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con falla medular en la Fundación Valle del Lili a quienes se les haya realizado estudio genético entre los años 2018-2022.

Característica	Total (n = 18)
Edad al último seguimiento, años	
Mediana (RIC)	14,5 (11-16)
Rango	5-18
Sexo Masculino, n (%)	11 (61%)
Edad al momento del diagnóstico, años	Mediana (RIC)
Promedio \pm DE	10,9 \pm 4,7
Rango	3-16,6
SD, n (%)	5 (28)
Consanguinidad parental, n (%)	3 (16,6%)
Antecedentes familiares de enfermedades hematológicas, n (%)	3 (16,6%)
Edad al inicio de las manifestaciones clínicas, años	
Promedio, SD	10 (6-15)
Rango	3 - 16
Características hematológicas al diagnóstico, n (%)	
Citopenia de 1 linaje	1 (5,5)
Citopenia de 2 linajes	1 (5,5)
Pancitopenia	16 (88,8)
Características hematológicas durante el curso de la enfermedad, n (%)	
Citopenia de 1 linaje	1 (5,5)
Citopenia de 2 linajes	2 (11,1)
Pancitopenia	15 (83,3)
Anemia al diagnóstico, n (%)	16 (88,8)
Anemia durante el curso de la enfermedad, n (%)	15 (83,3)
Leucopenia al diagnóstico, n (%)	17 (94,4)
Leucopenia durante el curso de la enfermedad, n (%)	17 (94,4)
Trombocitopenia al diagnóstico, n (%)	18 (100)
Trombocitopenia durante el curso de la enfermedad, n (%)	17 (94,4)
Hallazgos en médula ósea, n (%)	
Degeneración hialina del estroma	2
Degeneración hialina y mixoide del estroma	1
Depósitos de hierro	1
Cariotipo en médula ósea, n (%)	
Normal	7/7
No crecimiento del cultivo	1
No realizado	10
Fragilidad cromosómica, n (%)	
Positivo	2 (11,1)
Negativo	11 (61,1)
No disponible	5 (27,8)
Otros hallazgos fenotípicos, n (%)	
Anomalías esqueléticas	3 (16,6)
Trastornos neurológicos	1 (5,5)
Anomalías de piel y faneras	8 (44,4)
Anomalías genitourinarias	2 (11,1)
Anomalías cardíacas	1 (5,5)
Alteraciones hepáticas	1 (5,5)
Diagnóstico clínico, n (%)	
Anemia de Fanconi	2 (11,1)
Disqueratosis congénita	2 (11,1)
Aplasia medular asociada a hepatitis autoinmune	1 (5,6)
Aplasia medular idiopática	13 (72,2)
Indicación del estudio genético, n (%)	
Confirmar el diagnóstico clínico	5 (28,8)
Descartar una etiología genética	13 (72,2)
Estado vital, n (%)	
Vivo	15 (83)
Muerto	3 (17)
Trasplante progenitores hematopoyéticos, n (%)	13 (72)

Resultados genéticos

La única prueba genética realizada en este grupo de pacientes fue el panel NGS para falla medular, la cual tuvo un rendimiento diagnóstico global de 27,8%. El rendimiento fue del 100% en los pacientes con sospecha de un síndrome clínico específico, en este caso Anemia de Fanconi y Disqueratosis congénita. De los pacientes clasificados como idiopáticos, el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas fue de 1/13 (13,2%). Para los pacientes clasificados clínicamente como otro tipo de falla medular, el rendimiento diagnóstico fue de 0 (tabla 2, figura 1).

De los pacientes clasificados clínicamente como idiopáticos, solo en uno se encontró una causa genética clara, que correspondió a un síndrome de falla medular asociado a *TP53*. La concordancia de los diagnósticos clínicos fue del 100% para disqueratosis congénita y anemia de Fanconi y no se realizaron reclasificaciones de los diagnósticos basados en el estudio genético.

Las variantes genéticas encontradas en los pacientes se encuentran en la tabla 3. De las variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas, las variantes c.2446_2447delGCinsTA p.Ala816Ter en el gen *FANCA* y c.88G>A p.Glu30Lys en el gen *PARN*

son variantes previamente no descritas en la literatura, y se encuentran asociadas con Anemia de Fanconi y Disqueratosis congénita, respectivamente.

Discusión

La NGS se refiere a un grupo de tecnologías que permiten secuenciar el ADN de manera masiva y en paralelo. Se puede realizar a través de paneles genéticos dirigidos, donde se evalúan un número de genes determinados relacionados con la sospecha clínica, a través de secuenciación exómica completa, que analiza todas las regiones codificantes –o exones– del genoma, o a través de secuenciación genómica completa. Este tipo de tecnologías se ha utilizado exitosamente en el abordaje diagnóstico de los pacientes con SFMH⁸.

En nuestra cohorte, los diagnósticos más frecuentes de SFMH fueron anemia de Fanconi y disqueratosis congénita, lo cual es similar a lo descrito en la literatura, confirmando en los cuatro casos la sospecha clínica. Dentro de los SFMH, se identifica la causa genética de aproximadamente un 95% de los casos de Anemia de Fanconi o de Anemia de Schwachman-Diamond,

Tabla 2. Rendimiento de las pruebas genéticas en pacientes con síndromes hereditarios de falla medular

Diagnóstico clínico	N	Diagnóstico genético, n (%)	Concordancia clínica-genética		Mutaciones genéticas identificadas
			Si	No	
Anemia de Fanconi	2	2 (100)	2	0	FANCA (2)
Disqueratosis congénita	2	2 (100)	2	0	PARN, DKC1
Aplasia medular idiopática	13	1 (7,6)	0	1	TP53
Aplasia medular asociada a hepatitis autoinmune	1	0	0	0	-

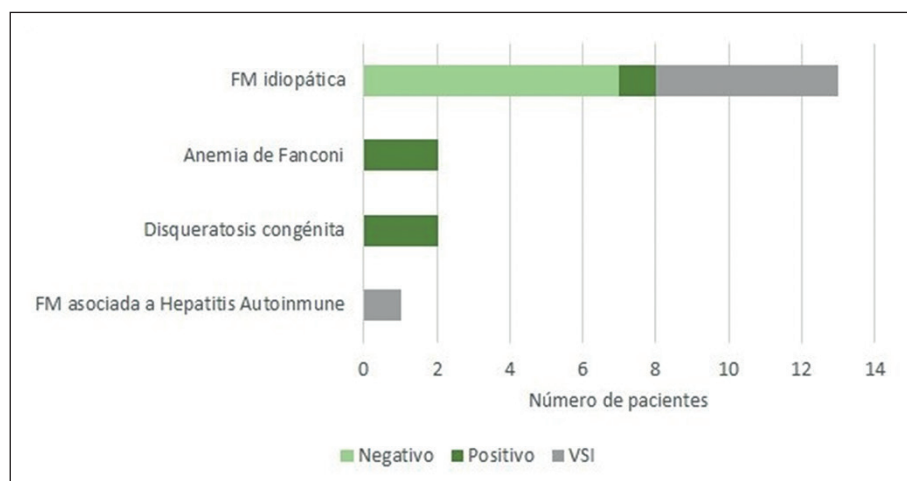


Figura 1. Resultado de panel NGS según el diagnóstico clínico en pacientes pediátricos con falla medular (FM: Falla Medular, VSI: Variante de significado clínico incierto).

Tabla 3. Características genéticas de los pacientes con síndromes hereditarios de falla medular

Paciente	Gen	Variante	Cambio proteico	Cigotidad	Clasificación
1	FANCA	c.1303C>T	p.Arg435Cys	Homocigotidad	PP
2	FANCA	c.2446_2447delGCinsTA c.1303C>T	p.Ala816Ter p.Arg435Cys	Heterocigotidad Heterocigotidad	PP P
3	PARN	c.88G>A	p.Glu30Lys	Homocigotidad	PP
4	DKC1	c.1058C>T	p.Ala353Val	Hemicigotidad	P
5	TP53	c.542G>A	p.Arg181His	Heterocigotidad	P
6	FANCA	c.1310C>T	p.Ala437Val	Heterocigotidad	VSI
7	FANCI	c.2505C>G	p.Ser835Arg	Heterocigotidad	VSI
8	RAD51C	c.640C>T	p.Arg214Cys	Heterocigotidad	VSI
9	ATM	c.3693_3695delATC c.5917A>G	p.Leu1231_Ser1232delinsPhe p.Arg1973Gly	Heterocigotidad Heterocigotidad	VSI VSI
10	NBN	c.1262T>C	p.Leu421Ser	Heterocigotidad	VSI
11	MSH2	c.2684C>T	p.Pro895Leu	Heterocigotidad	VSI

VSI: Variante de Significado Clínico Incierto PP: Probablemente patogénica P: Patogénica

mientras que en condiciones como la disqueratosis congénita o la Anemia de Diamond-Blackfan, las tasas diagnósticas son de 50-70%. La utilización de NGS ha permitido la descripción de nuevas variantes asociadas a SFMH^{9,10}.

En esta serie de casos se reportan por primera vez dos nuevas variantes. La variante c.2446_2447delGCinsTA p.Ala816Ter en el gen FANCA asociada con Anemia de Fanconi, es una variante *nonsense* en un gen en el cual la pérdida de función es mecanismo conocido de enfermedad, se encuentra ausente en bases de datos poblacionales y se encontró en el alelo contrario (*trans*) de una variante patogénica (PVS1, PM2, PM3). La variante c.88G>A p.Glu30Lys en el gen PARN relacionada con Disqueratosis congénita, es una variante *missense*, los predictores *in-silico* sugieren un efecto deletéreo sobre la proteína, está ausente en bases de datos y se encontró en homocigosis en el paciente (PP3, PM2). Estas variantes no se han visto en bases de datos poblacionales como GnomAD y no han sido previamente sometidas a ClinVar.

En un paciente con fenotipo normal y diagnóstico clínico de aplasia medular idiopática se identificó una variante patogénica en el gen TP53 (c.542G>A). Esta variante ha sido ampliamente descrita en la literatura asociada con predisposición hereditaria a cáncer generando un fenotipo similar al síndrome de Li-Fraumeni^{11,12} y los estudios funcionales sugieren que altera la función de la proteína TP53¹³. Se ha descrito que algunas variantes germinales activadoras en TP53 se asocian con SFMH, generando un fenotipo similar al de la ADB¹⁴.

Adicionalmente, se identificaron 7 variantes de sig-

nificado clínico incierto (VSI) en 6 pacientes, en genes asociados con reparación de daño celular, tales como FANCA, FANCI, RAD51C, ATM, NBN y MSH2. Estas son variantes en las que no hay evidencia suficiente para poder confirmar o excluir su rol en la presentación clínica del paciente, y por lo tanto no deben ser usadas para la toma de decisiones clínicas. La baja representación de población latina en las bases de datos genómicas poblacionales dificulta el análisis de variantes genéticas poco frecuentes, lo que lleva a una mayor proporción de variantes clasificadas como VSI¹⁵. Estos genes se asocian con fenotipos de herencia autosómica recesiva, lo que requiere la presencia de dos variantes genéticas para llegar al diagnóstico molecular. En el caso del paciente 11, se encontró una variante en el gen MSH2, involucrado en la vía de reparación de apareamiento erróneo o *Mismatch Repair* (MMR). Variantes patogénicas heterocigotas en este gen se asocian con síndrome de Lynch, y en presencia de variantes bialélicas se asocia con la deficiencia constitucional del MMR, condición caracterizada por alto riesgo de malignidades hematológicas en la niñez¹⁶.

En nuestro estudio se encontró un rendimiento diagnóstico global del 27,8%, lo cual es acorde al rendimiento reportado en la literatura de entre 13 a 59%, dependiendo de la selección de los pacientes y del tipo de estudio molecular realizado^{9,17,18}. Un estudio realizado en la India que analizó con NGS a 42 pacientes, se encontró el diagnóstico en el 13% de los pacientes con anemia aplásica idiopática y en el 55% de los pacientes con diagnóstico clínico de un SFMH¹⁹. En una cohorte española de 201 pacientes con sospecha de SFMH, el rendimiento general de un panel NGS fue de 44%,

variando desde 24% en pacientes con falla medular no clasificada hasta de 48% en pacientes con sospecha clínica de un síndrome específico¹³. En 121 pacientes japoneses con diagnóstico clínico de SFMH evaluados a través de un panel NGS de 184 genes, se obtuvo un rendimiento diagnóstico de 44%¹⁷. A través de NGS, otro estudio encontró la causa genética en 48% de 184 pacientes con falla medular con sospecha de causa genética, pero sin un diagnóstico claro después del estudio clínico y de exclusión de anemia de Fanconi²⁰. Otro de estos estudios usó un panel genético por NGS con 75 genes que logró la identificación de la causa molecular en 59% de los pacientes con falla medular clínicamente caracterizada y en 18% de los pacientes con falla medular clínicamente no caracterizada. De los pacientes en los cuales se encontró la alteración genética, el 20% tuvo cambios en su plan de manejo y seguimiento, demostrando la importancia y el impacto de estos estudios en el cuidado de los pacientes¹⁸. En todos los estudios, se evidenciaron casos de discordancia entre el diagnóstico clínico y molecular, lo que resalta la importancia de estos estudios para la adecuada clasificación de los pacientes.

El estudio genético por NGS ha permitido realizar una mejor caracterización de la población pediátrica con falla medular, lo cual a su vez lleva a diagnósticos etiológicos más precisos lo cual permite seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada. Los pacientes con síndromes de falla medular hereditarios implican un reto diagnóstico porque, a pesar de su baja incidencia en la población pediátrica, su morbi-mortalidad es elevada, debido principalmente a complicaciones infecciosas y hemorrágicas, lo que representa un gran impacto social y económico. Actualmente, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la opción curativa más frecuentemente utilizada como primera línea de manejo con intención curativa. Esta intervención ha mostrado un mayor éxito terapéutico si se realiza precozmente, idealmente dentro de las primeras 12 se-

manas desde el diagnóstico. En esta serie de casos, el 83% de los pacientes fueron llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En conclusión, se encontró un rendimiento diagnóstico de 27,8% en la cohorte de pacientes con falla medular entre 2018-2022, con principal rendimiento en pacientes con diagnóstico clínico claro y adecuada concordancia clínica.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili por su apoyo en la realización del presente estudio.

Referencias

- DeZern AE, Zahurak M, Symons H, et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):498-504. doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.12.628
- Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010;95(8):1236-40. doi.org/10.3324/haematol.2010.025619
- Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1311-36. doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.011
- Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;1:29-39. doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.29
- Medina Valencia D, Estacio M, Clarete A, et al. Desenlace de los pacientes pediátricos con falla medular tratados en un centro de alta complejidad. *Rev Chil Pediatría.* 2020;91(4). doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1579
- Skibenes ST, Clausen I, Raaschou-Jensen K. Next-generation sequencing in hypoplastic bone marrow failure: What difference does it make? *Eur J Haematol.* 2021;106(1):3-13. doi.org/10.1111/ejh.13513.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi.org/10.1038/gim.2015.30
- Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Milena Gómez Ana, et al. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y

- futuro en la práctica clínica. *Univ Medica*. 2020;61(2):49-63. doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs
9. Gálvez E, Vallespín E, Arias-Salgado EG, et al. Next-generation Sequencing in Bone Marrow Failure Syndromes and Isolated Cytopenias: Experience of the Spanish Network on Bone Marrow Failure Syndromes. *HemaSphere*. 2021;5(4). doi.org/10.1097/hs9.0000000000000539
 10. Repczynska A, Julga K, Skalska-Sadowska J, et al. Next-generation sequencing reveals novel variants and large deletion in FANCA gene in Polish family with Fanconi anemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1). doi.org/10.1186/s13023-022-02424-4
 11. Frebourg T, Kassel J, Lam KT, et al. Germ-line mutations of the p53 tumor suppressor gene in patients with high risk for cancer inactivate the p53 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(14). doi.org/10.1073/pnas.89.14.641313
 12. Heymann S, Delalogue S, Rahal A, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol*. 2010;5(1). doi.org/10.1186/1748-717x-5-104
 13. Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE, et al. Mutational processes shape the landscape of TP53 mutations in human cancer. Vol. 50, *Nature Genetics*. 2018;50(10):1381-7. doi.org/10.1038/s41588-018-0204-y.
 14. Toki T, Yoshida K, Wang RN, et al. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2018;103(3). doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.020
 15. Chen E, Facio FM, Aradhya KW, et al. Rates and Classification of Variants of Uncertain Significance in Hereditary Disease Genetic Testing. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10). doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.39571
 16. Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica*. 2010;95(5). doi.org/10.3324/haematol.2009.021626
 17. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, et al. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med*. 2017;19(7). doi.org/10.1038/gim.2016.197
 18. Ghemlas I, Li H, Zlateska B, et al. Improving diagnostic precision, care and syndrome definitions using comprehensive next-generation sequencing for the inherited bone marrow failure syndromes. *J Med Genet*. 2015;52(9). doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103270
 19. Chhabra P, Bhatia P, Singh M, et al. Pediatric bone marrow failure: Clinical, hematological and targeted next generation sequencing data. *Blood Cells, Mol Dis*. 2021;87. doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102510
 20. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131(7). doi.org/10.1182/blood-2017-09-806489