



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS Y FÍSICAS DE
NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ANEMIA DE FANCONI
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. ANDRÉS FELIPE TORRES FAJARDO
DIRECTOR DE TESIS: DRA. LIZETTE VELAZQUEZ MARMOLEJO
ASESOR METODOLÓGICO DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DRA. LIZETTE VELAZQUEZ MARMOLEJO
MEDICA ADSCRITA HEMATOLOGIA**



**DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA
PSICOLOGA ADSCRITA PSIQUIATRIA Y MEDICINA DEL ADOLESCENTE**

A Dios, quien todo me lo ha dado, a mi familia quienes son mi motor para seguir adelante, y a los niños, a quienes les doy mi entrega, esfuerzo y mi dedicación.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCION	7
3. MARCO TEORICO	8
3.1. EPIDEMIOLOGIA	8
3.2. PATOFISIOLOGÍA	8
3.3. DIAGNÓSTICO	11
3.4. TRATAMIENTO	13
4. ANTECEDENTES	17
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
7. JUSTIFICACION	20
8. OBJETIVOS	21
8.1. OBJETIVO GENERAL	21
8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:	21
9. HIPOTESIS	22
10. METODOLOGIA	23
10.1. TIPO DE ESTUDIO:	23
10.2. POBLACION:	23

10.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	23
10.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
10.5. MUESTRA	23
10.6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	24
10.7. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS	24
10.8. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	24
10.9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	24
10.10. FUENTES DE INFORMACION	24
10.11. ASPECTOS ÉTICOS.	24
11. DESCRIPCION DE VARIABLES	25
12. RESULTADOS DEL ESTUDIO	28
13. DISCUSION	31
14. CONCLUSION	33
15. LIMITACION DEL ESTUDIO	34
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
18. ANEXOS	37

1. RESUMEN

Objetivo: Identificar las principales características hematológicas y físicas de los pacientes con anemia de Fanconi al momento del diagnóstico y conocer si estas son similares a la reportada en la literatura mundial. **Métodos:** Mediante un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, se identificó las características físicas y hematológicas al momento del diagnóstico de los pacientes con anemia de Fanconi que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 1 de enero de 1998 hasta el 1 de agosto de 2014. La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La técnica que se usó fue la revisión documental partiendo de datos confinados en los expedientes, de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, posteriormente se realizó la recolección y tabulación de los datos obtenidos. Se usó una estadística descriptiva para identificar y cuantificar las frecuencias y proporciones de cada una de las variables de estudio. **Resultados:** Se evidenció que las características de estos pacientes atendidos en el hospital son similares a las reportadas en la literatura, donde la presentación se da principalmente en el género masculino. En los aspectos físicos, se encontró que el 100% de estos pacientes cursaban con compromiso nutricional, todos presentaban algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico, así como también un 22% se acompañaba de retraso en el desarrollo psicomotor. El 33% presentó alteración renal, siendo la principal la ectopia renal. Las características físicas dismórficas que más se encontraron, fueron las esqueléticas, de estas las radiales y de manos fueron las más sobresalientes, ya que únicamente tres pacientes no tuvieron este tipo de alteración. En lo dermatológico, los principales hallazgos, fueron las manchas descritas como “café con leche” o hiperpigmentadas; en el aspecto genético, los cariotipos siempre se reportaron normales. En lo hematológico, los pacientes en su mayoría, cursaron con un grado de anemia al momento del diagnóstico, seguido de alteraciones en el conteo plaquetario, cinco pacientes de ellos contaban con neutropenia menor de 500 neutrófilos por mm^3 y uno curso con neutropenia profunda (<100). **Conclusión** Las características hematológicas y físicas típicas de los pacientes al momento del diagnóstico de Anemia de Fanconi, que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 1 de agosto de 2014, son similares a las reportadas en la literatura mundial en diversos estudios publicados.

2. INTRODUCCION

La Anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de fragilidad cromosómica, autosómico recesivo, caracterizado por presentar malformaciones congénitas muy diversas y en diferentes órganos en un 70% de los casos, insuficiencia medular progresiva y tendencia a enfermedades malignas sobre todo leucemia no linfoblástica aguda (LNLA) y tumores sólidos, con el pasar del tiempo y la evolución propia en algunos casos de la enfermedad.

La identificación adecuada y el conocimiento preciso de la anemia de Fanconi, con sus principales manifestaciones y expresiones genéticas, así como la identificación oportuna de las alteraciones, el reconocimiento de signos de alarma y antecedentes patológicos y familiares, permiten que el adecuado diagnóstico sea de manera más rápida y eficiente si se conocen estas características propias de cada una de las poblaciones, por esto la importancia de reconocerlas tempranamente.

La AF fue descrita en 1927 por un pediatra suizo, Guido Fanconi, en tres hermanos con diferentes malformaciones congénitas, astenia, infecciones de repetición y sangrados espontáneos por fallo en la función de la médula ósea. El diagnóstico precoz y preciso permite un buen control de la afectación hematológica, la realización de los tratamientos quirúrgicos antes de la instauración de la trombocitopenia, consejo genético para la familia, identificación presintomática de hermanos afectados o embarazos cuyos fetos sean posibles donantes de progenitores hematopoyéticos para un hermano afecto.

3. MARCO TEORICO

3.1. EPIDEMIOLOGIA

La AF es el grupo más frecuente de anemia aplásica en la infancia. Es una enfermedad poco común, de mayor prevalencia en las últimas décadas debido al uso de técnicas que estudian la fragilidad cromosómica. Afecta a 1:360.000 nacimientos. Se considera heterocigota el 0.5% de la población aunque hay variabilidad étnica: la frecuencia de heterocigotos en EE.UU. y en Europa es 1/300 y en Sudáfrica y entre los judíos ashkenazis aumenta a 1/100. Actualmente hay más de 1000 casos comunicados. La proporción de varones y hembras es de 3:1. La edad media al diagnóstico es de 8 años. El 75 % de los casos se diagnostica entre los 4 y 14 años aunque hay casos reportados desde el nacimiento hasta los 48 años. Seguramente se han subestimado aplasias medulares en adultos, sin malformaciones, que posiblemente han sido AF sin diagnosticar cuya única manifestación previa ha podido ser una trombocitopenia asintomática⁵.

Otros reportes, estiman que la frecuencia genética verdadera probablemente sea considerablemente más alta a la reportada, una estimación a la baja sería el resultado de una determinación incompleta de los casos antes de la aplicación generalizada de las pruebas de fragilidad cromosómica de la AF³.

3.2. PATOFISIOLOGÍA

Los pacientes con AF se presentan con varios defectos congénitos, sin embargo aproximadamente del 25% al 40% de los pacientes con AF son físicamente normales. Cerca de la mitad de los niños con AF tienen anomalías esqueléticas congénitas, frecuentemente alteraciones del pulgar y el antebrazo. Los pulgares son generalmente más pequeños (hipoplásicos), pueden estar duplicados, o ausentes. El radio del antebrazo también puede ser menor o estar ausente. Muchos individuos con AF muestran anomalías endocrinas².

Aproximadamente la mitad de los individuos con AF tienen baja estatura, en correlación con la producción insuficiente de hormona del crecimiento y alteraciones tiroideas. Algunos individuos con AF tienen estatura normal y no tienen una deficiencia evidente en la producción de la hormona del crecimiento. Además, los trastornos glicémicos o del metabolismo de la insulina se asocia con AF. En oposición a la reducción de la insulina que se presenta en la diabetes, los individuos con AF por lo general tienen un mayor nivel de insulina en suero. Aproximadamente el 8% de las personas con AF son reportados

como diabéticos, mientras que hasta el 72% mostró niveles elevados de insulina. Además, la osteoporosis está asociada con AF ².

La talla baja es una característica bien reconocida de la FA y es a menudo secundaria a deficiencias hormonales, que incluyen hipofunción hipofisaria con hipogonadismo, la deficiencia de la hormona del crecimiento, disfunción de la tiroides y la deficiencia de insulina o la resistencia con intolerancia a la glucosa. El síndrome se asocia generalmente con los parámetros de crecimiento anormales tanto prenatal como postnatal. La altura, el peso y el perímetro cefálico promedio de los pacientes con AF se encuentra cerca del percentil 5. Un estudio prospectivo de Wajnrajch et al, de 54 pacientes con AF, 30 masculinos y 24 femeninos de 47 familias no relacionadas, mostraron que endocrinopatías son una característica común de la FA, que se manifiesta principalmente como anomalías de la glucosa / insulina, insuficiencia de hormona de crecimiento e hipotiroidismo. A pesar de que la baja estatura es una característica de la FA, es notable que en este estudio, 23 pacientes (43%) estuvieran dentro de dos desviaciones estándar de la percentil 50a, y cinco (9%) estaban por encima de la altura media para la población general. Como era de esperar, los pacientes con disfunción endocrina son más propensos a tener baja estatura. Estos datos indican que la baja estatura es una característica integral de la FA, pero que la adición de endocrinopatías magnifica la falta de crecimiento en una proporción significativa de los pacientes. El hallazgo de la secreción de la hormona del crecimiento endógena anormal puede demostrar una disfunción hipotálamo-hipofisario subyacente que da lugar a un crecimiento pobre. Dado que la corrección de la hormona del crecimiento o deficiencia de la hormona tiroidea puede mejorar el resultado altura final y la calidad de vida, se recomiendan evaluaciones endocrinas para todos los niños con AF a una edad temprana y antes de su uso de andrógenos y HCT si es posible³.

Las anomalías hematológicas representan la manifestación patológica más frecuente de la AF. Aproximadamente del 75% al 90% de los pacientes con AF desarrollan insuficiencia de la médula ósea, de leve a grave, durante la primera década de la vida. Además, la mayoría de los individuos con AF desarrollan diversos grados de otras enfermedades hematológicas, incluyendo síndrome mielodisplásico (SMD), o leucemia mieloide aguda (LMA). El riesgo de aparición de LMA es aproximadamente 800 veces mayor que la de la población general, con una edad media de aparición de 14 años. Informes recientes revelaron un patrón común de anomalías cromosómicas específicas en los pacientes de AF con SMD o LMA (por ejemplo, ganancia de 1q23-32, 3q26), lo que sugiere que estas anomalías pueden ser marcadores predictivos útiles. La causa exacta de estos defectos hematopoyéticos no está clara, a pesar de la creciente evidencia que sugiere una intolerancia subyacente de células hematopoyéticas FA al estrés oxidativo².

La presencia de anomalías citogenéticas clonales de médula ósea se vuelve cada vez más común con la edad. El riesgo de la identificación de anomalías citogenéticas clonales en el momento en que se presenta la falla en la médula ósea es de 67% a los 30 años de edad⁶. Entre las anomalías clonales más frecuentemente observadas se encuentran las duplicaciones y triplicaciones del brazo largo del cromosoma 1, el aumento de las porciones del brazo largo del cromosoma 3 y monosomía 7 o pérdida de material del brazo largo del cromosoma 7. Las supresiones de 5q, 11q, reordenamientos

de 6p, y las ganancias de los cromosomas 8 y 21, también se han observado por diferentes grupos⁹. Además, en pacientes con leucemia mieloide aguda LMA sin AF (por ejemplo, t(15; 17), t(8; 21) e inv(16) ot(16; 16)). Con frecuencia, los cariotipos anormales en AF con LMA son complejos. Los recientes avances en la fluorescencia única y multicolor de la hibridación *in situ* (FISH) y otras técnicas moleculares / citogenética permiten ahora una caracterización más definitiva de los clones⁷.

Aunque la AF es principalmente una enfermedad pediátrica, los pacientes con AF adultos (>18 años) representan actualmente una proporción creciente de la población de pacientes, debido a la mejora de la identificación de los pacientes con FA jóvenes y las pruebas de diagnóstico más riguroso en los adultos. Una de las principales amenazas para la salud que enfrentan los pacientes de AF adultos es el riesgo de cáncer⁷. Además de los cánceres hematológicos, tumores sólidos, cánceres de células escamosas, de la cabeza y cuello y cánceres ginecológicos, pueden producirse a tasas marcadamente más altos en los pacientes de AF. Aproximadamente un tercio de los pacientes con AF se desarrollará un tumor sólido en la cuarta década de la vida. La contribución relativa de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de SCC (cáncer de células escamosas) en pacientes con FA no se conoce².

Además de las anomalías hematológicas y el aumento de la susceptibilidad al cáncer, los individuos con AF presentan otros problemas clínicos, como la pérdida y las anomalías auditivas, así como problemas de fertilidad. Reducido número de espermatozoides se asocia con los pacientes masculinos y la menopausia prematura con pacientes femeninas⁸. La tasa de éxito de embarazo es de aproximadamente 15% en los pacientes con FA no trasplantados⁸, aunque se ha informado mejorar la fertilidad y el embarazo después de trasplante de células hematopoyéticas (HCT). En consonancia con la reducción de la fertilidad en pacientes con AF, algunos estudios sobre modelos de ratones *knockout* de Fanca, FANCC, FANCG y FANCD2 mostraron hipogonadismo pronunciada y alteración de la fertilidad, con afectación mayor en las mujeres que en los hombres².

Hasta la fecha, se han identificado 15 genes FA (FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCIJ/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO / RAD51C y FANCP/SLX4), es de destacar que FANCD1 es idéntico al gen BRCA2, uno de los genes que predisponen al cáncer hereditario de mama y de ovario. Productos de la función de genes FA en la reparación del ADN vía de señalización común, el FA / BRCA, que coopera estrechamente con otras proteínas de reparación del ADN para resolver enlaces cruzados (ICL) durante la replicación. Un acontecimiento central en la vía es la mono-ubiquitinación de FANCD2 y FANCI a daños en el ADN, que está mediada por un grupo de proteínas FA (FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, y FANCM) que se ensamblan en un gran complejo nuclear E3 ubiquitin ligasa llamado el complejo *core* FA. El FANCD2 y FANCI heterodímero interactúa funcionalmente con proteínas FA como FANCD1/BRCA2, FANCN/PALB2, FANCIJ/BRIP1, FANCP/SLX4, RAD51C, y su proteína asociada, BRCA1. FAN1 (Fanconi asociada a nucleasa 1), una proteína AF identificada recientemente, que proporciona una actividad nucleasa durante la reparación ICL. Las proteínas AF también podrían tener otras funciones o participar en otras vías de reparación del ADN en respuesta a celular al estrés¹.

3.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico basado en observaciones clínicas puede resultar extremadamente difícil debido a la gran variabilidad de síntomas que muestran los pacientes AF. Este hecho, unido a que un 30% de los pacientes AF no muestran malformación alguna, supone que muchos pacientes sólo acuden al médico cuando los síntomas de la enfermedad hematológica son manifiestos. La marcada reducción de una o más series sanguíneas suele poner al especialista ante la sospecha de una anemia hereditaria, que debe ser confirmada mediante estudios clínicos adicionales, así como mediante análisis citogenéticos y moleculares⁴.

La confirmación diagnóstica de la enfermedad se realiza mediante ensayos de fragilidad cromosómica inducidas por agentes que generan enlaces cruzados en las cadenas de ADN. Estos estudios suelen realizarse sobre linfocitos de sangre periférica o fibroblastos de piel. El test de fragilidad cromosómica no sirve, sin embargo, para detectar el estado de portador. Estos ensayos deben realizarse por laboratorios experimentados en el chequeo de enfermedades genéticas. En aproximadamente un 20% de pacientes AF, la confirmación diagnóstica de la enfermedad puede ser particularmente compleja debido a un fenómeno conocido como mosaicismo somático. El mosaicismo somático deriva del hecho de que algunas células de la sangre pueden corregir, por diferentes mecanismos, la mutación del gen causante de la enfermedad, por lo que en la sangre del paciente cohabitan células AF y células sanas⁴.

Para determinar cuál es el gen responsable de la enfermedad de un paciente AF, se debe realizar la caracterización del gen involucrado en la enfermedad (Grupo de Complementación o Subtipo). Este estudio ofrece una prueba confirmatoria del diagnóstico de la enfermedad y permite contemplar nuevas modalidades terapéuticas para los enfermos que estén así subtipados. Como complemento al diagnóstico citogenético y genético de AF, en ocasiones resulta conveniente determinar la mutación responsable de la enfermedad de un paciente. Mediante el estudio de mutaciones se pueden identificar portadores de la enfermedad y realizar estudios de diagnóstico prenatal o preimplantacional. Para el diagnóstico prenatal de la AF es posible realizar un test de fragilidad cromosómica a partir de las 8-12 semanas de gestación en vellosidades coriónicas, así como en las células de líquido amniótico a las 16 semanas de gestación o en sangre fetal obtenida por cordocentesis, aunque en ocasiones es posible realizar el análisis de las mutaciones conocidas en su familia⁴.

Aproximadamente 10 años después del descubrimiento de la inestabilidad cromosómica espontánea como un sello distintivo citogenética de la FA, Sasaki y Tonomura mostraron que la inestabilidad cromosómica espontánea en FA está asociada con una alta tasa de aberraciones cromosómicas inducidas después del tratamiento con agentes de reticulación de ADN. La determinación de la sensibilidad celular a los agentes de reticulación tales como diepoxibutano, mitomicina C, cisplatino o mostaza nitrógenada todavía sirve como estándar de oro para la confirmación del diagnóstico clínico de FA. Debido al fenotipo clínico muy variable, cada paciente putativo requiere confirmación a

través de la demostración de un aumento en la sensibilidad in vitro a los agentes de reticulación. Como una alternativa a los estudios de rotura de cromosomas, la sensibilidad de reticulación también se puede evaluar a través de análisis del ciclo celular¹⁰.

El término de Síndrome de Inestabilidad Cromosómica cubre ahora un número creciente de trastornos recesivos que comparten un alto nivel de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas. Sin embargo, el tipo de anomalías cromosómicas y la especificidad de los clastógenos varían considerablemente entre los diferentes trastornos. Aparte de la AF, estos pacientes son muy sensibles a la radiación ionizante, pero comparten una característica común de todos los síndromes de inestabilidad cromosómica que es un fuerte aumento de riesgo de malignidad⁹.

La citometría de flujo examina la cinética del ciclo celular y puede detectar la proporción de células que se encuentran detenidas en G2/M después del cultivo con un clastógeno como la mostaza de nitrógeno. Contrastando las 100 células examinadas microscópicamente por aberraciones, la citometría de flujo examina miles de células y es menos subjetiva y requiere menos de mano de obra, pero si necesita una instrumentación muy sofisticada. Usualmente, este examen se lleva cabo en un laboratorio especializado y no se utiliza tanto como el análisis de ruptura cromosómica. La citometría de flujo puede dar resultados negativos en pacientes SMD o LMA con AF; la experiencia es limitada¹¹.

Los cultivos de fibroblastos son útiles para pacientes que podrían tener mosaicismo somático hematopoyético, para pacientes postrasplante exitoso de médula ósea o para el diagnóstico prenatal (usando células de las vellosidades coriónicas o células del líquido amniótico). Estas células pueden utilizarse para el análisis de ruptura cromosómica o de citometría de flujo. Las células de AF frecuentemente crecen deficientemente, lo que podría ser la primera pista de que el paciente podría tener AF¹¹.

Después del daño al ADN, el complejo de productos genéticos de la AF corriente arriba (A, B, C, E, F, G, I, L) conduce la ubiquitinación del producto de FANCD2, formando una proteína más larga (D2-L), la que puede distinguirse de la forma más corta no ubiquitinada (D2-S) en un *Western Blot* con un anticuerpo- D2 específico. Este ensayo podría ser de utilidad para una evaluación de pacientes a quienes se encontró AF en el diagnóstico diferencial, así como aquellos con anomalías del eje radial, estatura baja, hipogonadismo, o manchas café con leche o para estudios de incidencia de AF basados en la población. Sin embargo, se usa generalmente como una herramienta de investigación. Los pacientes con AF cuyos defectos genéticos están en corriente descendente en FANCD2 no podrán detectarse con un *Western Blot* de D2¹².

Como análisis complementarios, los linfocitos, linfoblastos EBV (virus Epstein Barr) o fibroblastos de un paciente pueden cultivarse con retrovirus que introducen genes FANC normales en las células del paciente, lo que conduce a la corrección del fenotipo celular de la AF (ruptura cromosómica o crecimiento deficiente en presencia de un clastógeno). Este examen está limitado por la disponibilidad de ADN clonado de genotipos de AF conocidos y se lleva a cabo en un número muy limitado de laboratorios de investigación¹¹.

La determinación de la mutación específica en los genes de AF es complicada y se realiza en laboratorios con una competencia técnica específica. Requiere de métodos muy sofisticados e involucra la amplificación, secuenciación y detección de grandes eliminaciones de ADN. Muchos laboratorios confían en el conocimiento del grupo complementario antes de la secuenciación, mientras que en otros contextos la secuenciación concentrada de los genes candidatos es más adecuada. Uno de los centros va directamente a la secuenciación genética de los pacientes en los que el examen de ruptura cromosómica indica AF: FANCA por amplificaciones por hibridación y ligación de sondas (MLPA) para grandes eliminaciones y secuenciación completa; FANCB por MLPA y secuenciación completa, si es lo indicado, FANCC, E, F, G por mutación de cromatografía líquida desnaturizante de alto rendimiento (DHPLC) y secuenciación; FANCD2 por *Western Blot*; secuenciación FANCD2 si las bandas D2 están ausentes; secuenciación FANCL y FANCM solamente si es visible D2-S; secuenciación FANCD1/BRCA2 si es lo indicado; secuenciación FANCI/BRIP1 y FANCN/PALB2 y finalmente NBS1 y secuenciación ESCO2 para síndrome de ruptura de *Nijmegen* y síndrome de Roberts.¹¹ El examen de mutación se usa para confirmar casos conocidos y para estudios de familias para determinar el estado de portador o afectado. Debería incluirse la asesoría genética en estos procesos, debido a las explicaciones tan complicadas y al apoyo que necesitan estas familias¹¹.

3.4. TRATAMIENTO

Durante la última década, los médicos han logrado progresos notables en los trasplantes de células hematopoyéticas, el cuidado de los pacientes con AF que necesita un trasplante ha mejorado significativamente. Sin embargo, una minoría de pacientes no puede recibir un trasplante debido a su estado médico o porque presentan problemas de salud durante el trasplante o posteriormente a este¹¹, lo que se han abierto nuevas posibilidades y avances en los manejos actuales de este tipo de pacientes.

La inserción de un gen dentro de una célula no es un asunto trivial. En el pasado, los investigadores se han dado cuenta de lo anterior y han usado los virus como vectores para este fin. Los virus han desarrollado sus propios medios para la inserción de sus genes a las células y los investigadores han “tomado prestadas” estas propiedades para insertar genes de interés en los genomas celulares. El vector retroviral es el vector tradicional y sin embargo recientemente se utilizaron vectores lentivirales mejorados, con la ventaja adicional de poder transducir células indivisas. Los virus de ADN pequeños, llamados provirus, representados por adenovirus y virus adenoasociados constituyen otro grupo de virus que han sido investigados muy detalladamente en los ensayos pre-clínicos de terapia génica. Su ventaja principal es que no se integran en los genomas de las células. Por el otro lado, es muy fácil que produzcan una respuesta inmunológica en el receptor. Además de las estrategias víricas, se están investigando modos no víricos de integración de genes, más específicamente los llamados “genes saltarines” conocidos como transposones. La manipulación génica de la célula puede ocurrir fuera del paciente, lo que se denomina *ex vivo*, o el vector se puede inyectar directamente en el paciente, es decir *in vivo* ¹¹.

Existen dos mecanismos por los que puede realizarse la terapia génica. El primero es el reemplazo génico, cuando un gen de interés se inserta en un sitio más o menos aleatorio en el genoma del receptor. Esto acarrea complicaciones predecibles: por ejemplo, la desregulación del gen inserto en ese nuevo sitio genómico así como una disrupción de los genes ubicados en la región de la inserción. El segundo mecanismo de terapia génica es la corrección génica, que se basa en la capacidad de auto-reparación de los genomas utilizando un proceso llamado recombinación homóloga. Un resultado de esa recombinación homóloga es que el gen defectuoso se corrige a su lugar original. Su regulación permanece intacta y el proceso de terapia génica no afecta ninguna otra región genómica¹⁰.

El vector de la terapia de células madre tradicional es una célula de médula ósea, lo que se ha comprobado tanto experimental como clínicamente en miles de trasplantes de médula ósea exitosos en el transcurso de los pasados 50 años.¹⁰ El trasplante de células madres hematopoyéticas sigue siendo el prototipo de la terapia celular y un atestado del hecho de que una célula madre se puede transferir de un organismo a otro (de un donante a un receptor) y que con relativamente pocas células puede reconstituir la funcionalidad total del sistema linfohematopoyético¹¹.

Las células madre estromales (por ejemplo, las células mesenquimales estromales) son células no hematopoyéticas de la médula ósea y de otros órganos del cuerpo. Se supone que están ubicadas en las paredes de los vasos y ejercen una multiplicidad de funciones críticas, que incluyen el soporte de la célula madre hematopoyética en la médula ósea, y la inmunomodulación, que ha sido controlada clínicamente en la terapia de la enfermedad de injerto contra anfitrión¹³.

El reemplazo de células madre es el mecanismo tradicional de trasplante de células madre hematopoyéticas mediante el cual todo el sistema linfohematopoyético del receptor es reemplazado con el del donante. El segundo mecanismo es el de inmunomodulación. Un ejemplo lo es el uso de células madre mesenquimales para soportar el injerto para tratar la enfermedad de injerto contra huesped resistente a los esteroides¹¹.

Es factible que el papel de las células madre pueda ser un mecanismo adicional, especialmente las células madre mesenquimales, para reparación de tejidos y curación después de una lesión. Esto sucede en el entorno de un trasplante de médula ósea debido a daños de la quimioterapia y reacciones inmunes como la enfermedad injerto contra huesped. Es conocido el hecho que las células madre mesenquimales se orientan al sitio de la lesión. En el entorno de un trasplante a pacientes con anemia de Fanconi, la lesión se amplifica por el defecto de reparación de su ADN y, en consecuencia representa una modalidad especialmente atractiva para los pacientes con AF que requieren de un trasplante¹¹.

Los andrógenos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de citopenias en la AF. Los efectos de los andrógenos son más pronunciados sobre los glóbulos rojos y las plaquetas, pero también pueden mejorar el recuento de neutrófilos. En la actualidad no está claro el mecanismo o los mecanismos por los cuales los andrógenos elevan los conteos sanguíneos. Sus ventajas incluyen el bajo riesgo de mortalidad relacionada con

el tratamiento y los antecedentes de experiencia con su uso, por lo que sus efectos secundarios están bien documentados. Aproximadamente, sólo la mitad de todos los pacientes tratados responden a ella y un subconjunto de aquellos que responden inicialmente puede volverse resistente después de un tiempo. Un riesgo significativo adicional es que los andrógenos no previenen la progresión a SMD ni LMA, las cuales, una vez aparecidas, crean un riesgo considerablemente superior para el trasplante. Para los pacientes en los que está indicado el trasplante de células madre hematopoyéticas, el retraso en seguir adelante con el trasplante puede aumentar los riesgos asociados con el trasplante¹¹.

El efecto principal de la andrógenoterapia consiste en aumentar la hemoglobina, aunque también puede mejorar el recuento de plaquetas. La andrógenoterapia debe considerarse cuando la hemoglobina del paciente cae por debajo de los 8 g/dl o si el recuento de plaquetas es inferior a 30.000/mm³. Puesto que no hay pruebas de que los andrógenos puedan impedir la insuficiencia medular, el tratamiento se inicia cuando las citopenias descienden a niveles clínicamente significativos, pero antes de que la médula quede completamente privada de células madre hematopoyéticas que puedan estimular los andrógenos¹¹.

El andrógeno habitualmente recomendado es la oximetolona, con una dosis inicial de 2-5 mg/kg/día redondeada a 1/4 de comprimido (en Estados Unidos hay comprimidos de 50 mg, mientras que en muchos países de Europa son de 10 mg). Si el paciente responde a la dosis inicial con una estabilización o un aumento de la concentración de hemoglobina, la dosis diaria puede ir reduciéndose progresivamente en 1/2 comprimido después de 3 meses. Posteriormente, un programa de reducción razonable podría implicar la reducción gradual de la dosis de andrógenos en intervalos de 2 a 4 meses. Si, en ausencia de otras causas de citopenia (como infección vírica o bacteriana), no se observa respuesta alguna después de 3 o 4 meses, debe interrumpirse la administración de oximetolona, aunque existen informes anecdóticos de pacientes que responden después de 6 o más meses. Existe una carencia de estudios sobre la dosis inicial de oximetolona. Las mejoras en la hemoglobina se observan antes que las respuestas de las plaquetas a los andrógenos. La familia debe ser asesorada sobre los posibles efectos secundarios de la andrógenoterapia y es necesario prevenir de los mismos al paciente, especialmente si se trata de un adolescente. Es fundamental intentar reducir al mínimo estos efectos secundarios, reduciendo las dosis siempre que sea posible. Un tratamiento agresivo contra el acné con administración tópica de peróxido benzoico y antibióticos tópicos (clindamicina o eritromicina) puede hacer más tolerable el tratamiento. No deben evitarse los andrógenos en las pacientes femeninas¹¹.

Debido a que los efectos secundarios masculinizantes de la oximetolona resultan especialmente molestos en niñas y mujeres, algunas pacientes han recibido tratamiento con un andrógeno diferente, el danazol, que presenta hipotéticamente menos efectos secundarios de este tipo. Se desconoce la eficacia del danazol en comparación con la oximetolona para el tratamiento de la insuficiencia medular en pacientes de AF. No se ha establecido si, con dosis iguales, el danazol resulta tan eficaz y al mismo tiempo menos masculinizante que la oximetolona. Se están realizando ensayos clínicos con otro andrógeno, la oxandrolona, en pacientes de AF. En la actualidad se están llevando a

cabo estudios clínicos para comparar la eficacia y los efectos secundarios de diferentes andrógenos¹¹.

Algunos médicos han defendido la utilización de dosis bajas (5-10 mg en días alternos) de prednisona para intentar atenuar el cierre epifisario prematuro por andrógenos. Pero no se dispone de datos que apoyen la eliminación de toxicidad de andrógenos mediante el uso de prednisona en dosis bajas. Además, el tratamiento con prednisona conlleva un riesgo de toxicidad ósea adicional, como la necrosis avascular o la osteoporosis¹¹.

Algunos estudios han demostrado que la G-CSF7 o GM-CSF8 puede mejorar los recuentos de neutrófilos en pacientes de AF. Debe considerarse el tratamiento con G-CSF o GM-CSF cuando los recuentos absolutos de neutrófilos disminuyan de modo continuado por debajo de 500/mm³ o si no se eleva como reacción a una infección. Algunos pacientes han mostrado también mejoras en los recuentos de hemoglobinas o plaquetas durante el tratamiento con G-CSF o GM-CSF. No existen estudios clínicos comparativos de G contra GM-CSF en pacientes de AF. G-CSF se inicia por lo general con una dosis de 5 µg/kg/día. En un estudio publicado sobre G-CSF,⁷ ningún paciente de AF necesitó una dosis superior para mantener un RAN > 1.000/mm³. Algunos pacientes se han mantenido con dosis inferiores administradas en menor frecuencia (por ejemplo, en días alternos o 2-3 veces por semana), y la dosis debería reducirse hasta la mínima eficaz. La dosis inicial recomendada de GM-CSF es de 250 µg/m²/día. Se han observado reacciones de los pacientes con dosis de hasta 5 µg/m²/ día. Generalmente, el tratamiento debe interrumpirse si el recuento de neutrófilos no mejora después de 8 semanas de tratamiento con G-CSF o GM-CSF. Desde hace poco disponemos de preparados de G-CSF con efectos prolongados. Estas formulaciones ofrecen la ventaja de reducir la frecuencia de las inyecciones (un panorama muy interesante para los pacientes con AF). Se recomienda una biopsia o un aspirado de médula ósea con citogenética antes del inicio del tratamiento con citocinas, dado el riesgo teórico de estimulación del crecimiento de un clon leucémico. Resulta razonable realizar una evaluación de la morfología de la médula ósea y citogenética cada 6 meses durante el tratamiento con citocinas. En la actualidad no existe ningún estudio que demuestre una relación causal entre el tratamiento con citocinas y la leucemogénesis. En el marco de una indicación clínica imperiosa para el tratamiento con citocinas, no existen artículos que exijan la retirada de citocinas de pacientes con anomalías clónicas. La utilización de citocinas hematopoyéticas en este caso debe realizarse consultando con expertos en el cuidado de pacientes con AF¹¹.

4. ANTECEDENTES

En 1927, Fanconi describió una familia en la que tres niños varones entre las edades de 5 y 7 años tenían defectos congénitos y pancitopenia. Basado en sus observaciones de esta familia y otros pacientes, los principales criterios para el diagnóstico de la anemia de Fanconi (AF) incluyen pancitopenia, hiperpigmentación, malformaciones esqueléticas, baja talla, anomalías urogenitales y el antecedente familiar. Las observaciones de Fanconi formaron la base para el diagnóstico de la AF durante muchos años. Los diagnósticos diferenciales de AF en el paciente con manifestaciones clínicas del síndrome dependen del concepto clínico del fenotipo de la AF³.

La AF es la causa hereditaria más frecuente de falla medular¹. Es un desorden genético caracterizado por múltiples anomalías congénitas y anormalidades hematológicas y que predispone a una amplia variedad de neoplasias². Las anomalías congénitas varían de paciente a paciente y puede afectar la morfogénesis esquelética así como también múltiples órganos y sistemas. Aunque esta variabilidad fenotípica hace que el diagnóstico exacto sobre la base de las manifestaciones clínicas sea difícil en algunos pacientes, el estudio de laboratorio de fragilidad cromosómica inducida por diepoxibutano (DEB) u otros agentes de reticulación proporciona un marcador celular único para el diagnóstico de la enfermedad, ya sea prenatal o postnatal³.

Los problemas hematológicos aparecen en la edad escolar, cerca de los 7 años, aunque esto es muy variable. Las alteraciones hematológicas afectan a la mayor parte de los pacientes AF antes de los 40 años. El 90% de los casos se diagnostican antes de la adolescencia. Los pacientes muestran recuentos anormalmente bajos de células sanguíneas, tanto de glóbulos rojos (anemia), blancos (leucopenia) y de plaquetas (trombocitopenia). La primera manifestación suele ser una trombocitopenia aislada en más de la mitad de los casos, observándose petequias o hematomas, o episodios de hemorragia nasal o gastrointestinal; posteriormente se hacen evidentes los signos de anemia que incluyen principalmente palidez, astenia y anorexia. La tendencia a padecer procesos infecciosos (secundaria a la deficiencia de leucocitos) suele ser de aparición tardía. Una vez iniciada la afectación hematológica, la evolución suele conllevar a la pancitopenia (anemia + leucopenia + trombocitopenia) en un periodo de tiempo extraordinariamente variable⁴.

Como consecuencia de la inestabilidad genética de las células AF, estos pacientes poseen también una elevada predisposición al cáncer. Esto es particularmente significativo en el caso de las células sanguíneas, por lo que pueden desarrollarse leucemias mieloides, aunque en edades más avanzadas también se observa un riesgo de desarrollo de tumores en otros tejidos; por ejemplo ginecológico, de cabeza y cuello o hepático.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia de Fanconi es una enfermedad con una amplia variedad de características físicas y hematológicas, para realizar el estudio de fragilidad cromosómica, que es el estándar de oro en el diagnóstico, es necesario contar con la sospecha con base a las características clínicas y hematológicas.

Actualmente, la medicina basada en la evidencia genera métodos diagnósticos avanzados que hacen cada vez más precisos los diagnósticos en todos los ámbitos de la medicina, en la anemia de Fanconi, los avances en la identificación de fragilidades cromosómicas específicas, así como también la identificación de aberraciones a nivel clonal permiten realizar diagnósticos cada vez más acertados de esta patología, sin dejar a un lado aspectos clínicos relevantes que son la base del diagnóstico y la sospecha diagnóstica inicial de todos los pacientes, teniendo en cuenta manifestaciones particulares en todos los aspectos, incluyendo el hematológico, que nos obliga a conocer en nuestro medio, particularmente en el Hospital Infantil de México, dichas características que permitan esclarecer aún más la guía y el algoritmo diagnóstico de esta enfermedad.

Al ser una enfermedad poco conocida y con una amplia variabilidad clínica, no se sospecha de manera inicial en muchos de los pacientes, sino hasta después del inicio de las manifestaciones hematológicas; por tanto es necesario contar con una base de conocimientos que nos permitan sospechar la presencia de la enfermedad, tanto en los pacientes como en los familiares relacionados en fases más tempranas que faciliten sospechar el diagnóstico e iniciar abordaje, y posterior tratamiento, de manera más oportuna.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las principales características hematológicas y físicas de los pacientes con diagnóstico de Anemia de Fanconi?

7. JUSTIFICACION

Conocer las características físicas y hematológicas de la anemia de Fanconi nos permitirá llevar a cabo un protocolo de estudio específico para realizar un diagnóstico temprano, lo cual nos permitirá instalar tratamiento médico oportuno de las manifestaciones no hematológicas, para así limitar la aparición de complicaciones, que repercuten en la calidad de vida del paciente, efectividad del tratamiento oportuno y los costos hospitalarios.

Así mismo, realizar el diagnóstico preciso es importante para estudiar al paciente, y posibles donadores, y proponer el trasplante de células hematopoyéticas (que hasta el momento es el único tratamiento curativo) antes de que inicien las manifestaciones hematológicas, y así prevenir las comorbilidades más costosas para el paciente y el hospital, que son: la falla medular y la presentación de neoplasias, o disminuir la mortalidad desencadenada por las mismas.

8. OBJETIVOS

8.1. OBJETIVO GENERAL

- Ø Identificar las principales características hematológicas y físicas de los pacientes con anemia de Fanconi al momento del diagnóstico.

8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las principales características hematológicas de los pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi.
2. Identificar cual es la manifestación hematológica más común al momento del diagnóstico de los paciente con anemia de Fanconi.
3. Identificar los signos más prevalentes en los pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi.
4. Identificar las principales comorbilidades de los pacientes al momento del diagnóstico de anemia de Fanconi.
5. Describir las principales características físicas de los pacientes con anemia de Fanconi al momento del diagnóstico.

9. HIPOTESIS

Las características físicas y hematológicas al momento del diagnóstico de los pacientes con anemia de Fanconi en el Hospital Infantil de México Federico Gómez son similares a las descritas en la literatura mundial.

10. METODOLOGIA

10.1. TIPO DE ESTUDIO:

- Observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

10.2. POBLACION:

- Todos los pacientes con el diagnóstico de anemia de Fanconi que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 1 de enero de 1998 hasta el 1 de agosto de 2014.

10.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes entre 0-18 años.
- Género: Masculino y femenino.
- Diagnóstico de anemia de Fanconi.

10.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente con diagnósticos de anemia aplásica adquirida y congénita, síndrome de Fanconi.
- Pacientes diagnosticados en otras instituciones que continuaron manejo en el Hospital.
- Pacientes con expediente clínico incompleto para los fines del estudio.

10.5. MUESTRA

- La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

10.6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

- Para describir la operacionalización de variables se utilizó un cuadro de análisis (Ver Descripción de variables).

10.7. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

- Se utilizó una hoja de recolección de datos que se diligenció con la información contenida en la historia clínica. Esta hoja fue diseñada teniendo en cuenta la sistematización de las variables, buscando la facilidad del diligenciamiento y la objetividad de las posibles respuestas con el fin de hacer el llenado más ágil y eficaz. En esta se evaluaron todas las variables propuestas en el estudio.

10.8. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

- La técnica que se usó fue la revisión documental partiendo de datos confinados en los expedientes, para ello se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, posteriormente se realizó la recolección y tabulación de los datos obtenidos con el programa Excel Versión 2014. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20).

10.9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Se usó una estadística descriptiva para identificar y cuantificar las frecuencias y proporciones de cada una de las variables de estudio.

10.10. FUENTES DE INFORMACION

- La fuente de información fue indirecta, dado que los datos fueron tomados de las historias clínicas de los expedientes de los pacientes que se encuentran bajo custodia en el archivo clínico del Hospital.

10.11. ASPECTOS ÉTICOS.

- Por el tipo de estudio (retrospectivo) de revisión de expedientes, no se requirió una carta de consentimiento informado de los pacientes o sus padres.

11. DESCRIPCION DE VARIABLES

<i>TIPO DE VARIABLE</i>	<i>DEFINICION</i>	<i>VARIABLES</i>	<i>MODALIDADES O CATEGORIAS</i>	<i>ESCALA MEDICION</i>
PERSONALES	CARACTERISTICAS ETARIAS Y DE GENERO	EDAD	< 2 AÑO 2-5 AÑOS 5-7AÑOS > 5 AÑOS	ORDINAL
		GENERO	FEMENINO MASCULINO	NOMINAL
ANTECEDENTES PERINATALES	ANTECEDENTES PERINATELES DE IMPORTANCIA PARA LA ENFERMEDAD	EDAD GESTACIONAL	PRETERMINO A TERMINO POSTERMINO	ORDINAL
		PESO AL NACER	BAJO PESO PARA EDAD GESTACIONAL PESO ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL MACROSOMIA	ORDINAL
CARACTERISITICAS FISICAS	PRINCIPALES CARACTERISTICA FISICAS A LA EXPLORACION FISICA INICIAL	DISMORFIAS	CRANEALES MICROGNATIA MICROTIA ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS ALTERACIONES AURICULARES HIPOACUSIA MALFORMACIONES CARDIACAS ALTERACIONES GASTROINTESTINALES MALFORMACIONES RENALES	NOMINAL

			ALTERACIONES GENITALES ALTERACIONES ESQUELETICAS ALTERACIONES DERMATOLOGICAS ALTERACIONES HEPATICAS ALERGIAS INFECCIONES A REPETICION	
CRECIMIENTO Y DESARROLLO	CARACTERISTICAS DEL ESTADO NUTRICIONAL, DESARROLLO Y CRECIMIENTO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS	RETRASO DESARROLLO PSICOMOTOR	SI/NO	NOMINAL
		DESNUTRICION	CRONICA AGUDIZADA SEVERA CRONICA AGUDIZADA MODERADA CRONICA AGUDIZADA LEVE	ORDINAL
CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS	HALLAZGOS EN LA BIOMETRIA HEMATICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	NIVELES DE HEMOGLOBINA	< 5G/DL 5 A 10 11-12 > 12	ORDINAL
		CONTEO PLAQUETAS	<10000 10001 – 50000 50001-100000 100001-150000 150001 – 450000 >450000	ORDINAL
		LEUCOCITOS	<500 501 – 1000 1001-1500 1500-5000 >5000	ORDINAL
		NEUTROFILOS TOTALES	<100	ORDINAL

			101-500 501 1000 1001-1500 >1500	
CARACTERISITCAS GENETICAS	RESULTADO DE CARIOTIPO	CARIOTIPO	NORMAL/ANORMAL	NOMINAL
	RESULTADO FRAGILIDAD CROMOSOMICA	FRAGILIDAD CROMOSOMICA	POSITIVA /NEGATIVA	NOMINAL

12. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Después de revisar los expedientes clínicos, se encontró un total de 18 casos con diagnóstico de anemia de Fanconi, que cumplían con todos los criterios de selección.

Se encontró que la prevalencia de pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi fue mayor en el género masculino que el femenino, con un 69% para el género masculino frente a un 31% para el femenino (GRAFICA 1). Al momento del diagnóstico, la edad se encontró en el rango entre el mes de vida y los 12 años, siendo diagnosticados en un 50% de los casos antes de los 5 años (GRAFICA 2), y en un 28% en el rango entre 5-7 años.

Con respecto a los antecedentes heredofamiliares hematológicos de importancia, se encontró que en un solo caso se había presentado la misma enfermedad (Anemia de Fanconi) dentro del núcleo familiar, el cual se presentó en un hermano del paciente.

Como antecedentes perinatales, se evidencia que en un 83%, los pacientes fueron recién nacidos a término frente a un 17% de recién nacidos pretermo, (GRAFICA 3), en un 53% de los pacientes, que corresponden a 8 paciente, se encontró el antecedente de bajo peso al nacer, (GRAFICA 4), en tres pacientes no se encontraba el dato del peso al nacimiento, los otros 7 pacientes tuvieron peso adecuado para la edad gestacional.

Dentro de los hallazgos al examen físico y después del empleo de un abordaje diagnóstico inicial, se encontraron las siguientes características físicas (GRAFICA 5):

En cuatro de los pacientes se documentó que al momento del diagnóstico tenían microcefalia, cinco presentaron alteraciones nasales, dos micrognatia, uno desviación septal, otro paciente tenía el puente nasal deprimido y un quinto paciente presento dorso nasal recto.

Dos pacientes tuvieron microtia, uno izquierda y otro derecha, cinco presentaron alguna alteración en los pabellones auriculares, tales como implantación baja, conducto auditivo estrecho, hélix doblado, lóbulo coroto y plegado; cinco presentaban algún grado de hipoacusia bilateral, uno de ellos presentaba hipoacusia profunda; cinco pacientes cursaban con diagnóstico de cardiopatía, uno persistencia del conducto arterioso, uno comunicación interventricular, un paciente con tetralogía de Fallot, otro con miocardiopatía dilatada y otro en el ecocardiograma se documentó dilatación del ventrículo izquierdo. Gastrointestinalmente, se documentó enfermedad celiaca que se acompañaba de esofagitis, gastritis y enfermedad celiaca en un paciente, y en otro paciente se encontró reflujo gastroesofágico. En seis pacientes, que corresponden al 33%, se presentó alteración renal, de estos seis casos, dos fueron ectopias renales, una renal cruzada y la otra con hipoplasia renal derecha y mega vejiga, una hipotrofia renal

derecha con acidosis tubular renal, otra hidronefrosis bilateral, otra agenesia renal y otra con sistema calicial prominente de riñón derecho. Cuatro pacientes, presentaron alteración en genitales, todos masculinos, 3 de ellos criptorquidias unilaterales y un paciente con hipospadia.

En lo oftalmológico, 5 (28%) pacientes presentaron alteración, 1 paciente con microftalmia, 1 paciente fisuras palpebrales horizontalizadas, otro paciente presento microftalmia, hipertelorismo y epicanto invertido en la valoración inicial, astigmatismo se encontró en otro, y un paciente presentaba hipertelorismo.

Doce pacientes presentaron alteraciones esqueléticas, alteración que se documentó con mayor frecuencia dentro de los pacientes con AF estando presente en 66% de los pacientes, de estas, un paciente cursaba con polidactilia, dos con focomelia bilateral, tres con agenesia de pulgar derecho, en uno de estos pacientes con agenesia de pulgar también se encontró luxación congénita de cadera y clinodactilia del quinto dedo de mano izquierda, un paciente tenía hipoplasia tenar bilateral, en otro paciente se identificó hipoplasia de segunda falange del segundo y quinto dedo de mano izquierda, en un solo paciente se documentó displasia de cadera como alteración esquelética única, en otro paciente se evidencia hipoplasia del seno frontal derecho con implantación baja del pulgar, en otro de los pacientes se documentó sindactilia de segundo y tercer artejo. En un paciente se registró en el expediente que se evidenciaba alteración del quinto dedo sin otra especificación.

En cuanto alteraciones dermatológicas, las cuales presentaron nueve pacientes que representan la mitad de los pacientes, se encontraron pseudoacantosis en uno de los pacientes, y en otros cuatro manchas descritas como “café con leche”, uno de estos pacientes en los que se identificaron las manchas “café con leche” también se acompañó de alopecia, a tres pacientes se les documento lesiones dérmicas hiperpigmentadas, en uno de estos se acompañó de hirsutismo y en otro de ellos, además de la hiperpigmentación, se evidencio xerosis, hirsutismo y acné, un solo paciente se documentó como alteración dermatológica xerosis.

En dos pacientes, que corresponden al 11%, al momento del diagnóstico se encontraron alteraciones compatibles con hepatopatía crónica.

Se documenta en los expedientes clínicos, que al diagnóstico, de los 18 pacientes, únicamente 3 de ellos se documentó algún tipo de alergia, una alimentaria, en un paciente se diagnosticó como asma leve y otro padecía de rinitis alérgica.

Seis pacientes, que corresponden a un 33% de los pacientes presentaron como antecedente infecciones a repetición.

Dentro del aspecto de crecimiento y desarrollo de los pacientes se encontró que 22% de los pacientes contaban con el diagnóstico de retraso del desarrollo psicomotor (GRAFICA 6) y en cuanto al estado nutricional, 77% se encontraban con algún grado de desnutrición,

57% desnutrición crónica agudizada de intensidad grave, 25% desnutrición crónica agudizada de intensidad leve y el 17% por ciento de los pacientes presentaron un grado de desnutrición crónica de intensidad moderada (GRAFICA 7).

Los cariotipos reportados por parte de genética no mostraron alteración alguna.

En el aspecto hematológico, se analizó la biometría hemática inicial consignada en el expediente clínico al momento del diagnóstico. Los resultados fueron los siguientes:

El 11% de los pacientes contaban con niveles de hemoglobina menores a 5g/dl en la biometría hemática, clasificada como anemia grave. El 17% tuvieron niveles entre 5 y 7g/dl, de 7 a 11g/dl un 44% de los pacientes, y el 28% de los pacientes tenían hemoglobina mayor a 11g/dl (GRAFICA 8).

En cuanto al número de plaquetas, 17% tenían menos de 10000 plaquetas que corresponden a tres pacientes, 33% tenían entre 10000 y 50000 plaquetas, 11% entre 50000 y 100000, el 39% de los pacientes presentaron un conteo plaquetario por encima de 150000 y ningún paciente presento trombocitosis (GRAFICA 9).

El 17% de los pacientes incluidos en el estudio, presentaron algún grado de leucopenia, un paciente conto con leucocitos totales de menos de 1000 y un 83% presentaron conteo leucocitario dentro de parámetros normales, ningún paciente presento leucocitosis en la biometría hemática inicial (GRAFICA 10). Un paciente que corresponde al 6% de los pacientes tuvo con un conteo de neutrófilos menor de 100 y un 22%, (cuatro pacientes), con neutrófilos totales entre 100 y 500 por mm^3 , un 17% de los pacientes tenían neutropenia entre 500 y 1000 neutrófilos por mm^3 y el 61% restantes tenían un conteo normal de neutrófilos (GRAFICA 11).

Se analizó de igual manera los resultados de los aspirados y biopsias de medula ósea encontrándose que en 16 casos el resultado de la biopsia reporto hipocelularidad, de igual manera en ninguna de ellas se reportó celularidad maligna que sugiera algún tipo de neoplasia, en dos casos se reportó aplasia medular.

El resultado de fragilidad cromosómica se encontró reportado en siete pacientes como positivas para anemia de Fanconi.

13. DISCUSION

Con la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi que han sido atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 1 de agosto de 2014, se evidencia que las características de estos pacientes atendidos en el Hospital son similares a las reportadas en la literatura, donde la presentación se da principalmente en el género masculino, sin embargo, antecedentes descritos como la consanguineidad no fue reportada en los pacientes analizados y únicamente se encontró en un paciente el antecedente de un hermano con anemia de Fanconi, sin reportarse algún otro antecedente heredofamiliar de importancia como familiares con anemia aplásica³.

Con respecto a los aspectos físicos más sobresalientes, es importante resaltar que únicamente dos pacientes de los 18 que cumplieron criterios de selección no presentaron ninguna alteración fenotípica característica, lo cual muestra que el 88% de estos pacientes presento al momento del diagnóstico una anomalía congénita, es publicaciones, entre el 60 y 75% de los pacientes con diagnóstico de AF las presentan¹⁵.

Se encontró que los pacientes con diagnóstico de AF, en el 100% cursaban con compromiso nutricional, en la literatura, se ha reportado que hasta el 80% de estos pacientes presentan algún tipo de alteración endocrinológica o fallo del crecimiento dado por talla baja, déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo o diabetes mellitus ¹⁴; así como también un 22% se acompañaba de algún grado de retraso en el desarrollo psicomotor, un porcentaje elevado a lo publicado en la literatura, donde se ha identificado que en un comienzo hasta un 13% de los pacientes presentan retraso mental³. En los 18 pacientes incluidos en el estudio, al momento del diagnóstico ninguno presento datos de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, así como tampoco datos de alteraciones endocrinológicas como hipotiroidismo o hiperinsulinismo demostrado por laboratorio.

Se encontró un porcentaje alto de alteraciones renales, el 33% presento alteración en este nivel, la principal identificada fue la ectopia renal. Similar a lo reportado en publicaciones mundiales, donde el 23% de los pacientes presentan alteraciones renales del tipo agenesia, mal posición o riñón en herradura³.

Las características fenotípicas dismórficas que más se encontraron, fueron las esqueléticas, de estas las radiales y de manos fueron las más sobresalientes, ya que únicamente 3 pacientes no tuvieron este tipo de alteración, lo cual muestra una tasa elevada de este tipo de alteraciones, ya que se reporta a nivel mundial que en 50% de los pacientes presentan anomalías en el primer dedo, brazos, hipoplasia de radio, y en menor frecuencia se presentan la displasia congénita de cadera, la cual presento un solo de los pacientes incluidos, escoliosis, sindactilia o alteración en dedos de los pies³.

En lo dermatológico, alteración que presento el 50% de los pacientes, uno de los principales hallazgos, fueron las manchas descritas como “café con leche” o hiperpigmentadas; sin embargo, en ninguno de ellos se realizó diagnóstico adicional de neurofibromatosis después de la valoración neurológica; lo encontrado en este estudio es similar a lo reportado en la literatura, donde la piel se encontró afectada hasta en el 60% de los casos, y donde el principal hallazgo son las manchas café con leche o lunares de gran tamaño³, en el aspecto genético, los cariotipos siempre se reportaron normales y sin ninguna alteración.

En lo hematológico, los pacientes en su mayoría, cursaron con un grado de anemia al momento del diagnóstico, seguido de alteraciones en el conteo plaquetario, cinco pacientes de ellos contaban con neutropenia menor de 500 neutrófilos por mm^3 y uno curso con neutropenia profunda (<100) . Un 44% de los pacientes, al momento del diagnóstico se reportó en su biometría hemática pancitopenia, dada por anemia, trombocitopenia y neutropenia, la principal manifestación clínica reportada como padecimiento actual y motivo de consulta fue sangrado activo o como antecedente y se acompañaba de síntomas como astenias, adinamia y palidez en todos estos pacientes con pancitopenia, la cual caracteriza a los paciente con AF con un fallo medular progresivo⁶.

La fragilidad cromosómica se identificó como positiva en siete pacientes, los 11 pacientes restantes no contaban con este estudio, ninguno de los pacientes a los que se realizó la prueba de aberraciones para anemia de Fanconi dio negativa.

14. CONCLUSION

Las características hematológicas y físicas de los pacientes al momento del diagnóstico de Anemia de Fanconi, que fueron atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 1 de agosto de 2014, son similares a las reportadas en la literatura mundial en diversos estudios publicados.

Los antecedentes personales y familiares analizados y encontrados dentro de cada uno de los paciente fue irrelevante para la realización del diagnóstico, únicamente un familiar en un caso presentaba el antecedente de la misma enfermedad, sin otro antecedente de importancia para sugerir o sospechar el diagnostico de anemia de Fanconi.

Con respecto a la edad del diagnóstico, se encontró que este se realiza en la edad preescolar, a diferencia de la descrita en algunos estudios que refiere que la edad promedio del diagnóstico es a los ocho años ⁵, únicamente tres pacientes al momento de diagnóstico tenían la edad de ocho años y la edad promedio de estos pacientes fue de 4 años.

Es importante destacar el bajo número de pacientes con la realización de estudios diagnósticos específicos, como la fragilidad cromosómica para definir de manera específica el diagnostico; en muchos de los pacientes el diagnostico se hizo con base a las características propias de la enfermedad y a las alteraciones hematológicas propias. En todos los casos se realizó biopsia de medula ósea y en todos se reportó un resultado compatible con la hipoplasia y aplasia que se describe dentro de la anemia de Fanconi.

15. LIMITACION DEL ESTUDIO

Al ser un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, y al obtener los datos de los expedientes clínicos, la información se limita a lo que en estos expedientes se encuentren consignados, lo que limita en gran parte la consecución de todos los datos y se debe realizar los análisis con la información que de ahí se obtiene.

Debido a la gran variedad de la población en cuanto al momento del diagnóstico y fecha del diagnóstico hay información incompleta en algunos de los pacientes lo que género que no se incluyeran en el estudio, de esta forma dio resultado a una muestra pequeña de pacientes que impide que los resultados sean estadísticamente significativos.

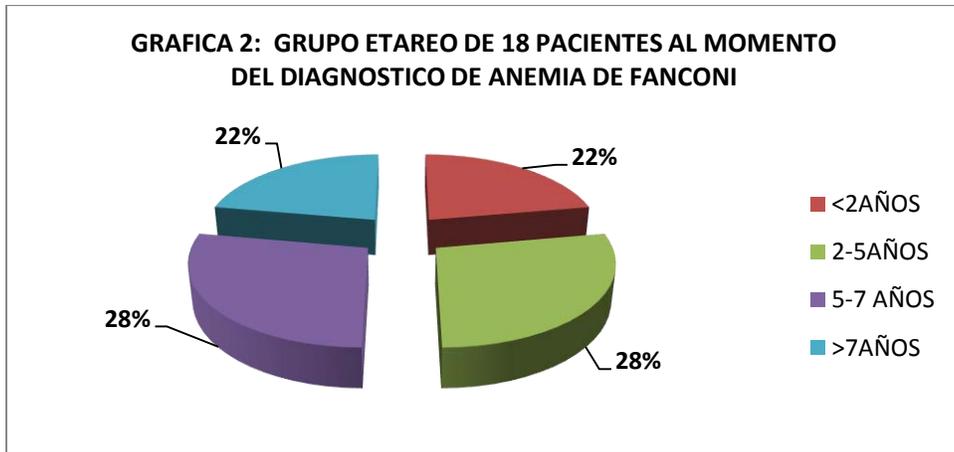
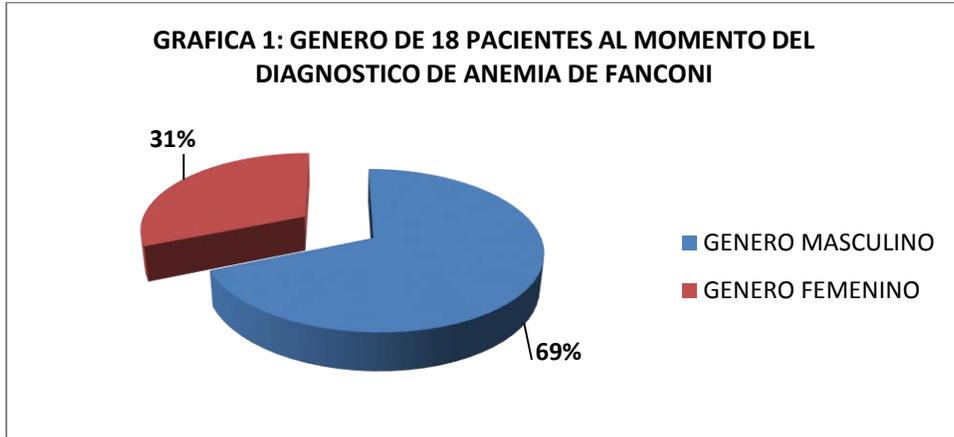
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio- Sep 2013	Oct- nov 2013	Dic- feb 2014	Mar- mayo 2014	Junio- agosto 2014	Sep- nov 2014	Dic- feb 2015	Mar- mayo 2015	Jun- ago 2015	Sep- nov 2015	Dic- feb 2015	Mar- abril 2015	May- jul 2015
Selección de tema.	■												
Búsqueda de información, selección de metodología		■											
Elaboración de capturadores de información.			■	■									
Busqueda y recolección de información					■	■							
Análisis de datos.							■	■	■				
Elaboración de tesis. (conclusión, discusión)									■	■	■		
Presentación y publicación.												■	■

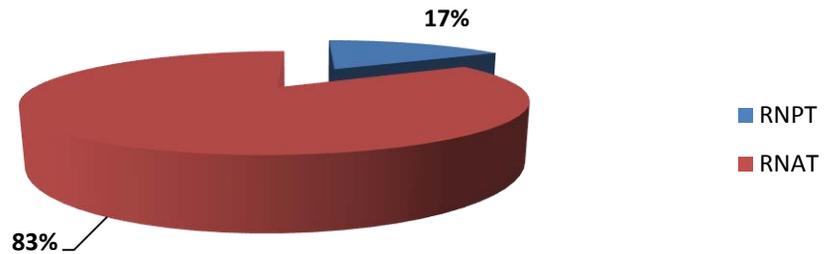
17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Soulier J. Fanconi Anemia. Understanding and management of inherited bone marrow failure syndromes. American Society of Hematology. Hematology 2011; 492-497
2. Kee Y, D'andrea A. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest. 2012; 122(11): 3799–3806.
3. Auerbach A. Fanconi Anemia and its diagnosis. Mutat Res. July 2009; 668(1-2): 1–15.
4. Guía básica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Anemia de Fanconi. Abril 2005. Disponible en la web: [http:// www.redfanconi.net](http://www.redfanconi.net)
5. M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina, I. Lezáun, A. Valiente, G. Durán. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. ANALES Sis San Navarra 2003; 26(1), 63-78.
6. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. Blood. 1994; 84(5): 1650–1655.
7. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood. 2006; 107(11): 4223–4233.
8. Alter BP, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol.* 1991; 77(3): 410–418.
9. Neitzel, H.; Kühl, 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.
10. Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, et al: Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. Blood 1995; 85: 2233–2237.
11. Mary E, Dave F, JD, Lynn F, MSW, Kim L y Joyce O. Anemia de Fanconi Lineamientos para diagnóstico y manejo Tercera edición • 2008. Disponible en la web : [http:// www.fanconi.org](http://www.fanconi.org).
12. Daley GQ. Missed opportunities in embryonic stem-cell research. New England Journal of Medicine 2004; 351: 627-628.
13. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2005; 11: 321-334.
14. WAJNRAJCH MP, GERTNER JM, HUMA Z, POPOVIC J, LIN K, VERLANDER P et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 2001; 107: 744-754
15. F ROHMAYER L, FROHMAYER D. Definition, Characteristics and Diagnosis of Fanconi Anemia. En: FANCONI ANEMIA: A Handbook for Families and Their Physicians. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Industrial Publishing, Inc. Koke Printing. Oregon. Third Ed 2000; 3-19

18. ANEXOS

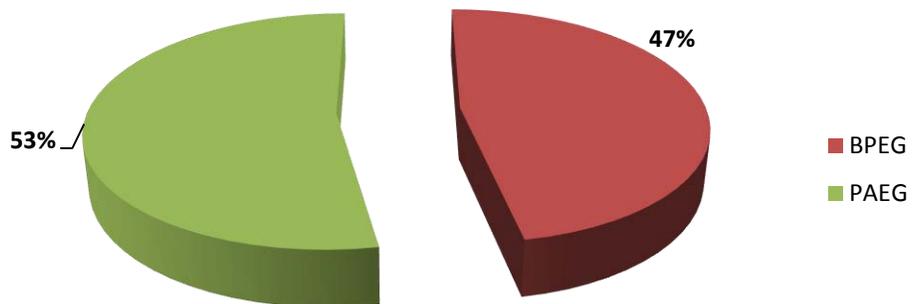


GRAFICA 3: EDAD GESTACIONAL DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI



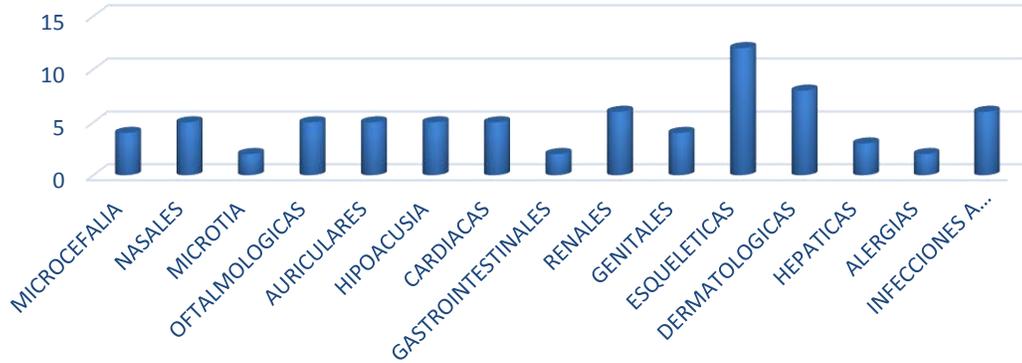
*RNPT: RECIEN NACIDO PRETERMINO
RNAT: RECIEN NACIDO A TERMINO*

GRAFICA 4: PESO AL NACER 16 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI EN HIM

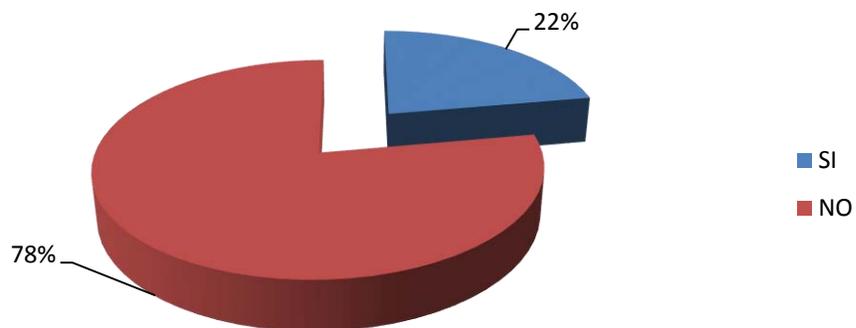


*BPEG: BAJO PESO PARA EDAD GESTACIONAL
PAEG: PESO ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL*

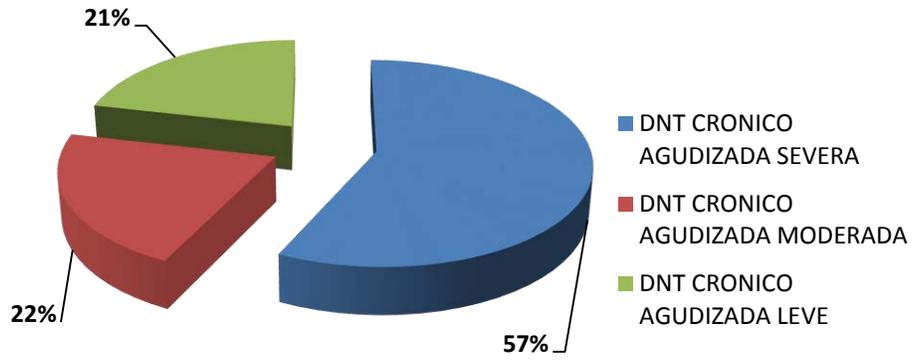
GRAFICO 5: ALTERACIONES DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI



GRAFICA 6: RETRASO DEL DESARROLLO PSICOMOTOR EN 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI

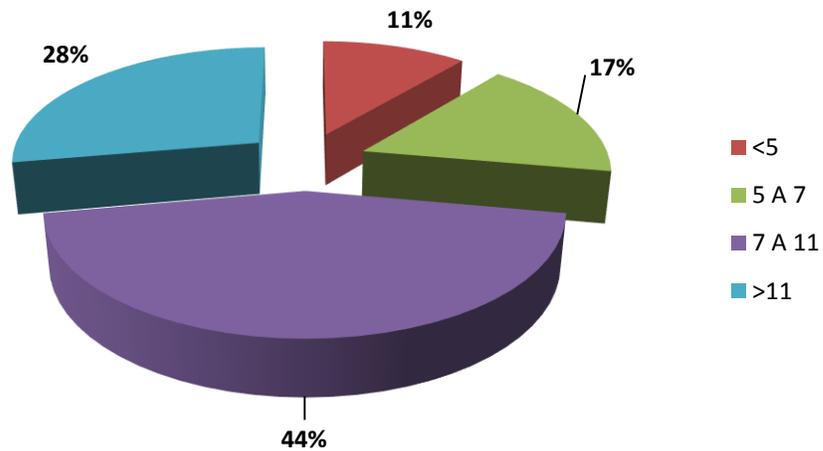


GRAFICA 7: ESTADO NUTRICIONAL DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI

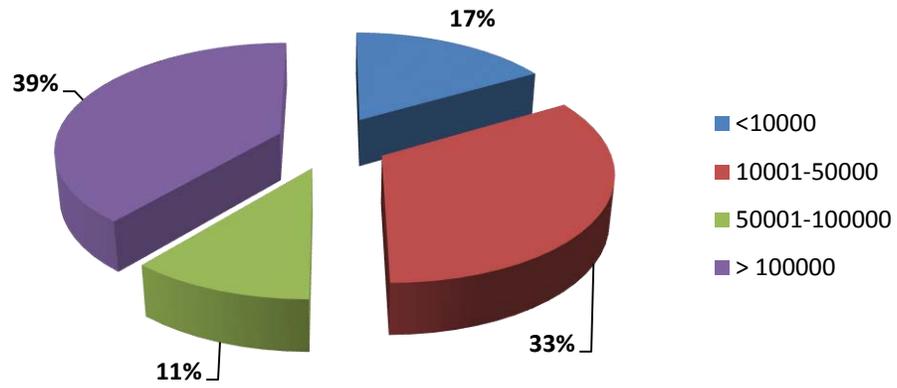


DNT: DESNUTRICION

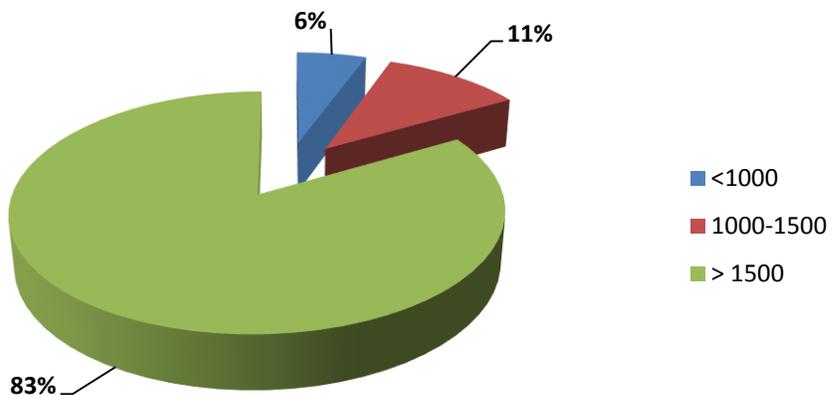
GRAFICA 8: NIVELES DE HEMOGLOBINA (g/dl) DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI



GRAFICA 9: CONTEO PLAQUETARIO ($/\mu\text{L}$) DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICOS DE ANEMIA DE FANCONI



GRAFICA 10: NUMERO DE LEUCOCITOS ($/\mu\text{L}$) DE 18 PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI



GRAFICA 11:NEUTROFILOS TOTALES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI DE 18 PACIENTES

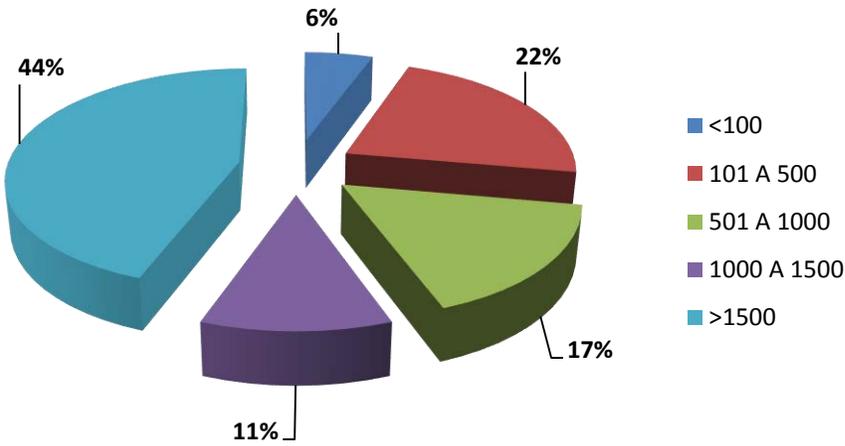


TABLA 1: CONSOLIDADO DE INFORMACION DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
GENERALIDADES																		
GENERO	M	F	F	M	F	M	F	M	F	M	M	M	M	M	M	F	F	F
EDAD	7A	1A	5A	1A	5A	3A	5A	1A	4A	8A	6A	8A	1M	4A	5A	12A	8A	3A
PESO AL NACER (KG)	NR	2125	2250	2300	2700	1400	1800	3700	2100	3600	2200	2900	NR	1500	3050	3200	2100	NR
ALTERACIONES FISICAS																		
MICROCEFALIA	NO	SI	NO	NO	NO	NO	no	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO
ALTERACIONES NASALES	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO
MICROTIA	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
OFTALMOLOGICAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO
PABELLONES AURICULARES	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
HIPOACUSIA	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
MALFORMACIONES CARDIACAS (TIPO)	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
MALFORMACIONES RENALES	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO
MALFORMACIONES GENITALES	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
ALTERACIONES ESQUELETICAS	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO
ALTERACIONES DERMATOLOGICAS	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO
ALTERACION HEPATICAS	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ALERGIAS	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
INFECCIONES A REPETICION	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS																		
HEMOGLOBINA (g/dl)	11.1	11.4	13.9	10.9	11	5.5	7.6	11.3	9.8	8.5	8.8	6	7.1	6.1	3.8	1.5	7.8	11.6
HEMATOCRITO %	32.5	34.5	40.5	31.6	31.7	16.2	21.2	33.3	27.5	24.1	25.7	17.9	22	17.8	11.3	4.7	22.9	33.3
PLAQUETAS (µL)	126000	176000	75000	281000	85000	5000	7000	123000	38000	27000	5000	8000	73000	15000	15000	9000	33000	26000
LEUCOCITOS (µL)	4400	5700	6400	8900	2800	700	2400	7600	2400	3500	5500	1700	2700	5300	6000	1500	3500	2400
NEUTROFILOS TOTALES	1056	2718	1792	2136	952	21	861	608	396	938	2310	238	486	901	858	421	910	1152

M: Masculino F: Femenino. Edad: A: Años M: Meses. NR: No registrado