



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MOTIVOS DE SOSPECHA Y RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO EN
PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

DRA. MARISOL GONZÁLEZ GONZÁLEZ

TUTOR

DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ

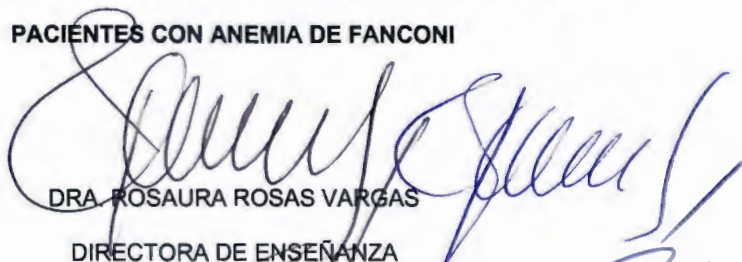
CO- TUTOR

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



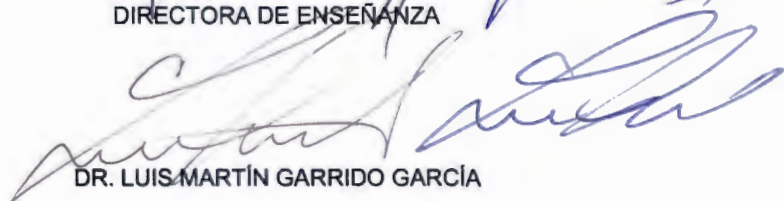
MOTIVOS DE SOSPECHA Y RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO EN

PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI



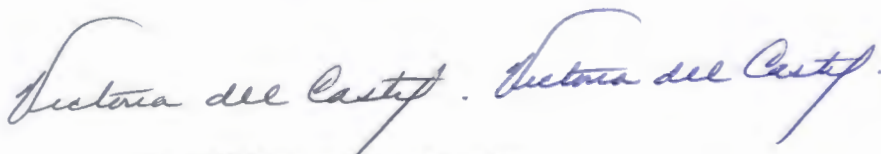
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

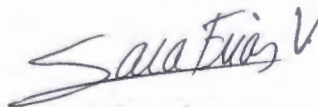
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA

Y CO-TUTOR DE TESIS



DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Pediatría, mi segunda casa durante 3 años. Pertener a este Instituto es uno de los mayores orgullos de mi vida. Gracias a todos los niños, nuestros niños, por permitirme aprender y ayudar.

A la Dra. Del Castillo por darme la oportunidad de hacer la residencia en el INP y enseñarme que cuando queremos algo debemos de intentar hasta lograrlo.

A Sara, mi madre académica, no tengo palabras para describir lo mucho que te quiero y te admiro, eres para mí un ejemplo de mujer, madre, líder, investigadora. Espero que este sea uno de muchos trabajos juntas.

A Alf, por transmitirme tu pasión por la anemia de Fanconi, por tu ayuda en esta tesis, por todas las explicaciones y el tiempo que pasamos juntos, pero sobre todo por tu amistad (más fuerte que la eternidad).

A Adri y Moy, porque creo que las cosas pasan por algo y era nuestro destino estar juntos. Por todas las tardes/ noches de estudio y echando el veneno, por los chistes locales, las canciones, las historias. Sobre todo, gracias por ser ustedes mismos y quererme tal y como soy.

A todos mis maestros del INP, ya que sus enseñanzas me formaron como genetista.

A mi familia del INP: Chivis, Chlo, Pily, Juls, Netzi, Eunice, Nancy, Miriam y José, porque gracias a ustedes, estos 3 años se fueron como agua, ya que siempre he pensado que si nos rodeamos de personas que queremos y admiramos es mucho más fácil trabajar y aprender.

A mi familia por su apoyo incondicional en todas las decisiones de mi vida, por aguantar mi mal humor durante estos años. Pero sobre todo por su constante interés en lo que hago día a día.

A Raúl por toda la paciencia que tuviste conmigo durante la residencia, por los días que no nos vimos mientras yo estudiaba. Por todos los datos médicos que me escuchabas decir y que además te aprendías.

ÍNDICE

I. Introducción	
1. La anemia de Fanconi	2
2. Biología de anemia de Fanconi	2
3. Clínica de anemia de Fanconi	7
4. Mosaicos celulares	14
5. Diagnóstico	15
6. Tratamiento	18
7. La anemia de Fanconi en México	20
II. Objetivo	21
III. Métodos	21
IV. Resultados	24
1. Motivos de sospecha diagnóstica	28
2. Estatus clínico al diagnóstico	29
3. Retraso en el diagnóstico	30
4. Alteraciones hematológicas	31
5. Defectos congénitos	33
6. Alteraciones del eje radial	34
7. Defectos de asociación VACTERLH	35
V. Resultados Mosaicos	38
1. Estatus clínico al diagnóstico	40
2. Alteraciones hematológicas	41
3. Defectos congénitos	43
4. Alteraciones del eje radial	45
5. Defectos de asociación VACTERLH	47
VI. Discusión	48
VII. Conclusiones	54
VIII. Bibliografía	56

INTRODUCCIÓN

I.1 La anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética caracterizada por falla medular, defectos congénitos y predisposición a cáncer. Se estima una incidencia de 1:100 000 nacimientos, con una frecuencia de portadores de 1:181.¹

I.2 Biología de anemia de Fanconi

La AF es genéticamente heterogénea, ya que se han encontrado 16 genes causales², la mayoría de estos con herencia autosómica recesiva, excepto por las mutaciones en el gen *FANCB* con una herencia ligada a X.³ A estos genes corresponden 16 grupos de complementación que interactúan dentro de una vía celular común llamada vía FA/BRCA, la cual se encarga de la reparación de enlaces covalentes cruzados (ECC) y del mantenimiento de la estabilidad genómica.⁴ (Tabla 1)

En presencia de agentes mutagénicos endógenos que surgen de procesos del metabolismo celular, como son el óxido nítrico, aldehídos y los derivados de la peroxidación de lípidos: acroleína y malondialdehído, se forman ECC, mismos que pueden inducirse en el laboratorio a través de agentes clastogénicos como diepoxibutano (DEB) y mitomicina C

(MMC).⁴ Los ECC impiden la transcripción y la replicación, por lo que necesitan ser removidos durante todas las fases del ciclo celular mediante una serie de pasos, que involucran interacción de diferentes vías de reparación del ADN, reguladas por la vía FA/BRCA.⁴

Durante la fase S (síntesis) del ciclo celular, la horquilla de replicación alcanza el sitio donde se encuentra el ECC, por lo cual se detiene. Esto es detectado por la cinasa ATR, la cual fosforila diferentes proteínas para su activación, algunas de estas funcionan para detener el ciclo celular en fase S tardía/ G2 y otras son integrantes del AF complejo "core". Este complejo se encuentra conformado por 8 proteínas AF: FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL y FANCM, así como por las proteínas accesorias: FAAP20, FAAP24 y FAAP100. Todos los miembros del complejo AF "core" son necesarios para la monoubiquitinación del complejo FANCD2/FANCI, gracias a la función ligasa de ubiquitina de FANCL en la Lys de la posición 561 de FANCD2 y en la Lys posición 523 de FANCI. ^{5,6}

El complejo FANCD2/FANCI coordina la acción de diferentes proteínas río abajo, entre ellas SLX4 (FANCP), la cual funciona como un andamio para las nucleasas XPF (ERCC4/FANCP), MUS81 y SLX1, las cuales realizan incisiones sobre una de las hebras del DNA a ambos lados del ECC, dejando un hueco o mella, que formará una ruptura de doble hebra y del otro lado en la hebra sin incisión dejarán el aducto. Posteriormente, un mecanismo de reparación tolerante al daño, conformado por polimerasas

translesión de baja fidelidad, realiza la replicación de la hebra que quedó con el aducto, el cual se reparará posteriormente mediante la vía NER (reparación por escisión de nucleótidos). Otra función del complejo FANCD2/ FANCI es el reclutamiento de FANCD1 (BRCA2), FANCN y FANCO (RAD51C), las cuales regulan la actividad de RAD51, enzima clave para la reparación de la ruptura de doble hebra por recombinación homóloga.⁴

Gracias a la detección de ECC y a la detención del ciclo celular para intentar llevar a cabo la reparación, se produce un acúmulo de células en fase G2/M debido a la actividad de cinasa de "check point" CHK1, que es el blanco de ATR. Finalmente, el complejo USP1/UAF1 des-ubiquitina D2/I para regresar la vía FA/BRCA a su estado original.⁴

Cuando la célula no se encuentra en fase S, debido a la ausencia de detección de las lesiones y a la falta de un template homólogo, la reparación se realiza mediante la vía de escisión de nucleótidos (NER acoplado a transcripción) y polimerasas translesión.^{7,8} El involucro de las proteínas de AF no está bien establecido, sin embargo, se conoce que se lleva a cabo la unión del AF complejo core y del complejo FANCD2-I a los enlaces covalentes, así como que su ausencia resulta en una reparación ineficiente.⁹

La vía de AF funciona también como una barrera en contra de procesos de reparación altamente mutagénicos como la unión de extremos no homólogos,¹⁰ mecanismo que se lleva a cabo en fase G0 y G1 del ciclo celular, gracias a la ausencia de un template para recombinación homóloga. La activación de este mecanismo propenso a error, produce rearrreglos y aberraciones cromosómicas durante la fase S.⁴ Uno de los principales mecanismos de inhibición de la reparación por unión de extremos no homólogos, es la restricción del acceso de sus diferentes factores, como el heterodímero Ku 70- 80 a los extremos generados por las endonucleasas, durante la reparación de los enlaces covalentes.¹⁰

Las alteraciones en la vía de AF, producen disfunción de células precursoras hematopoyéticas, así como una disminución de la reserva y capacidad proliferativa de las mismas desde el nacimiento, esto a través de la hiperactivación de p53 y su blanco p21, con el subsecuente aumento de células en fase G0 y G1 del ciclo celular.⁴

Algunos genes involucrados en la vía de AF predisponen a cáncer de mama y ovario, lo cual en conjunto con la susceptibilidad a cáncer en los pacientes con AF, sugiere un rol importante en la supresión de tumorigénesis. Los genes *FANCD1 (BRCA2)*, *FANCN (PALB2)*, *FANCI (BRIP1)*, y *FANCO (RAD51C)*, río abajo de la vía, se encuentran involucrados en la reparación por recombinación homóloga y confieren susceptibilidad a cáncer de mama y ovario en estado heterocigoto.¹¹

Tabla 1. Genes implicados en anemia de Fanconi. ¹⁰

Gen	Locus	% de mutación	Función proteica
<i>FANCA</i>	16q24.3	66%	AF complejo core
<i>FANCB</i>	Xp22.3	2%	AF complejo core
<i>FANCC</i>	9q22.3	10%	AF complejo core
<i>FANCD1 (BRCA2)</i>	13q12.3	2%	Recluta RAD 51 y promueve RH.
<i>FANCD2</i>	3p25.3	3%	Recluta FAN1 y FANCP
<i>FANCE</i>	6p21.3	2%	AF complejo core
<i>FANCF</i>	11p15	2%	AF complejo core
<i>FANCG (XRCC9)</i>	9p13	10%	AF complejo core
<i>FANCI</i>	15q25	<2%	Formación de heterodímero con FANCD2.
<i>FANCI (BRIP1)</i>	17q22.3	<2%	Interactúa con BRCA1. Helicasa de ADN
<i>FANCL (PHF9)</i>	2p16.1	Raro	Monoubiquitinización de FANCD2/I
<i>FANCM</i>	14q21.3	Raro	AF complejo core, migración de hebra. Interactúa con BLM.
<i>FANCN (PALB2)</i>	16p12.1	Raro	Mediador de interacción entre BRCA1 y BRCA2 durante RH.
<i>FANCO (RAD51C)</i>	17q22	Raro	Promueve RH. Interactúa con RAD51.
<i>FANCP (SLX4)</i>	16p13.3	Raro	Resolvasa de uniones de Holiday. Interacción con nucleasas XPF- ERCC1 y EME1 – MUS 81.
<i>FANCO (XPF)</i>	16p13.3	Raro	Endonucleasa

1.3 Clínica de anemia de Fanconi

En 1927 el pediatra suizo Guido Fanconi, describió 3 hermanos varones con pancitopenia y defectos congénitos. Basado en su observación de esta y otras familias, se establecieron los primeros criterios diagnósticos para anemia de Fanconi, los cuales incluían: pancitopenia, talla baja, hiperpigmentación, alteraciones musculoesqueléticas y malformaciones urogenitales.¹²

Defectos congénitos

En 2/3 partes de los pacientes con AF se encuentran defectos congénitos como los descritos en la asociación VACTERLH, por las siglas en inglés de las alteraciones: Vertebrales, Ano - rectales, Cardiacas, Tráqueo – Esofágicas, Renales, eje radial (Limbs) e Hidrocefalia.¹² Pueden presentarse también otros datos clínicos en diferentes aparatos y sistemas. (Tabla 2)

La frecuencia de VACTERLH en pacientes con AF es cercana al 10%. La combinación RL (renal – radial) con/ sin otro defecto congénito, obliga a descartar AF, ya que >90% de los pacientes AF con VACTERLH presentan este par de defectos y en >50% se encuentran acompañados de malformaciones cardiacas.¹³

Las frecuencias de los genotipos en los pacientes AF VACTERLH son diferentes a lo esperado para la población de pacientes AF. En un artículo

publicado recientemente se encontró una frecuencia de mutaciones de *FANCA* en 19%, *FANCB* en 21%, *FANCD* en 14% y *FANCD2* en 12%.¹³

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con anemia de Fanconi.¹⁴

Aparato / Sistema	Características
Piel	Hipopigmentación o hiperpigmentación, manchas café con leche.
Craneofacial	Craneosinostosis, frente prominente, micrognatia.
Ocular	Microftalmia, hipotelorismo o hipertelorismo, fisuras palpebrales pequeñas y almendradas, ptosis, epicanto, estrabismo, cataratas.
Auditivo	Pabellones auriculares prominentes, bajos, rotados, microtia. Conductos auditivos pequeños o ausentes, ausencia de membrana timpánica, esclerosis de huesecillos.
Esqueléticas	Columna: espina bífida, fusión vertebral, cifosis, agenesia o hipoplasia sacra. Tórax: ausencia clavicular, deformidad de Sprengel, alteraciones costales. Miembros torácicos: hipoplasia o aplasia cubital, braquidactilia, aracnodactilia. Miembros pélvicos: Perthes, displasia del desarrollo de cadera, asimetría, pie equino varo.
Radial	Hipoplasia tenar, ausencia o hipoplasia del radio o del pulgar uni/ bilateral, pulgar flotante, pulgar bífido, pulgar digitalizado o desplazado.
Urinario	Riñón ectópico, en herradura, rotado, hipoplásico o

	ausente, hidronefrosis, hidrouréter, reflujo ureteral, estenosis uretral.
Genital	Hipogenitalismo, disgenesia gonadal. Masculinos: micropene, hipospadias, pene con cuerda, fusión penoescrotal, fimosis, criptorquidia, testículos atróficos o ausentes. Femeninos: ovarios displásicos o ausentes, útero bicorne, hipoplasia o aplasia uterina, atresia o hipoplasia vaginal, fusión o hipoplasia de labios.
Cardiológico	Persistencia de conducto arterioso, defecto septal ventricular, estenosis pulmonar o aórtica, atresia pulmonar, coartación de aorta, doble arco aórtico, tetralogía de Fallot, cardiomiopatía.
Gastrointestinal	Atresia esofágica, atresia duodenal, atresia anal, atresia de vías biliares, fistula tráqueo-esofágica, membrana duodenal, páncreas anular, malrotación intestinal, obstrucción intestinal.
Sistema nervioso central	Microcefalia, hidrocefalia, malformaciones arteriales del SNC, hipófisis anormal, ausencia de septum pellucidum/cuerpo calloso, malformación de Arnold-Chiari, ventrículo único, defectos del tubo neural.

La AF se asocia frecuentemente con alteraciones en los parámetros de crecimiento prenatal y/o postnatal. Hasta 51% de los pacientes son pequeños para la edad gestacional. La talla baja postnatal es característica, sin embargo, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con endocrinopatías. Las alteraciones endocrinológicas se encuentran reportadas en 73% de los casos e incluyen talla baja, hipotiroidismo, alteraciones de la línea media cerebral, hipogonadismo

primario, alteraciones del metabolismo de glucosa/insulina, dislipidemia y síndrome metabólico. Hasta 92% de los pacientes mayores de 18 años presenta osteopenia u osteoporosis.^{12, 15}

El retraso psicomotor o discapacidad intelectual se ha reportado en 16% de los pacientes.¹²

Las alteraciones auriculares se han reportado hasta en 21.6% de los pacientes, e incluyen alteraciones morfológicas e hipoacusia, la cual es de tipo conductivo, aunque también se han reportado casos con hipoacusia neurosensorial.¹²

Los problemas oftalmológicos más frecuentemente descritos son ptosis palpebral, hipertelorismo, fisuras palpebrales cortas y almendradas. También se han referido microcórnea, microftalmia y algunos casos con hipoplasia del nervio óptico. La presencia de errores en la refracción es similar a la población general. A pesar de las alteraciones oculares, la mayoría de los pacientes tienen una adecuada función visual.^{12, 16}

En 65% de los pacientes en edad peripuberal o postpuberal se presenta disfunción gonadal, por lo cual, la infertilidad es frecuente en pacientes con AF. El 50% de las pacientes del sexo femenino son infértiles, y presentan inicio de menopausia alrededor de la 4ta década de la vida. El embarazo es posible en algunos casos y se relaciona con complicaciones

como rápida progresión de falla medular, preeclampsia y parto pretérmino. La mayoría de los hombres son infértiles, por lo que existen pocos casos reportados en la literatura de varones afectados con descendencia.^{12,15}

Alteraciones hematológicas

La AF es la causa más frecuente de falla medular hereditaria.¹⁷ Se considera que el riesgo acumulado a los 40 años es de 90%,¹² aunque las alteraciones hematológicas inician en promedio a los 7 años, con un rango desde el nacimiento hasta los 41 años.^{17,18} Los hallazgos hematológicos iniciales son variables, la trombocitopenia generalmente se asocia con niveles elevados de hemoglobina fetal y macrocitosis y suele preceder el inicio de anemia o neutropenia.^{17,18}

La falla medular representa la principal causa de muerte.¹⁷ El promedio de vida en los pacientes con AF es de 23 años, el riesgo de muerte es de 81% a los 40 años.¹²

Predisposición a cáncer

En el 16% de los pacientes con AF se presenta síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda, con un riesgo acumulado a los 40 años de 33% y una edad media de inicio a los 11.3 años.¹²

La mayoría de las neoplasias sólidas en AF son carcinomas escamosos, principalmente de cabeza y cuello, así como de región ano - genital. El riesgo es 500 – 700 veces mayor que el de la población general, con un riesgo acumulado de 14% a los 40 años.¹² Se ha sugerido que los pacientes con AF tienen un riesgo incrementado de carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano (VPH), secundario a la inactivación de p53.

Las mutaciones del gen *FANCD1* se asocian frecuentemente a tumor de Wilms, neuroblastoma y méduloblastoma.¹⁹ Los padres de los pacientes con AF por mutaciones en genes *FANCD1*, *FANCI*, *FANCN*, al ser heterocigotos para la mutación, tienen predisposición a cáncer de mama y ovario.^{19,20}

La incidencia de anomalías citogenéticas en médula ósea aumenta con la edad; se encuentran en 67% de los pacientes a los 30 años. Las alteraciones más frecuentes son duplicación 1q, duplicación 3q, monosomía 7 y monosomía parcial 7q. La presencia de delección 5q,

delección 11q y duplicaciones en los cromosomas 8 y 21 también han sido identificadas.²¹ En los pacientes con AF y LMA es poco frecuente encontrar rearrreglos cromosómicos característicos de pacientes con LMA sin AF como son t(15;17), t(8;21), inv(16) y t(16;16), ya que los cariotipos generalmente son más complejos.²²

El 85% de los pacientes presentan niveles de alfa fetoproteína elevados. La causa es desconocida y los niveles no correlacionan con los de GGT, AST o ALT, tampoco es considerado un marcador tumoral. Hasta en 25% de los pacientes se encuentran anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático, incluso en aquellos que no se encuentran bajo tratamiento con andrógenos.¹²

I. 4 Mosaicos celulares

En 15 – 25% de los pacientes con anemia de Fanconi se ha reportado la existencia de un mosaico, caracterizado por la presencia de diferentes líneas celulares en un mismo individuo. Una reversión espontánea, causada por la adquisición de una mutación puntual o recombinación intragénica en una célula precursora hematopoyética, que revierta la mutación en un alelo, genera una línea celular con adecuado funcionamiento de la vía FA/BRCA y ventaja selectiva de proliferación, por lo que se considera como una "terapia génica natural".^{12,23}

No se han establecido correlaciones clínicas entre el grado de sensibilidad a los agentes inductores de enlaces covalentes cruzados y las manifestaciones clínicas en los pacientes con AF.¹²

Recientemente, se propuso un índice de fragilidad cromosómica (IFC) para la diferenciación de pacientes AF (incluyendo mosaicos) de los pacientes no AF, a través de la aplicación de la fórmula: $IFC = \% \text{ de células aberrantes} \times \text{ruptura en células multiaberrantes}$. Un punto de corte <40 identifica pacientes no AF, un punto de corte >55 identifica pacientes AF (mosaicos y no mosaicos). Los pacientes con $<40\%$ de células aberrantes, o con $IFC <180$, son considerados mosaicos.²⁴

I.5 Diagnóstico en anemia de Fanconi

Las indicaciones para descartar el diagnóstico de AF son:²⁵

Definitivamente:

- Hermano con AF
- Anemia aplásica
- Defectos congénitos característicos
- Rupturas cromosómicas espontáneas
- Síndrome mielodisplásico en pacientes pediátricos
- Leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos
- Sensibilidad inusual a quimioterapia o radioterapia
- Cáncer típico de AF (carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes <50 años, cáncer cervical en pacientes <30 años).
- Antecedentes familiares consistentes con AF o cáncer.

Considerar:

- Citopenias simples
- Macrocitosis inexplicable por deficiencia de B12 o Folato
- Tumores de hígado sin alcoholismo o hepatitis
- Falla ovárica prematura <30 años de edad
- Reserva ovárica disminuída <30 años de edad
- Tumor cerebral <5 años de edad
- Tumor de Wilms <4 años de edad

- Incremento de HbF son explicación alguna
- Infertilidad masculina o femenina

El estudio más utilizado para diagnosticar anemia de Fanconi es el análisis de aberraciones cromosómicas inducidas por los agentes clastogénicos MMC y DEB, basado en la hipersensibilidad de las células de AF a estos agentes inductores de EEC. Se realizan cultivos de linfocitos de sangre periférica y se analiza la fragilidad cromosómica al identificar rupturas cromatídicas y cromosómicas, fragmentos céntricos y acéntricos, figuras radiales, etc. El número de células que se analizan varía entre 25 y 100 por individuo y por tratamiento. Para obtener un diagnóstico confiable es necesario comparar con un control sano, obteniendo la diferencia de frecuencias de aberraciones cromosómicas entre el individuo sano y el paciente con AF, aproximadamente diez veces mayor.¹⁴

Otros estudios diagnósticos que pueden realizarse es el análisis del ciclo y el inmunoblotting para la proteína FANCD2. El estudio de ciclo celular se realiza mediante la citometría de flujo en donde se presenta un aumento de células que se encuentran arrestadas en fase G2.²⁶ El estudio de inmunoblotting para FANCD2 permite diferenciar entre las formas ubiquitinizadas y no ubiquitinizadas de FANCD2. Si FANCD2 no se encuentra ubiquitinizado, es posible diagnosticar pacientes con AF por afección de alguna de las proteínas de AF complejo "core".²⁶

Aunque los últimos estudios pueden ayudar a realizar un diagnóstico de certeza en caso de duda, la prueba que se considera el estándar de oro diagnóstico para la AF es el análisis de aberraciones cromosómicas inducidas por los agentes clastogénicos MMC y DEB.¹²

En caso de que el resultado sea normal, pero que la sospecha clínica sea importante, es necesario realizar el estudio en cultivo de fibroblastos, con el propósito de detectar pacientes que pudieran ser mosaicos.²³

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran los síndromes de: Baller – Gerold, Seckel, Nijmegen, Dubowitz, Holt Oram, trombocitopenia con aplasia de radio, Townes – Brocks, Diamond – Blackfan y disqueratosis congénita.¹²

I.6 Tratamiento de anemia de Fanconi

El uso de andrógenos es efectivo para el tratamiento de la falla medular en algunos pacientes. Los efectos son mayores en la cuenta eritrocitaria y en las plaquetas, pero también pueden mejorar el recuento de neutrófilos. Los andrógenos sintéticos como oximetolona y danazol han probado ser los más efectivos, aunque se desconoce el mecanismo.^{27,28} Sus ventajas incluyen el bajo riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento y la experiencia en su utilización.

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas es considerado el tratamiento de elección de la falla medular en pacientes con AF. Si no se realiza el trasplante la gran mayoría de los pacientes progresarán a anemia aplásica y/o SMD o LMA.

La indicación y programación del trasplante pueden ser controversiales y dependen de varios factores como: condiciones hematológicas del paciente, edad y condiciones clínicas generales del paciente, experiencia del centro de trasplantes y decisión de los padres o del paciente adulto.

Las indicaciones absolutas para trasplante son:²⁵

1. Anemia aplásica severa y dependencia de transfusiones
2. Síndrome mielodisplásico de alto riesgo (anemia refractaria con anomalías cromosómicas del alto riesgo o conteo de blastos medulares >5%)
3. Leucemia mieloide aguda

El trasplante de donador relacionado es el que proporciona el mejor resultado si se realiza de forma temprana. Se ha reportado hasta 85 – 90% de éxito en centros especializados en AF. Los mejores resultados de los trasplantes se asocian con pacientes jóvenes en los que no han aparecido todavía complicaciones médicas derivadas de la insuficiencia medular. Es necesaria la optimización del trasplante a través de un régimen con bajas dosis de ciclofosfamida y fludarabina, evitando también el uso de radiación.

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas no es útil para la prevención de otras complicaciones de enfermedad, como la susceptibilidad al cáncer.¹⁰

Debido a la alta toxicidad de agentes quimioterapéuticos y radioterapéuticos en pacientes con AF, el tratamiento del cáncer es diferente. La prevención y vigilancia estrecha del desarrollo de neoplasias es el elemento clave. Es necesario realizar aspirados de médula ósea anuales con el propósito de descartar alteraciones premalignas, así como valoraciones de cavidad oral para la detección temprana de carcinoma. Las pacientes del sexo femenino requieren revisiones ginecológicas frecuentes y todos los pacientes deben de recibir vacuna contra el VPH.¹⁰

I.7 La anemia de Fanconi en México

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) en México, es el centro de referencia nacional para el estudio citogenético confirmatorio de los pacientes con sospecha clínica de la anemia de Fanconi (AF). Se reciben muestras sangre, piel y/o médula ósea, para la realización de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas.

La gran mayoría de los pacientes con anemia de Fanconi en México, son diagnosticados en el INP, por lo que se puede considerar que los estudios realizados en este Instituto son un reflejo de la anemia de Fanconi a nivel nacional.

Previamente se han publicado revisiones y reportes de casos mexicanos con anemia de Fanconi, sin embargo, ninguno de ellos enfocados al motivo de sospecha y retraso en el diagnóstico. Se encuentra establecido en la literatura que en los pacientes que no presentan defectos congénitos, el diagnóstico de la AF generalmente se realiza después del inicio de las alteraciones hematológicas, por lo que el promedio de edad de diagnóstico es más tardío.¹²

II. OBJETIVO

Establecer los principales motivos de sospecha diagnóstica de AF y determinar el tiempo de retraso en el diagnóstico.

III. MÉTODOS

El tipo de estudio realizado fue transversal, observacional y descriptivo.

La población de estudio consistió en pacientes con diagnóstico confirmado de AF mediante análisis de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas realizado en los laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 1998 a 2012.

Se incluyeron los expedientes o resúmenes clínicos de los pacientes en los cuales se refirieran los siguientes datos: edad, motivo de sospecha diagnóstica de AF, edad de inicio y tipo de alteraciones hematológicas cuando se encontraran presentes y descripción del tipo de defectos congénitos cuando se encontraran presentes. Se incluyó también un grupo de pacientes del INP previamente publicados.

Se excluyeron los pacientes en los cuales no se refiriera el tipo de alteración hematológica o de defecto congénito presente.

Se realizó un formato de recolección de datos, donde se consignó la presencia y tipo de malformaciones congénitas, la edad de detección y tipo de alteraciones hematológicas, así como la edad al momento del diagnóstico. En los casos en los que la información no se encontrara completa, se contactó al médico de referencia del paciente.

Las alteraciones hematológicas consignadas fueron: anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia, anemia aplásica (AA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD).

Los defectos congénitos consignados fueron los descritos en la asociación VACTERLH: anomalías vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas estructurales, fístula traqueo-esofágica, atresia esofágica, atresia duodenal, alteraciones renales estructurales, alteraciones del eje radial e hidrocefalia.

El retraso en el diagnóstico, en el caso de los pacientes con defectos congénitos, se consideró como el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la confirmación diagnóstica de AF. En pacientes sin defectos congénitos, el retraso en el diagnóstico se consideró como el tiempo transcurrido desde la detección de las alteraciones hematológicas hasta la confirmación diagnóstica de AF .

Se incluyó un grupo de pacientes a los cuales se determinó el IFC, de acuerdo a Castella et al,²⁴ en el periodo de 2001 – 2013. Se consideraron mosaico (MOS) los pacientes con IFC entre 55 – 180 y no mosaico con IFC >180. De este grupo de pacientes se consignó la presencia y tipo de malformaciones congénitas, la edad de detección y tipo de alteraciones hematológicas, así como la edad al momento del diagnóstico.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes con diagnóstico confirmado de anemia de Fanconi, de los cuales, 29 llevaron seguimiento en el INP y 36 en diferentes instituciones del país. De acuerdo al género, corresponden 25 pacientes al sexo femenino, 30 al sexo masculino y en 10 casos se desconoce. La relación masculino: femenino fue de 1.2:1. (tabla 3)

Tabla 3. Resultados de inducción de aberraciones cromosómicas.

Caso	Frecuencia de aberraciones/célula
536 -05	AE: 0.20 ab/cel DEB: 1.28 ab/cel MMC: 9 ab/cel
34-11	AE: 0.04 ab/cel MMC: 1.78 ab/cel
199-11	AE: 0.04 ab/cel DEB: 2.2 ab/cel
109-08	AE: 0.20 ab/cel DEB: 1.04 ab/cel
297-08	AE: 0.20 ab/cel DEB: incontables MMC: 8.08 ab/cel
AC2000	AE: 0.32 ab/cel DEB: 2.84 ab/cel
BPF2000	AE: 0.22 ab/cel DEB: 2.44 ab/cel
535-10	AE: 0.16 ab/cel MMC: 2.4 ab/cel

074 -03	AE: 0.04 ab/cel DEB: 0.56 ab/cel MMC: 7.12 ab/cel
225-12	AE: 0.44 ab/cel DEB: 0.36 ab/cel MMC: 5.44 ab/cel
165-06	AE: 0.16 ab/cel DEB: 1.52 ab/cel
376-08	AE: 0.32 ab/cel DEB: 0.08 ab/cel MMC: 1.40 ab/cel
071-11	AE: 0.20 ab/cel MMC: 3.30 ab/cel
121-11	AE: 0.36 ab/cel MMC 4.96 ab/cel DEB: 0.92 ab/cel
049-10	AE 0.16 ab/cel DEB 2.04 ab/cel
656-10	AE: 0.08 ab/cel MMC: 2.96 ab/cel
597-10	AE: 0.24 ab/cel DEB: 3.08 ab/cel
611-10	AE: 0.16 ab/cel DEB: 28.58 ab/cel MMC: 14 metafases hechas picadillo.
35-09	AE: 0.04 ab/cel DEB: 5.56 ab/cel
36-09	AE: 0.08 ab/cel DEB: 2.23 ab/cel
451-07	AE: 0.00 ab/cel DEB: 0.60 ab/cel MMC: 2.20 ab/cel
523-08	AE: 0.81 ab/cel DEB: 0.04 ab/cel MMC: 0.48 ab/cel
339-07	AE: 0.24 ab/cel DEB: 5.08 ab/cel

686-10	AE: 0.92 ab/cel MMC: 19.76 ab/cel
87-11	AE: 0.44 ab/cel MMC: 6.65 ab/cel
85-09	AE: 0.08 ab/cel MMC: 19.8 ab/cel
454-09	AE: 0.36 ab/cel DEB 4.56 ab/cel
51-10	AE: 0.2 ab/cel DEB: 3.56 ab/cel
381-07	AE: 3.09 ab/cel DEB: 13.00 ab/cel
151-11	AE: 4.2 ab/cel DEB: 6.96 ab/cel MMC: 40.0 ab/cel
74-12	AE: 0.64 ab/cel DEB: 6.72 ab/cel
31-12	AE: 0.20 ab/cel DEB: 1.12 ab/cel MMC: 7.64 ab/cel
MMM2003	AE: 0.12 ab/cel DEB: 1.16 ab/cel
72-11	AE: 0.04 ab/cel MMC: 21.84 ab/cel
516-10	AE: 0.2 ab/cel MMC: 0.96 ab/cel
055-08	AE: 0.04 ab/cel DEB: 0.20 ab/cel MMC: 0.64 ab/cel
114-11	AE: 1.72 ab/cel MMC: 7.48 ab/cel
628-10	AE: 0.50 ab/cel MMC: 11.0 ab/cel
350- 10	AE: 0.4 ab/cel DEB: 2.33 ab/cel MMC: 5.82 ab/cel

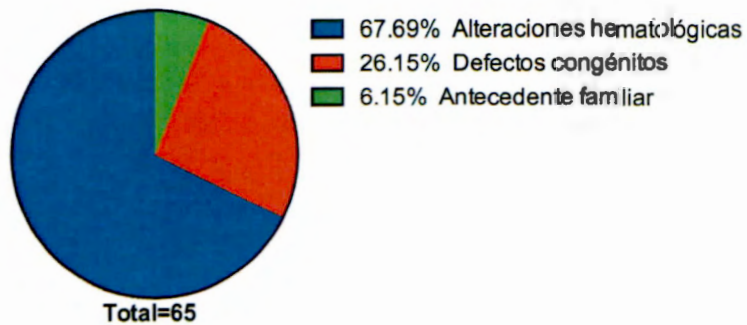
PJ98	AE: 0.76 ab/cel DEB: 5.72 ab/cel MMC: 32.48
414-08	AE: 0.0 ab/cel DEB: 1.20 ab/cel MMC: 1.4 ab/cel
435-07	AE: 0.08 ab/cel DEB: 1.44 ab/cel
105 - 09	AE: 0.12 ab/cel DEB: 0.66 ab/cel MMC: 1.72 ab/cel
RF99	AE: 0.33 ab/cel DEB: 3.17 ab/cel
466-10	AE: 0.12 ab/cel DEB: 1.12 ab/cel MMC: 1.08 ab/cel
476-10	AE: 0.96 ab/cel DEB: 13.16 ab/cel
163-10	AE: 0.44 ab/cel MMC: 2.64 ab/cel
025-12	AE: 0.2 ab/cel DEB: 7.28 ab/cel MMC: 9.76 ab/cel
356-07	AE: 0.04 ab/cel DEB: 0.48 ab/cel MMC: 1.88 ab/cel
475-08	AE: 0.04 ab/cel DEB: 2.04 ab/cel
353-07	AE: 0.16 ab/cel DEB: 2.76 ab/cel
679-10	AE: 0.12 ab/cel MMC: 4.5 ab/cel
182-06	AE: 0.32 ab/cel DEB: 2.96 ab/cel

AE: aberraciones espontáneas, DEB: Diepoxibutano, MMC: Mitomicina C

IV.1 Motivos de sospecha diagnóstica

Los motivos de sospecha diagnóstica de AF fueron: alteraciones hematológicas en 44 pacientes (68%), defectos congénitos 17 pacientes (26%) y antecedente familiar 4 pacientes (6%). No fueron referidas muestras de pacientes por presencia de leucemia o neoplasias de cabeza y cuello. (gráfica 1)

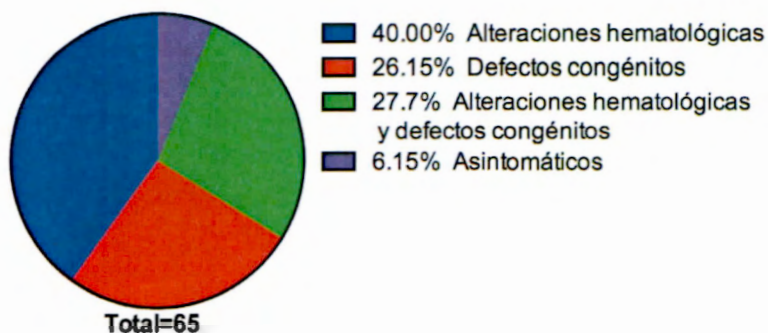
Gráfica 1. Motivos de sospecha diagnóstica en 65 pacientes AF



IV. 2 Estatus clínico al diagnóstico

En el grupo de pacientes con motivo de sospecha de AF por alteraciones hematológicas, se encontraron 18/44 casos que también presentaban defectos congénitos, sin embargo, el diagnóstico no fue inferido por esta causa. Por lo cual, los pacientes se dividieron de acuerdo a su estatus clínico al momento del diagnóstico en: alteraciones hematológicas sin defectos congénitos 26 pacientes (40%), alteraciones hematológicas con defectos congénitos 18 pacientes (28%), defectos congénitos 17 pacientes (26%) y asintomáticos 4 pacientes (6%). (gráfica 2)

Gráfica 2. Estatus clínico al diagnóstico en 65 pacientes AF



IV. 3 Retraso en el diagnóstico

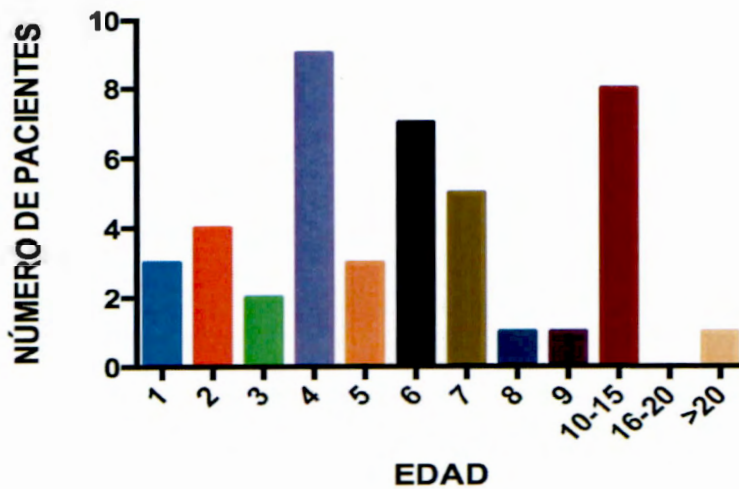
En ausencia de un antecedente familiar, los pacientes con mayor retraso en el diagnóstico fueron los que presentaban defectos congénitos, con un promedio de 5.8 años (rango 0 – 25) desde el nacimiento. Los pacientes con defectos congénitos, cuya sospecha diagnóstica fue con base a las alteraciones hematológicas, tuvieron un mayor retraso en el diagnóstico, con un promedio de 9 años (rango 1 - 25) comparados con los pacientes cuya sospecha diagnóstica fue únicamente la presencia de defectos congénitos descritos en la asociación VACTERLH, promedio 2.3 años (rango 0 -14).

Los pacientes que únicamente presentaban alteraciones hematológicas tuvieron un retraso en el diagnóstico en promedio de 1.5 años (rango 0 – 15) a partir de la detección de las mismas.

IV. 4 Alteraciones hematológicas

En los pacientes que presentaban alteraciones hematológicas, la edad media de inicio de las mismas fue de 6.3 años (rango 1 -25). (gráfica 3)

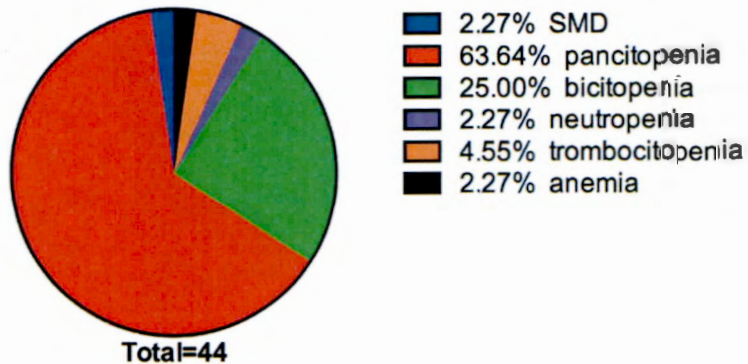
Gráfica 3. Edad de inicio de alteraciones hematológicas en 44 pacientes AF



La alteración hematológica más frecuente fue pancitopenia en 28/44 pacientes (63.6%), seguida de bicitopenia en 11/44 pacientes (25%), trombocitopenia en 2/44 pacientes (4.5%), neutropenia en 1/44 pacientes (2.3%), anemia en 1/44 pacientes (2.3%) y síndrome mielodisplásico en 1/44 pacientes (2.3%). (gráfica 4)

Ninguno de los pacientes presentaba leucemia al momento del diagnóstico.

Gráfica 4. Tipos de alteraciones hematológicas en 44 pacientes AF

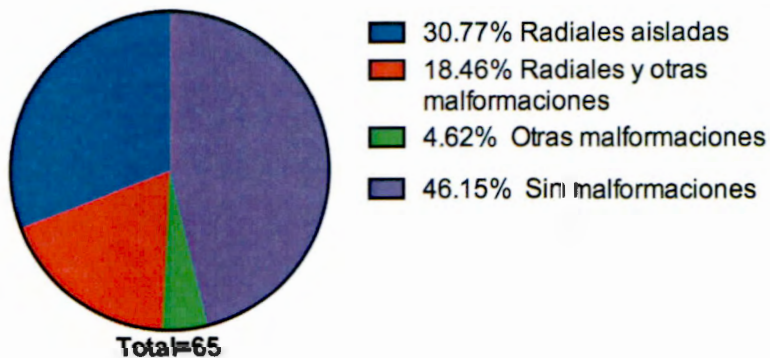


IV. 5 Defectos congénitos

Independientemente del motivo de sospecha diagnóstica, 35 pacientes (53.8%) presentaron malformaciones.

Las alteraciones del eje radial fueron las malformaciones más frecuentes, en 20/65 (30.7%) de los pacientes se encontraron aisladas y en 12/65 (18.4%) junto con otros defectos, únicamente 3 pacientes (4.6%) presentaron defectos congénitos sin alteraciones del eje radial. (gráfica 5)

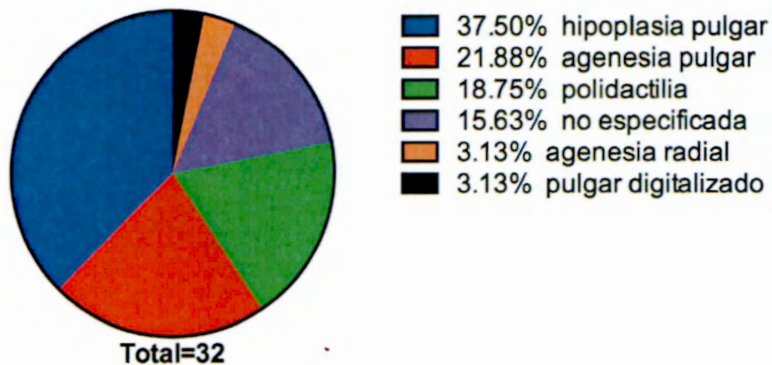
Gráfica 5. Defectos congénitos en 65 pacientes con AF



IV. 6 Alteraciones del eje radial

Las alteraciones del eje radial se presentaron en 32 pacientes, de estas, la más frecuente fue hipoplasia del pulgar y eminencia tenar en 12/32 pacientes (37.5%), seguida de agenesia del pulgar en 7/32 pacientes (22%), polidactilia preaxial en 6/32 pacientes (18.7%), agenesia radial en 1/32 pacientes (3.1%) y pulgar digitalizado en 1/32 pacientes (3.1%); en 5/32 pacientes (15.6%) el tipo de alteración radial no se encontraba especificado. (gráfica 6) En 13 pacientes (40.6%) las alteraciones radiales fueron bilaterales.

Gráfica 6. Tipo de alteraciones radiales en 32 pacientes con AF

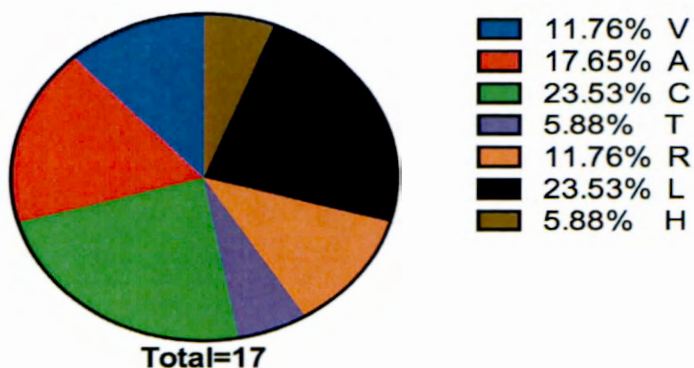


IV. 7 Asociación VACTERLH

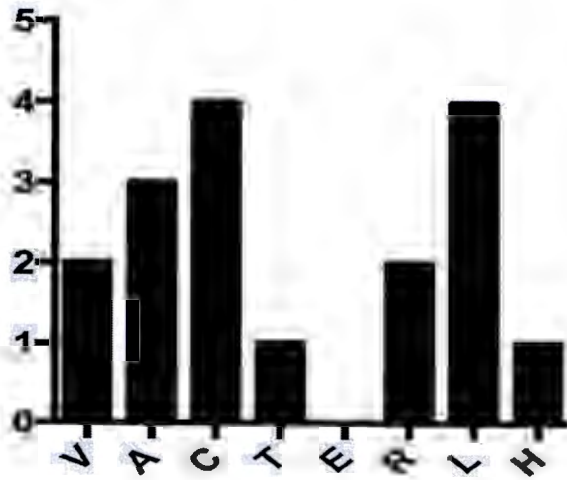
En 5/65 pacientes (7.69%) se presentaron 3 o más defectos congénitos de los descritos en la asociación VACTERLH.

Analizando los defectos de forma aislada, para un total de 17 defectos en 5 pacientes, se encontraron: cardiopatías en 4/17 (23.5%), alteraciones del eje radial en 4/17 (23.5%), malformaciones ano rectales en 3/17 (17.6%), defectos vertebrales en 2/17 (11.7%), defectos renales en 2/17 (11.7%) tráqueo- esofágicos en 1/17 (5.8%) e hidrocefalia en 1/17 (5.8%). (gráficas 7 y 8)

Gráfica 7. Porcentaje de tipos de defectos congénitos en 5 pacientes AF con criterios para asociación VACTERLH.

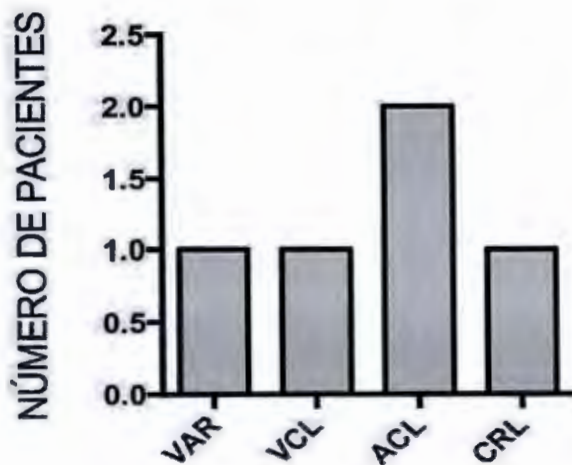


Gráfica 8. Número de defectos congénitos en grupo de 5 pacientes AF con criterios para asociación VACTERLH



La mayor combinación de defectos, presente en 2 pacientes fue ACL (ano rectal, cardiaco y radial). (gráfica 9)

Gráfica 9. Criterios para asociación VACTERL en 5 pacientes AF



CRITERIOS PARA DX VACTERLH

V. MOSAICOS

De acuerdo a la determinación del IFC, se incluyeron 17 pacientes AF no mosaico y 13 pacientes AF con posible mosaico. (Tablas 4 y 5)

Tabla 4. Resultado de IFC, 13 pacientes posible mosaicos

Muestra	IFC
75 -13	56
264-12	60
99-13	72
74-03	80
323-12	80
391 -12	96
132- 10	121
612 -12	125
390 -12	132
466-10	166
121-11	170
101 - 13	176
344-12	178

Tabla 5. Resultado de IFC, 17 pacientes AF no mosaico

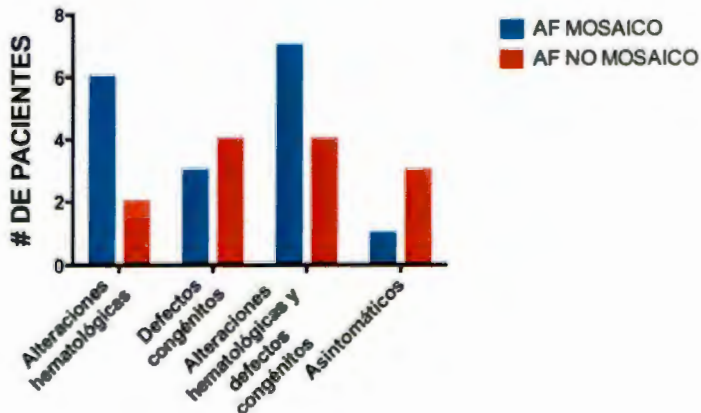
Muestra	IFC
199-11	384
165-06	244
657-12	400
597-10	555
339-07	508
444-12	486
51-10	558
151-11	1136
74-12	814
31-12	216
350-10	565
435-07	260
587-10	216
247-13	335
476-10	1544
25-12	860
182-04	455

V. 1 Estatus clínico al diagnóstico

Los pacientes AF no mosaico se dividieron de acuerdo a su estatus clínico al momento del diagnóstico en: alteraciones hematológicas sin defectos congénitos 6/17 pacientes (35%), alteraciones hematológicas con defectos congénitos 7/17 pacientes (41%), defectos congénitos 3/17 pacientes (18%) y asintomáticos 1/17 pacientes (6%). (gráfica 10)

Los pacientes AF con posible mosaico se dividieron de acuerdo a su estatus clínico al momento del diagnóstico en: alteraciones hematológicas sin defectos congénitos 2/13 pacientes (15%), alteraciones hematológicas con defectos congénitos 4/13 pacientes (31%), defectos congénitos 4/13 pacientes (31%) y asintomáticos 2/13 pacientes (23%). (gráfica 10)

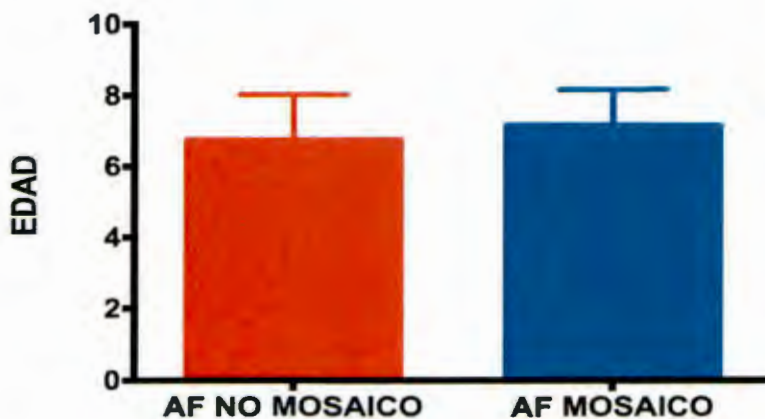
Gráfica 10. Estatus clínico al diagnóstico en 13 pacientes AF posible mosaico y 13 pacientes AF no mosaico.



V. 2 Alteraciones hematológicas

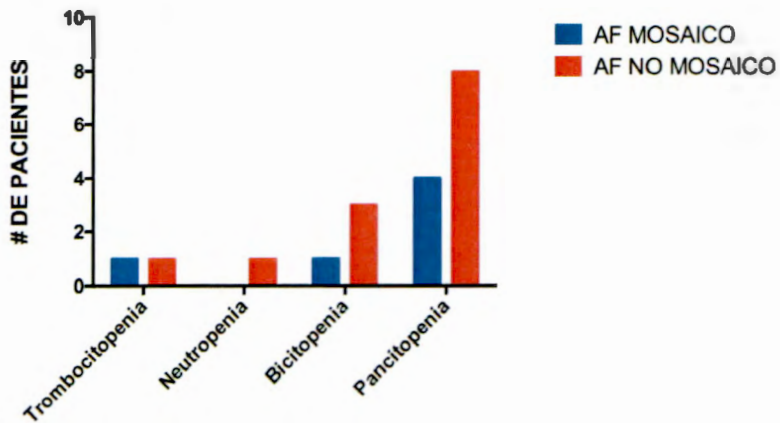
Los trastornos hematológicos se presentaron en el 76% de los pacientes AF no mosaico y en el 46% de los pacientes AF posible mosaico. La edad media de inicio de alteraciones hematológicas en el grupo de pacientes con probable mosaicismo fue de 7,1 años (rango 4- 9), en comparación con 6,7 años (rango 1 – 17) en el grupo de pacientes AF no mosaico. (gráfica 11)

Gráfica 11. Edad de inicio de alteraciones hematológicas, pacientes AF posible mosaico y no mosaico.



En ambos grupos, el trastorno hematológico más frecuente fue pancitopenia, presente en 47% de los pacientes AF no mosaico y en 31% de los pacientes AF posible mosaico. (gráfica 12)

Gráfica 12. Tipo de alteraciones hematológicas en pacientes AF posible mosaico y AF no mosaico.

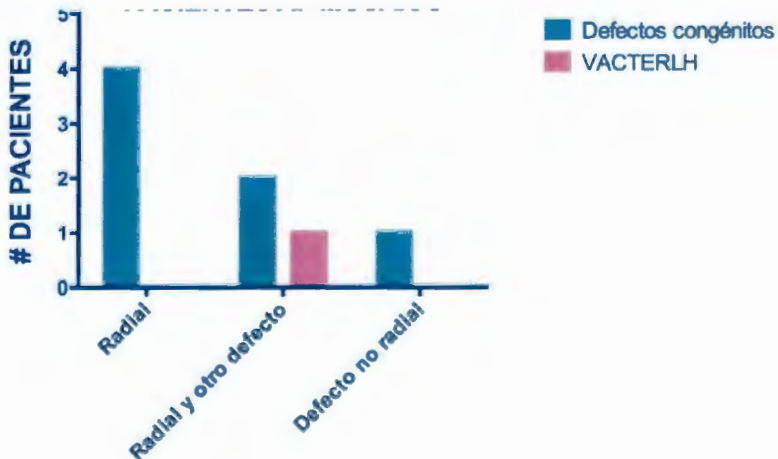


V. 3 Defectos congénitos

Se encontraron defectos congénitos en 10/17 (59%) de los pacientes AF no mosaico, en comparación con 8/13 (62%) en los pacientes AF posible mosaico.

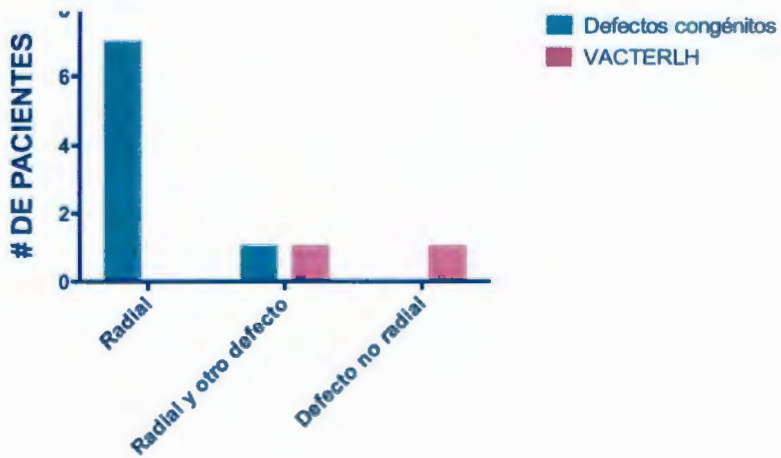
En 8 pacientes AF posible mosaico con defectos congénitos: 4 presentaban únicamente alteraciones del eje radial, 2 pacientes presentaban alteraciones del eje radial y otro tipo de defecto no radial, 1 paciente presentaba 3 defectos de la asociación VACTERLH incluyendo defecto radial y 1 paciente presentaba defectos congénitos no radiales sin cumplir más de 3 criterios para asociación VACTERLH. (gráfica 13)

Gráfica 13. Defectos congénitos en 8 pacientes AF posible mosaico.



En los pacientes 10 pacientes AF no mosaico con defectos congénitos: 7 presentaban únicamente alteraciones del eje radial, 1 paciente presentaba alteraciones del eje radial y otro tipo de defecto no radial, 1 paciente presentaba más de 3 defectos de la asociación VACTERLH incluyendo defecto radial y 1 paciente tenía más de 3 defectos de la asociación VACTERLH sin incluir defectos radiales. (gráfica 14)

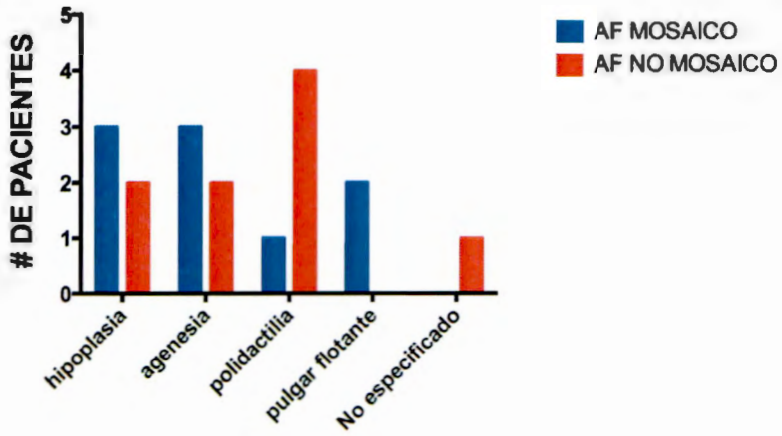
Gráfica 14. Defectos congénitos en 10 pacientes AF no mosaico.



V. 4 Alteraciones el eje radial

El defecto congénito más frecuente en ambos grupos, fueron las alteraciones del eje radial, presentes en 9/17 pacientes (53%) de los pacientes AF no mosaico y en 7/13 (54%) de los pacientes AF posible mosaico. Los defectos radiales fueron separados de acuerdo a su tipo, en caso de los pacientes con defectos bilaterales diferentes A QUE?, estos fueron cuantificados de forma independiente. En el grupo de pacientes AF no mosaico, no se encontró ningún paciente con alteraciones radiales bilaterales diferentes entre ellas, la polidactilia fue el defecto más frecuente, presente en 4/9 pacientes (44.4%). En el grupo de pacientes AF posible mosaico, se presentaron alteraciones radiales bilaterales diferentes ¿? en 2/7 pacientes (28.6%), la hipoplasia del pulgar y la agenesia de pulgar se presentaron con la misma frecuencia, en 3 ocasiones (33.3%). (gráfica 16)

Gráfica 16. Tipo de alteraciones radiales en pacientes AF posible mosaico y no mosaico.

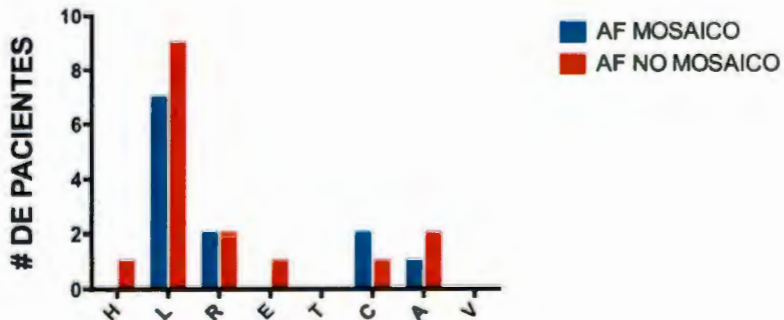


V. 5 Defectos congénitos VACTERLH

Los defectos congénitos en cada grupo de pacientes, fueron distribuidos de acuerdo al acrónimo VACTERLH. Dentro del grupo de pacientes AF no mosaico, 2/17 pacientes (12%) presentaban >3 defectos de los descritos en la asociación VACTERLH, a diferencia de únicamente 1/13 (7.7%) en el grupo de los pacientes AF posible mosaico.

En el grupo de pacientes AF no mosaico los defectos renales y anorectales fueron los más frecuentes después de los defectos radiales, a diferencia del grupo de pacientes AF posible mosaico, donde los defectos más frecuentes después de los radiales fueron los renales y cardiacos. (gráfica 15).

Gráfica 15. Defectos de asociación VACTERLH en pacientes AF posible mosaico y no mosaico.



VI. DISCUSIÓN

El número de pacientes con diagnóstico confirmado de AF incluidos en este estudio, representan la mayoría de los casos positivos diagnosticados en México en los últimos 14 años. De acuerdo a la incidencia de 1:100 000, reportada en la literatura y considerando un promedio de 2 millones 500 mil nacimientos anuales en nuestro país, se esperarían 25 casos nuevos por año; con un total de 350 casos en un periodo de 14 años. Por lo tanto, se cuenta con un índice de detección promedio aproximado de 18.6%. De acuerdo a estos datos podemos concluir que la mayoría de los casos permanecen sin ser diagnosticados y que incluso muchos fallecen a causa de falla medular sin etiología identificada. La relación masculino femenino 1.2:1 encontrada, es similar a la reportada en la literatura.

Es necesario considerar que los datos clínicos para este estudio, se obtuvieron de expedientes y/o resúmenes clínicos, en donde pudiera no especificarse todos los hallazgos presentes en los pacientes. En muchos casos no se tuvo acceso a la realización de estudios de laboratorio y/o gabinete, lo cual pudiera representar un sesgo en cuanto a la presencia de malformaciones renales y cardíacas. También debemos de considerar que el médico que sospechó el diagnóstico puede no encontrarse en pleno conocimiento de todas las alteraciones que pueden presentarse en AF y por lo tanto no realizar una búsqueda intencionada de las mismas.

No existe seguimiento de los pacientes que no pertenecen al Instituto Nacional de Pediatría, por lo cual, se desconoce si desarrollaron alteraciones hematológicas o cáncer de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad.

El motivo principal de sospecha diagnóstica de anemia de Fanconi fue la presencia de alteraciones hematológicas hasta en un 68% de los casos. Esto pudiera explicarse por el hecho de que hasta el 90% de los pacientes presentan alteraciones hematológicas, comparados con un 33.3% con defectos congénitos, según lo reportado previamente en la literatura. Pudiera explicarse también porque la mayoría de los médicos se encuentran sensibilizados ante la presencia de falla medular como característica pivote de la enfermedad y no así de los defectos congénitos como parte significativa de la misma.

Es necesario considerar que 18/44 de estos pacientes presentaban también defectos congénitos que hubieran permitido el diagnóstico al nacimiento a través del médico de primer contacto. Por esta razón, los pacientes se dividieron de acuerdo a su estatus clínico al momento del diagnóstico en: alteraciones hematológicas sin defectos congénitos 26 pacientes (40%), alteraciones hematológicas con defectos congénitos 18 pacientes (28%), defectos congénitos 17 pacientes (26%) y asintomáticos 4 pacientes (6%). Es importante resaltar que ninguno de los pacientes fue referido para su diagnóstico por la presencia de leucemia o tumores sólidos, reportados con alta incidencia en anemia de Fanconi, lo cual nos

puede indicar que en los casos en los que estas patologías se presentan, los médicos de contacto no contemplan una enfermedad genética como diagnóstico primario.

Los pacientes que únicamente presentaban alteraciones hematológicas tuvieron menor retraso en el diagnóstico, en promedio 1.5 años (rango 0 – 15), comparados con los que fueron referidos por la presencia de defectos congénitos en promedio 2.3 años (rango 0-14), ya que probablemente en este último caso, se descartaron de primera instancia otras entidades que también cursan con los mismos defectos y no se tomó en cuenta AF como una de las principales opciones diagnósticas.

Si consideramos como un grupo independiente a los pacientes con alteraciones hematológicas y defectos congénitos que fueron referidos por sospecha hematológica, el retraso del diagnóstico es aún mayor, de 9 años en promedio (rango 1- 25), ya que se consideró el tiempo transcurrido a partir del nacimiento cuando la presencia de defectos congénitos debió de hacer sospechar AF y por lo tanto, disminuir el retraso en el diagnóstico, hasta la aparición de falla medular.

La edad de inicio de las alteraciones hematológicas encontrada en este estudio fué variable, con un promedio a los 6.3 años, similar a los 7 años reportado en la literatura.

La mayoría de los pacientes con alteraciones hematológicas (63.6%), presentaban pancitopenia al momento del diagnóstico, esto pudiera

explicarse por que la enfermedad comienza con alteración de una sola línea celular que produce sintomatología leve, eventualmente progresando y es la pancitopenia la que lleva a la búsqueda de atención médica, de manera que la mayoría de los casos pudieron ser referidos para descartar AF hasta que se sospechó el diagnóstico por la progresión a pancitopenia, ya que es como frecuentemente se describe en la literatura, aunque hay que considerar que algunos pacientes con AF pueden presentar disminución de una o dos líneas celulares.

En cuanto a los defectos congénitos, estos se encontraron en 35/65 pacientes (54%), siendo las alteraciones del eje radial las más frecuentes y en 40.6% de presentación bilateral. Únicamente 3 pacientes (8.6%) presentaron defectos congénitos sin alteraciones del eje radial. De acuerdo a estos datos, podemos asumir que ante la presencia de alteraciones del eje radial, especialmente cuando los defectos son bilaterales, debe de sospecharse el diagnóstico de anemia de Fanconi. Las alteraciones radiales más frecuentes fueron hipoplasia del pulgar y/o de la eminencia tenar, por lo cual, una exploración minuciosa es obligatoria en todos los recién nacidos, así como en los pacientes con falla medular de etiología incierta.

En 5 pacientes se presentaron más de 3 defectos congénitos de los descritos en la asociación VACTERLH, lo cual representa un 7.7%, similar al 5 – 10% reportado en la literatura. De acuerdo a lo establecido en las

guías de diagnóstico y manejo, en todos los pacientes con diagnóstico probable de asociación VACTERLH, considerado diagnóstico de exclusión, es necesario descartar anemia de Fanconi.

La baja incidencia de otro tipo de defectos congénitos de forma aislada puede explicarse por la falta de la búsqueda intencionada de estas alteraciones como parte del abordaje completo y multidisciplinario que requiere AF.

En este estudio se compararon también los datos clínicos de 17 pacientes AF no mosaico y 13 pacientes AF con posible mosaico, detectados a través de la determinación del índice de fragilidad cromosómica.

Previamente se ha reportado en la literatura que no existen diferencias entre los pacientes AF mosaico y AF no mosaico, por lo que consideramos que nuestro grupo estudiado se comportaría de forma similar. Sin embargo, encontramos que las alteraciones hematológicas son menos frecuentes en pacientes AF posible mosaico. Esto pudiera deberse a que dentro de este grupo, hay 3 pacientes asintomáticos, aunque no se excluye que pudieran presentar alteraciones hematológicas posteriormente, ya que la edad de inicio de las alteraciones hematológicas es similar a la reportada en la literatura en ambos grupos.

Los defectos congénitos se presentaron con frecuencia similar en ambos grupos, probablemente por que la presencia de un mosaico en tejido hematopoyético no tiene relación con la presencia de malformaciones.

El diagnóstico oportuno llevaría a un seguimiento estrecho de las complicaciones, detección de neoplasias e incluso a la búsqueda temprana de un donador de células precursoras hematopoyéticas, con el propósito de mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con anemia de Fanconi.

El asesoramiento genético es de suma importancia en los pacientes con AF, inicialmente se explica a los padres el riesgo de recurrencia en caso de que desearan un nuevo embarazo, pero también debe considerarse que los hermanos de los pacientes también pudieran estar afectados sin mostrar aún datos clínicos de la enfermedad, por lo que es necesario descartar en ellos el diagnóstico. En este estudio se encontraron 4 casos que fueron referidos por un antecedente de hermano afectado.

Es necesario asesorar a los padres en cuanto al riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama en los hombres, así como cáncer de mama y ovario en las madres, con diferente penetrancia de acuerdo al gen causal.

Este estudio ha permitido identificar el importante problema que representa el retraso en el diagnóstico de AF, por lo tanto, es prioritario que los médicos de primer contacto se encuentren sensibilizados en cuanto a las características clínicas y la expresividad variable de la enfermedad.

VII. CONCLUSIONES

A pesar de la existencia de guías que establecen las indicaciones para llevar a cabo el estudio citogenético confirmatorio, existe un retraso en el diagnóstico de AF. En los pacientes cuya sospecha diagnóstica fue la presencia de defectos congénitos descritos en la asociación VACTERLH, el promedio de retraso fue de 2.3 años, comparados con los pacientes que únicamente presentaban alteraciones hematológicas con un retraso en el diagnóstico de 1.5 años promedio. Esto es debido a la falta de conocimiento del espectro fenotípico de AF por parte del médico de primer contacto.

Los defectos congénitos no se encuentran en todos los pacientes con AF, pero aquellos que los presentan, tienen un importante retraso en el diagnóstico generalmente hasta la aparición de alteraciones hematológicas, en promedio 9 años.

Es importante realizar una exploración física minuciosa, sobre todo en pacientes con alteraciones hematológicas y ante la presencia de defectos radiales debe de descartarse el diagnóstico de anemia de Fanconi.

El grupo de pacientes AF no mosaico y AF posible mosaico se comportan clínicamente similar. Únicamente las alteraciones hematológicas son menos frecuentes en pacientes AF posible mosaico.

Un diagnóstico temprano lleva a un seguimiento estrecho en cuanto a las posibles complicaciones relacionadas a la enfermedad y a brindar a la familia asesoramiento genético.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How High Are Carrier Frequencies of Rare Recessive Syndromes? Contemporary Estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet Part A* 155:1877–1883, 2011.
2. Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, et al. Mutations in ERCC4, Encoding the DNA-Repair Endonuclease XPF, Cause Fanconi Anemia, *The Am J Hum Genet* 92:800–806, 2013.
3. Meetei AR, Levitus M, Xue Y, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet.* 36:1219-1224, 2004.
4. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi Anaemia and the repair of the Watson and Crick DNA crosslinks, *Nature* 493:356-63, 2013.
5. Smogorzewska, A. et al. Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell* 129:289–301, 2007.
6. Taniguchi T, Garcia-Higuera I, Andreassen PR, Gregory RC, Grompe M, D'Andrea AD. S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood* 100, 2414–2420 (2002).
7. Enoiu, M., Jiricny, J. & Schäerer, O. D. Repair of cisplatin-induced DNA interstrand crosslinks by a replication-independent pathway involving transcription-coupled repair and translesion synthesis. *Nucleic Acids Res.* 40, 8953–8964 (2012).
8. Wang, X, Peterson CA, Zheng H, Naim RS, Legerski RJ, Li L. Involvement of nucleotide excision repair in a recombination independent and error-prone pathway of DNA interstrand cross-link repair. *Mol. Cell. Biol.* 21, 713–720 (2001).
9. Shen, Do H, Li Y, Chung WH, Tomasz M, de Winter JP, et al. Recruitment of Fanconi anemia and breast cancer proteins to DNA

- damage sites is differentially governed by replication. *Mol. Cell* 35, 716–723 (2009).
10. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi Anemia, *J Clin Invest*, 2012; 122: 379 – 806.
 11. Meindl, A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genet.* 42, 410–414 (2010).
 12. Auerbach, A. D. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat. Res.* 668, 4–10 (2009).
 13. Alter B.P, Rosenberg P.S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol Syndromol* 2013;4:87–93.
 14. García-de Teresa B, Del Castillo V, Molina B, Frías S. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la anemia de Fanconi, *Acta Pediatr Mex* 2012;33(1):38-43
 15. Rose S, Myers K, Rutter M, Mueller R, Khoury JC, Mehta P, et al, Endocrine Phenotype of Children and Adults With Fanconi Anemia, *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:690–696
 16. Tornquist AL, Martin L, Winiarski J, Fahnehjelm K. Ocular manifestations and visual functions in patients with Fanconi anaemia, *Acta Ophthalmologica* 2013
 17. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010;24(3):101-122.
 18. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia. An International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–1655.
 19. Myers K, Davies SM, Harris RE, Spunt SL, Smolarek T, Zimmerman S, et al. The clinical phenotype of children with Fanconi anemia caused by biallelic FANCD1/BRCA2 mutations. *Pediatr*

- Blood Cancer. 2012;58(3):462–465.
20. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag-alshiekh M, Bostrom B, et al. Association of biallelic BRCA2/ FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood*. 2004;103(7):2554–2559
 21. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249.
 22. Neitzel H, Kuhl J, Gerlach A, Ebell W, Tönnies H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: Results and implications. In: Schindler, D.; Hoehn, H., editors. *Monogr Hum Genet 15: Fanconi Anemia. A Paradigmatic Disease for the Understanding of Cancer and Aging*. Karger; Basel: 2007. p. 79-94
 23. Soulier, J, Fanconi anemia, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:492-7
 24. Castella M, Pujol R, Callén E, Ramírez MJ, Casado JA, Talavera M, et al. Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet*. 2011 Apr;48(4):242-50.
 25. Fanconi anemia guidelines for diagnosis and Management, 3ed., 2008.
 26. Bagby GC, Alter BP, Fanconi anemia, *Semin Hematol*. 2006 Jul;43(3):147-56.
 27. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol*. 2004;77(3):257–267.83.
 28. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J, Sandmann M, Strimling B, Scheurien W, et al. Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;48(2):128–131.