



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
CIENCIAS MÉDICAS**

**“IMPLEMENTACIÓN DE LA METODOLOGÍA PARA EL  
DESARROLLO DEL REGISTRO MEXICANO DE ANEMIA DE  
FANCONI”**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:  
MOISÉS ÓSCAR FIESCO ROA**

**DIRECTORA DE LA TESIS:  
DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ  
LABORATORIO DE CITOGENÉTICA, INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA/INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM**

**COMITÉ TUTOR:  
DRA. ALESSANDRA CARNEVALE CANTONI  
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA**

**DRA. MARTHA ZAPATA TARRÉS  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Agradecimientos académicos**

Este proyecto se desarrolló en el laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría bajo la tutoría de la Dra. Sara Frías Vázquez y la asesoría de los Drs. Benilde García de Teresa y Alfredo Rodríguez Gómez, como parte del proyecto PAPIIT IA 201713 del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM/Instituto Nacional de Pediatría y el proyecto 043-12 de Fondos Federales, Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

También durante la realización de este proyecto se contó con el apoyo económico de la Fundación para la Investigación en Anemia de Fanconi (FARF, Fanconi Anemia Research Fund) para realizar una estancia bajo la tutoría de las Dras. Neelam Giri y Blanche Alter en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI, NIH).

## Abreviaturas

- AC: aberraciones cromosómicas.
- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- AER: anomalías del eje radial.
- AF: anemia de Fanconi.
- AFP: alfa-fetoproteína.
- AUD: audiológicas.
- CAR: cardíacas.
- CCECC: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello .
- CDC: conjuntos de datos comunes.
- CI: intervalo de confianza.
- DEB: diepoxibutano.
- DER: dermatológicas.
- ECA: ensayos clínicos aleatorizados.
- FAC: facies característica.
- FARF: Fundación para la Investigación en Anemia de Fanconi (Fanconi Anemia Research Fund).
- FMO: falla de médula ósea.
- GEN: genitales.
- GFAR: Registro Alemán de Anemia de Fanconi (German Fanconi Anemia Registry).
- GI: gastro intestinales.
- HbF: hemoglobina fetal.
- ICL: enlaces covalentes cruzados.
- IFAR: registro internacional de anemia de Fanconi.
- IIBMFR: Registro Israelí de falla medular hereditaria.
- INP: Instituto Nacional de Pediatría.
- LLA: leucemia linfoblástica aguda.
- LMA: leucemia mieloide aguda.
- MB: meduloblastoma.
- MCV: volumen corpuscular medio.
- MIC: microcefalia.
- MLPA: amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación.
- MMC: mitomicina C.
- MRI: imagen de resonancia magnética.
- NCI: Instituto Nacional de Cáncer.

- ND: no descrito.
- NGS: secuenciación de siguiente generación.
- NIH: institutos nacionales de salud.
- PARENT: PATient REGistries iNTiTiative.
- PHENOS: Pigmentation anomalies, small Head, Eyes anomalies, Nervous system anomalies, Otology anomalies y Short stature.
- PRO: descrito por el paciente.
- RDW: ancho de distribución eritrocitaria.
- REN: renales.
- REPF: registros de enfermedades poco frecuentes.
- RH: recombinación homóloga.
- RIAF: registro italiano de anemia de Fanconi.
- SFMH: síndromes de falla medular hereditarios.
- SMD: síndrome mielodisplásico.
- SNC: sistema nervioso central.
- TB: talla baja.
- TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- TFAR: registro de anemia de Fanconi de Túnez.
- USA: Estados Unidos de Norteamérica.
- VACTERL-H: Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal, upper Limb y Hydrocephalous.
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
- WT: tumor de Wilms.

## Contenido

I. Marco teórico .....	9
1. Introducción y antecedentes históricos.....	9
2. Fenotipo de los pacientes con AF .....	9
i. Manifestaciones del sistema nervioso central.....	10
ii. Manifestaciones craneofaciales y odontológicas .....	10
iii. Manifestaciones oculares .....	11
iv. Manifestaciones otológicas.....	11
v. Manifestaciones cardiopulmonares.....	11
vi. Manifestaciones gastrointestinales .....	11
vii. Manifestaciones renales .....	12
viii. Manifestaciones genitales.....	12
ix. Manifestaciones en extremidades.....	12
x. Otras manifestaciones esqueléticas .....	13
xi. Manifestaciones dermatológicas.....	13
xii. Manifestaciones endocrinológicas .....	16
xiii. Manifestaciones hepáticas.....	16
xiv. Manifestaciones inmunológicas .....	16
xv. Manifestaciones hematológicas.....	16
xvi. Manifestaciones oncológicas .....	18
3. Características moleculares .....	20
4. Diagnóstico de la AF .....	21
i. Análisis de aberraciones cromosómicas.....	21
ii. Detención del ciclo celular en fase G2.....	22

iii.	Ensayo de Western blot para evaluar la monoubiquitinación del complejo FANCD2-I .....	22
iv.	Determinación de la variante patogénica en los genes relacionados con la AF	23
5.	Correlación genotipo-fenotipo de los pacientes con AF .....	23
i.	Riesgo de cáncer en heterocigotos.....	23
6.	Esperanza de vida y mortalidad .....	24
7.	Registro de pacientes.....	25
i.	Definición e introducción.....	25
ii.	Usos actuales de los registros de pacientes.....	26
iii.	Clasificación de los registros de pacientes .....	26
iv.	Pasos para la planificación de un registro .....	27
v.	Diseño del registro .....	30
vi.	Obtención de datos para registros .....	31
vii.	Uso de los resultados proporcionados por el paciente en los registros	32
viii.	Fuentes de datos para registros .....	33
ix.	Consideraciones legales y éticas para los registros .....	34
x.	Aplicaciones especiales en registros de pacientes.....	35
2.	Registro de pacientes con AF.....	37
3.	La anemia de Fanconi en el mundo y en México .....	37
II.	Planteamiento del problema.....	40
III.	Justificación.....	41
1.	Práctica .....	41
2.	Teórica .....	42
IV.	Objetivos .....	43
1.	General.....	43

2. Particulares.....	44
V. Aspectos éticos .....	44
VI. Métodos .....	44
1. Revisión de la literatura en AF .....	44
2. Establecimiento de objetivos y métodos para el registro y creación y validación de las herramientas de recolección de datos .....	49
VII. Resultados.....	50
1. Revisión de la literatura en AF.....	50
i. Aspectos demográficos.....	51
ii. Distribución de los genes en los diferentes grupos de análisis .....	52
iii. Distribución de los niveles de la vía FA-BRCA en los diferentes grupos de análisis .....	54
iv. Tipo de anomalías .....	54
v. Tipo de variantes en los genes AF.....	55
vi. Presencia o ausencia de al menos una anomalía fenotípica de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patológica.....	57
vii. VACTERL-H y PHENOS de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patológica .....	58
viii. Presencia o ausencia de anomalías de forma individual de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patológica .....	62
ix. Distribución de la lateralidad de las malformaciones congénitas.....	64
2. Objetivos del registro mexicano de pacientes con AF .....	64
3. Identificación de actores clave.....	67
i. Actores clave primarios.....	67
ii. Actores clave secundarios .....	67

4.	Otras características metodológicas del registro .....	68
i.	Viabilidad del registro.....	68
ii.	Creación del equipo para el registro .....	69
iii.	Alcance y rigor del registro .....	69
iv.	Desarrollo y validación del instrumento de captura de información .....	70
v.	Población objetivo.....	70
vi.	Procedimiento para la recolección de datos .....	70
vii.	Aspectos éticos y de confidencialidad del registro.....	70
VII.	Discusión.....	71
VIII.	Conclusiones.....	76
IX.	Anexos .....	78
1.	Anexo 1. Cuestionario de primera vez.....	78
2.	Anexo 2. Consentimiento informado para el ingreso al registro. ....	103
	Índice de tablas y figuras .....	107
	Tablas.....	107
	Figuras .....	107
	Bibliografía .....	109

## **I. Marco teórico**

### **1. Introducción y antecedentes históricos**

La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome con inestabilidad genómica que tiene predisposición a falla medular, cáncer y anomalías congénitas del desarrollo (malformaciones y displasias) (1).

Fue descrita por primera vez en 1927 por el pediatra suizo Guido Fanconi, quien describió a 3 hermanos varones con talla baja, microcefalia, alteraciones pigmentarias en la piel, hipoplasia testicular y anemia (2). En 1965 se identificó que las células de los pacientes con AF presentaban inestabilidad cromosómica espontánea e inducida con agentes alquilantes, como la mitomicina C (MMC) o el diepoxibutano (DEB) (3). Posteriormente, el mismo Fanconi se percató del incremento en el riesgo de leucemia y otros tipos de cáncer en los pacientes con AF (4).

### **2. Fenotipo de los pacientes con AF**

El fenotipo se integra por alteraciones hematológicas, elevado riesgo de cáncer y anormalidades congénitas.

Las anomalías congénitas se observan hasta en 90% de los pacientes (5). Estas son variables y multisistémicas. Las más frecuentes incluyen alteraciones del eje radial, talla baja, microcefalia y malformaciones renales y oftalmológicas. Otras incluyen a las presentes en la asociación VACTERL-H (**V**ertebral, **A**nal, **C**ardiac, **T**racheo-esophageal fistula, **E**sophageal atresia, **R**enal, upper **L**imb and **H**ydrocephalus) (OMIM 192350) (6). La presencia de  $\geq 3$  o más características de VACTERL-H entre los pacientes con AF ha sido descrita en un 5% (7) a un 33% (8). Recientemente, se ha propuesto el acrónimo PHENOS (**P**igmentation anomalies,

small **H**ead, **E**yes anomalies, **N**ervous system anomalies, **O**tology anomalies y **S**hort stature) para abarcar otras anomalías frecuentes en los pacientes con AF que no son parte de VACTERL-H (8).

Hasta el 96% de los pacientes de los pacientes con AF desarrollan alteraciones hematológicas a lo largo de la vida (5). Estas incluyen citopenias, falla medular (FMO), síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia (9).

Entre el 29 al 50% de los pacientes con AF desarrollan algún tipo de cáncer a lo largo de la vida (10). De estos, el más frecuente es la leucemia, seguido por tumores de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) (10).

A continuación, se describen con más detalle el fenotipo de los pacientes con AF.

#### **i. Manifestaciones del sistema nervioso central**

Las alteraciones estructurales del sistema nervioso central (SNC) han sido descritas en 60 a 90% de los pacientes con AF (11, 12). De estas, las más frecuente son malformaciones a nivel hipofisario (30-75%), como hipoplasia hipofisaria (11-13). Otras con menor frecuencia son: displasia septoóptica, holoprosencefalia, hidrocefalia y síndrome de interrupción de tallo hipofisario (12, 14-18).

#### **ii. Manifestaciones craneofaciales y odontológicas**

Clásicamente, en los pacientes con AF se ha descrito una facies característica. De acuerdo a la literatura, su frecuencia va de un 66 a un 72% y suele incluir: cara triangular, blefarofimosis, distancia intercantal disminuida (interna y externa), fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo y micro y/o retrognatia (19, 20). Sin embargo, no existe un consenso de cuáles y cuántas características son necesarias para considerar como positiva la facies de AF.

A nivel estomatológico, los pacientes pueden manifestar: xerostomía (56%), gingivitis (35%), periodontitis (20%), caries (35-66%), alteraciones estructurales dentales como microdontia (44%), dientes supernumerarios (4-6%), oligo/hipodontia (4-26%), y en menor medida retraso en la erupción dental, micrognatia, lesiones de tejidos blandos, alteraciones linguales y quistes de erupción dental (21, 22).

### **iii. Manifestaciones oculares**

Las alteraciones oftalmológicas están presentes hasta en el 90% de los pacientes con AF (23). Las más frecuentes incluyen: microcórnea, microftalmia, estrabismo, fisuras palpebrales cortas, epicanto, ptosis, cataratas, hipoplasia del nervio óptico y otras alteraciones retinianas (23-33).

### **iv. Manifestaciones otológicas**

Las anomalías otológicas, tanto estructurales como funcionales, se presentan en alrededor del 55% de los pacientes con AF (25, 34-36). La más frecuente es hipoacusia conductiva leve (34, 36).

### **v. Manifestaciones cardiopulmonares**

Entre el 6 al 23% de los pacientes con AF cursa con problemas a nivel cardiopulmonar; los cuales son generalmente estructurales, como persistencia del conducto arterioso y comunicación interventricular y/o interauricular (1, 5, 37-42).

### **vi. Manifestaciones gastrointestinales**

Las manifestaciones a nivel gastrointestinal (atresia esofágica y/o duodenal, fistula traqueoesofágica, páncreas anular, mal rotación intestinal, hernia umbilical e inguinal y alteraciones anales) se han descrito en 5 a 13% de los pacientes con AF (1, 5, 37).

### **vii. Manifestaciones renales**

Estas suelen encontrarse en 20 a 79% de los pacientes con AF, e incluyen alteraciones funcionales (1, 38, 43) o estructurales (riñón en herradura, hipoplasia o agenesia renal, entre otros) (1, 38).

### **viii. Manifestaciones genitales**

Este tipo de anomalías son identificadas en un 33% de los pacientes con AF (sin especificar sexo) (5). Además de alteraciones funcionales, se han descrito criptorquidia, disminución en el volumen testicular, hipospadias, útero bicorne o hemiútero y disminución del tamaño ovárico (1).

### **ix. Manifestaciones en extremidades**

#### **a. Miembros superiores**

Las anomalías del eje radial (AER) son un grupo de alteraciones (uni o bilaterales) que involucra el primer dedo, la región tenar y/o el radio (44). La incidencia en población general detectada por ultrasonido prenatal es de 1:10,000 (45).

Está descrito que alrededor del 30% de los pacientes con AF presentan AER (1, 46). Sin embargo, un estudio en el que se buscaron intencionadamente las AER, reportó que el 70% puede tener, al menos, alteraciones leves (25). Las más frecuentes son: inserción anómala del primer dedo (51%), pulgar hipermóvil (47%) y pulgar hipoplásico (17%) (25). En los pacientes con AF, las alteraciones del radio se encuentran en alrededor del 15% y siempre es acompañada de alteraciones de pulgar (47).

En un estudio de 55 pacientes con AER se detectó que hasta el 11% pueden ser positivos para AF, sobre todo si estas se asocian a manchas café con leche y talla baja (48).

#### **b. Miembros inferiores**

Anomalías a nivel de extremidades inferiores han sido descritas entre un 5 a 14% de los pacientes con AF (25, 38). Las más frecuentes incluyen: displasia del desarrollo de la cadera, sindactilia cutánea y pie equino varo (1).

#### **x. Otras manifestaciones esqueléticas**

Aproximadamente el 60% de los pacientes con AF pueden presentar alguna alteración esquelética (5). Además de las descritas en extremidades, otras son: anomalía de Sprengel, síndrome Klippel-Feil y otras anomalías vertebrales y costales (1, 46, 49).

#### **xi. Manifestaciones dermatológicas**

Las manifestaciones a este nivel tienen una presentación muy constante, existen series que reportan que hasta el 100% de los pacientes pueden tener alguna alteración a este nivel (5, 37). Las alteraciones incluyen: hipo y/o hiperpigmentación generalizadas, así como manchas “café con leche” y/o hipopigmentadas. Estas parecen no estar relacionadas con la edad o la exposición solar (25).

En la tabla 1 se realiza la comparación de la frecuencia de las anomalías congénitas mencionadas en series de pacientes con AF y en la figura 1 se esquematiza el promedio de estas.

**Tabla 1. Comparación de la frecuencia de las anomalías congénitas en series de pacientes con AF**

<b>Estudio</b>	<b>SNC (%)</b>	<b>MIC (%)</b>	<b>FAC (%)</b>	<b>OJO (%)</b>	<b>AUD (%)</b>	<b>CAR (%)</b>	<b>GI (%)</b>	<b>REN (%)</b>	<b>GEN (%)</b>	<b>AER (%)</b>	<b>TB (%)</b>	<b>DER (%)</b>
IFAR 1989 (50)	-	-	-	38	22	16	-	35	19	-	61	58
Giampietro 1993 (51)	7	-	-	40	15	-	14	34	20	-	62	64
Esmer 1999 (20)	-	-	72	40	-	-	-	24	-	24	84	-
Dokal 2000 (52)	8	-	-	38	11	13	14	34	20	-	63	64
Rosenberg 2004 (53)	-	40	-	-	42	19	-	40	-	56	73	-
Esmer 2004 (19)	-	-	66	-	-	-	-	16	-	58	91	83
Taniguchi 2006 (54)	-	-	-	23	9	-	11	21	35	-	51	55
Kalb 2007 (55)*	31	89	-	61	32	14	14	36	25	72	86	75
Korgaonkar 2010 (56)	-	-	-	3	3	9	6	27	3	-	82	46
Solanki 2016 (57)	-	-	-	50	-	6	-	13	6	25	56	69
Alter 2016 (8)	37	50	-	83	50	-	-	-	-	-	50	80
Risitano 2016 (5)	35	-	-	12	-	7	13	34	18	-	39	96
Revisión de literatura en 561 pacientes con genotipo y fenotipo descrito, Fiesco 2019 (en proceso)	11	27	3	11	12	13	12	26	3 (M) 16 (H)	40	43	37

Abrev.: SNC, sistema nervioso central; MIC, microcefalia; FAC, facies característica; OJO, oculares; AUD, audición; CAR, cardíacas; GI, gastro intestinales; REN, renales; GEN, genitales; AER, anomalías del eje radial; TB, talla baja; DER, dermatológicas; M, mujeres; H, hombres; -, no descrito; \* solo pacientes con variantes patogénicas en *FANCD2*.

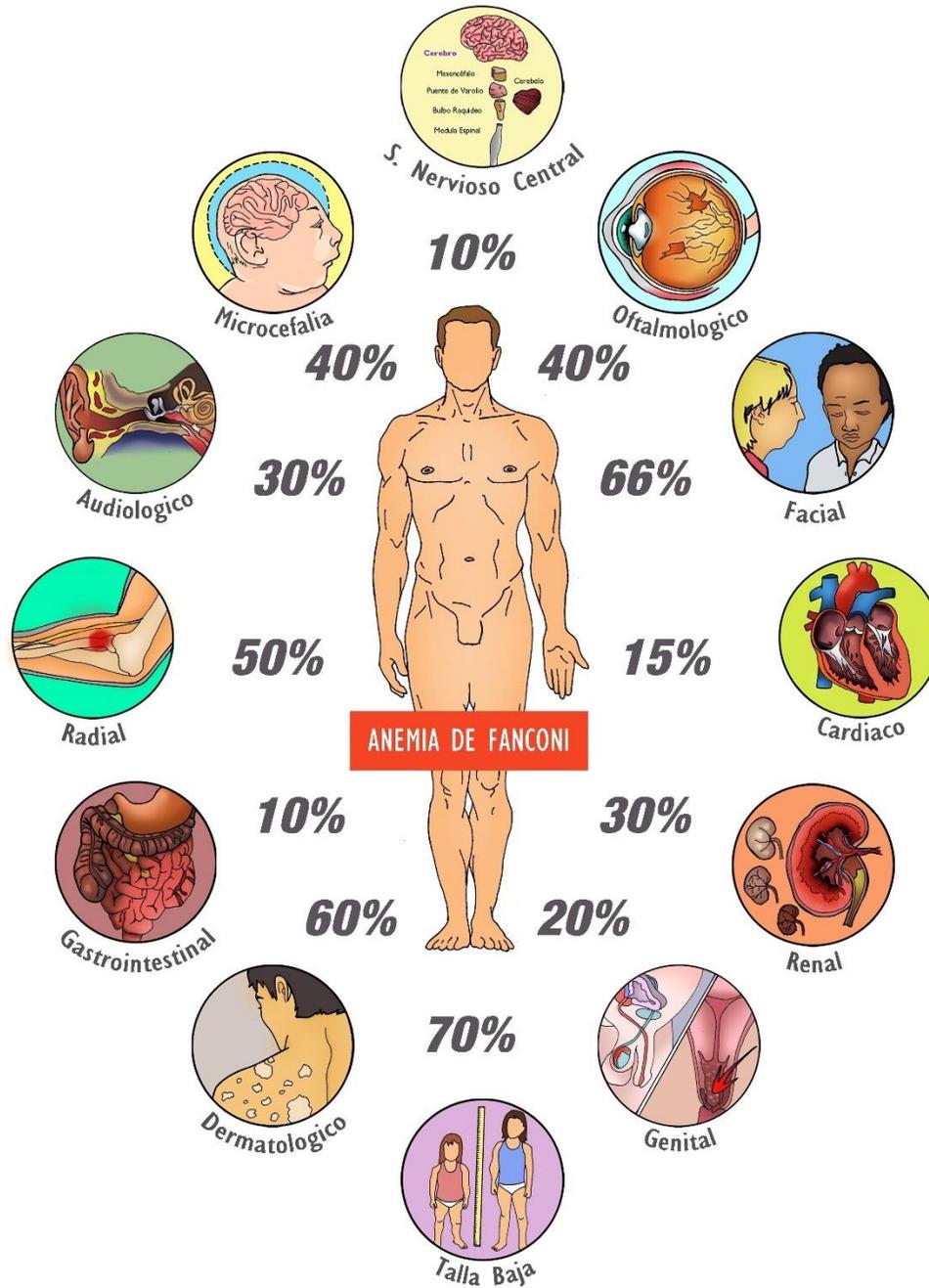


Figura 1. Promedio de la frecuencia de los defectos congénitos en series de pacientes con AF. Figura creada por N.D. De la Cruz Arellano.

## **xii. Manifestaciones endocrinológicas**

Entre el 73 al 86% de los pacientes presentan alteraciones endocrinas (15, 58, 59). Dentro de las principales alteraciones se encuentran talla y pesos bajos debido a anormalidades endocrinológicas (5, 15, 25, 58-61), deficiencia de hormona del crecimiento (15, 60), disfunción tiroidea (15, 58, 60, 62), alteraciones de la función gonadal (15, 60), metabolismo pancreático alterado (15, 63), dislipidemias y síndrome metabólico (15) y alteraciones del metabolismo mineral óseo (15).

## **xiii. Manifestaciones hepáticas**

Masserot-Lureau et al., analizaron una cohorte de 60 pacientes con AF y encontraron que 25% de ellos presentaba anormalidades en el funcionamiento hepático, aún en ausencia del tratamiento con andrógenos (64).

## **xiv. Manifestaciones inmunológicas**

Ha sido descrito que los pacientes con AF presentan disfunción inmune a nivel humoral y celular, así como una mayor prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (65-67). Se postula que la susceptibilidad a infección por este virus y las alteraciones a nivel de las células asesinas naturales, puedan contribuir a la aparición de tumores (65, 67).

## **xv. Manifestaciones hematológicas**

La mediana de edad de presentación de cualquier citopenia en los pacientes con AF es de 6.5 años; sin embargo, el inicio puede variar desde el periodo neonatal hasta después de los 20 años (68, 69).

Al momento del diagnóstico, alrededor del 77% de los pacientes con AF presentan alguna alteración hematológica, y 96% la desarrollarán a lo largo de la evolución de

la enfermedad (5, 69). En la tabla 2 se presentan la frecuencia y valores de algunas de las alteraciones hematológicas descritas en los pacientes con AF.

#### a. Características medulares

La hematopoyesis en la AF puede estar alterada desde estadios tempranos de desarrollo embrionario (70). En general, entre 50 a 80% de los pacientes con AF presentan algún grado de BMF (9, 10, 71), con una incidencia acumulada de 90% a los 40 años (71). La evaluación histopatológica de la médula ósea revela hipocelularidad, con pérdida de las células hematopoyéticas y reemplazo graso (37).

**Tabla 2. Alteraciones hematológicas de los pacientes con AF (n=34)**

<b>Alteración</b>	<b>Porcentaje de pacientes con la alteración</b>	<b>Mediana del valor (rango)</b>
Disminución de eritrocitos	82	$3.4 \times 10^6/\mu\text{L}$ (1.9–4.4)
Disminución de hemoglobina	68	11.1 g/dL (6.9–14.4)
Neutropenia	79	$1.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.4–4.2)
Plaquetopenia	82	$52 \times 10^9/\mu\text{L}$ (15–385)
Incremento de volumen corpuscular medio	68	97.5 fL (73–118.5)
Incremento de hemoglobina fetal	100	11.3% (1.9–29.5)
Aumento del ancho de distribución eritrocitaria	68	15.0% (13–22.7)
Referencia: (72).		

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con AF pueden presentar mejoría en los parámetros hematológicos a lo largo de la vida. La razón de esta mejoría no está bien clara; sin embargo, la teoría de la aparición de una línea celular

con reversión de la variante patogénica a nivel de médula ósea podría explicar el fenómeno de recuperación (69).

Las leucemias y síndromes mielodisplásicos se describen dentro de las manifestaciones oncológicas.

#### **xvi. Manifestaciones oncológicas**

Los pacientes con AF tiene un mayor riesgo relativo de cáncer y una edad de presentación menor al compararse con población general (9). La mediana de edad de presentación para cualquier tipo de cáncer es de 16 años (rango de 0.1-48 años) (73). Aproximadamente el 20% del total de pacientes con AF desarrollan algún tipo de cáncer (9, 71). El 39% de los cánceres son leucemias y el resto diferentes tipos de tumores sólidos (9). Dependiendo del gen afectado, algunos pacientes con AF pueden presentar un riesgo aún más elevado del desarrollo de neoplasias (9, 74).

##### **a. Leucemia**

Los pacientes con AF presentan un riesgo acumulado de leucemia de 10-30% a los 30-40 años (10, 71), con una mediana de presentación de 11.3 años (rango de 3-24 años) (75). Alrededor del 90% de las leucemias que presentan los pacientes con AF son leucemia mieloide aguda (AML) (9).

##### **b. Síndrome mielodisplásico**

Los pacientes con AF tienen una tasa de riesgo de 1% por año y una incidencia acumulada de 40% a los 50 años (9, 10), con una mediana de presentación de 12 años (rango de 2-44 años) (75, 76).

##### **c. Tumores sólidos**

La incidencia acumulada de algún tipo de tumor sólido es de 20-30% a los 50 años (10, 71), con una mediana de presentación de 28.9 años (rango de 7-45 años) (75).

Los sitios de presentación más comunes son: cabeza y cuello (44%), hígado (11%), mama (7%), tiroides (7%), tracto genital (7%), pulmón (1%), sistema nervioso central (1%), riñón (1%), tejidos blandos (1%), piel (1%) y sistema gastrointestinal (1%) (5). En la tabla 3 se describen el riesgo relativo y edad de presentación de cáncer en los pacientes con AF.

**Tabla 3. Riesgo y edad de presentación de cáncer en los pacientes con AF**

<b>Cáncer</b>	<b>Proporción observado/ esperado</b>	<b>Mediana de edad de presentación (años)</b>
Todos los tipos de cáncer	39-48	16-34
SMD	4910-6000	18
Leucemia	311	11.3-19
AML	700-868	14
Cualquier tipo de tumor sólido	26-48	26-30
HNSCC	240-831	28-35
Vulvar SCC	2098-4317	27-28
Cerebro	17-64	3-4.5
Esófago	2362-6281	27-35
Mama	34	37
Cáncer cervicouterino	174-179	25
Hígado	363-386	13
Osteosarcoma	79	-
Sarcoma de tejidos blandos	49	-

Abrev.: SMD, síndrome mielodisplásico; LMA, leucemia mieloide aguda; CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; -, no descrito.

Referencias: (5, 9, 10, 73, 75, 77-80).

## 1. Otros tumores sólidos

Otros tipos de tumores sólidos descritos en pacientes con AF son: linfoma de células B (81), colon y recto (81), mama (81), pulmón (82), meduloblastoma (MB) (83), neuroblastoma (84), tumor de Wilms (WT) (83), entre otros.

La ocurrencia sincrónica de dos tumores es muy rara en edad pediátrica (85); sin embargo, los pacientes con AF tienen una predisposición más alta a este fenómeno (86-88). Es importante sospechar el diagnóstico de AF en pacientes cuya primera manifestación sea la asociación de WT y MB (89).

## 3. Características moleculares

Hasta el momento, variantes patogénicas en 22 genes han sido descritas como asociadas con el fenotipo de AF (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCO/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7* y *FANCW/RFWD3*); las variantes patogénicas en estos genes abarcan a más del 98% de los pacientes con AF (43, 90). El patrón de herencia es ligado al X para *FANCB*, autosómico dominante para *FANCR* y autosómico recesivo para el resto de los genes (91).

Estos genes codifican para proteínas que, junto con otras proteínas asociadas, conforman una red compleja llamada vía de reparación del DNA FA/BRCA (92). Su principal función es regular la reparación libre de error de los enlaces covalentes cruzados (ICL), aunque también actúa en otros procesos celulares (90).

De acuerdo a su función en la vía de reparación, las proteínas se agrupan en 3: proteínas río arriba (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*,

FANCM, FANCT), el complejo ID (FANCD2 y FANCI) y las proteínas río abajo (FANCD1, FANCI, FANCN, FANCO, FANCP, FANCO, FANCR, FANCS, FANCU, FANCV y FANCW). Las proteínas río arriba reconocen el daño y monoubiquitinizan al complejo ID. Una vez activado este último, atrae las proteínas río abajo al sitio para realizar la reparación por escisión de nucleótidos, la síntesis translesión, el proceso de recombinación homóloga y la escisión del aducto (93).

#### **4. Diagnóstico de la AF**

La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años (1, 5) y suele ser menor si el fenotipo clínico es más grave (69). El diagnóstico puede sospecharse por el espectro de malformaciones, las alteraciones hematológicas o las neoplásicas. También el diagnóstico puede plantearse cuando los pacientes presentan elevada toxicidad a dosis estándar de quimioterapia (94).

Para confirmar el diagnóstico se han desarrollado diferentes metodologías, las cuales se describen a continuación.

##### **i. Análisis de aberraciones cromosómicas**

Debido a la hipersensibilidad a agentes clastogénicos que presentan las células de los pacientes con AF, el estándar de oro para el diagnóstico es el análisis de aberraciones cromosómicas (AC) espontáneas e inducidas con agentes inductores de ICL, como el DEB (1,3-butadién diepóxido) (95) o MMC (96), en cultivos celulares de linfocitos T de sangre periférica; aunque también puede realizarse en fibroblastos, amniocitos y vellosidades coriales (95).

Este tipo de análisis presenta una limitación cuando se realiza en sangre periférica, ya que alrededor del 25% de los pacientes desarrollan mosaico somático a nivel de médula ósea (97). Las células sanguíneas, o al menos los linfocitos T, pueden

presentar una corrección de la variante patogénica, lo que produce un falso negativo. Para solventar este problema se sugiere realizar AC en fibroblastos en caso de que la sospecha clínica sea importante o haya habido una transfusión reciente (98).

Una vez que el diagnóstico de AF es confirmado por AC, la determinación del gen afectado es esencial con el fin de individualizar asesoramiento genético (95).

Las indicaciones para la realización del análisis de AC son las siguientes:

- Todo paciente con sospecha AF por las malformaciones.
- Todo paciente con alteraciones hematológicas concordantes con AF.
- Todo paciente con algún tipo de cáncer del espectro de AF.
- Todo hermano de un paciente confirmado.

#### **ii. Detención del ciclo celular en fase G2**

Un método diagnóstico auxiliar, es el estudio del ciclo celular, el cual muestra una detención de las células en fase G2 (99, 100).

#### **iii. Ensayo de Western blot para evaluar la monoubiquitinación del complejo FANCD2-I**

La monoubiquitinación del heterodímero proteico FANCD2-I es una modificación esencial para la integridad funcional de la vía FA-BRCA y se encuentra conservada en otros síndromes de FMO o inestabilidad cromosómica (101), por lo cual posee una elevada especificidad; sin embargo, si la variante patogénica se encuentra en genes que codifican para proteínas que funcionan después de la monoubiquitinación del heterodímero (proteínas río abajo), la prueba resultará negativa.

#### **iv. Determinación de la variante patogénica en los genes relacionados con la AF**

Se puede identificar el gen afectado, sin determinar la variante patogénica específica, por ensayos de complementación celular, a la categorización resultante se le llama grupo de complementación y se realiza mediante la fusión de una célula AF con una célula normal o con variantes patogénicas en otro gen de la vía, lo que corrige el fenotipo celular de AF (102). Sin embargo, actualmente se realiza la identificación de la variante patogénica del gen afectado mediante algunas de las siguientes metodologías: amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación (MLPA), microarreglos genómicos y secuenciación de siguiente generación (NGS), utilizando un ensayo que incluya a los genes de la vía FA-BRCA (103).

#### **5. Correlación genotipo-fenotipo de los pacientes con AF**

Las asociaciones genotipo-fenotipo descritas hasta el momento en los pacientes con AF son las siguientes: 1) citopenias graves e incremento en el riesgo de leucemia en pacientes con variantes patogénicas de cualquier tipo en *FANCG* y en aquellos con variantes patogénicas nulas en *FANCA* al compararse con los pacientes con variantes patogénicas en *FANCC* (104); 2) una menor frecuencia de anomalías congénitas en los pacientes con variantes patogénicas en *FANCC* comparados con *FANCA* y *G* (104); y 3) mayor riesgo y una menor edad de inicio de cáncer en pacientes con variantes patogénicas en los genes *FANCD1/BRCA2* y *FANCN/PALB2* (105-107).

##### **i. Riesgo de cáncer en heterocigotos**

Los heterocigotos para variantes patogénicas de los genes de la vía FA/BRCA no presentan AF, pero, dependiendo del gen (*FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCG*,

*FANCJ/BRIP1*, *FANCN/PALB2* y *FANCS/BRCA1*), tipo de variante patogénica y la interacción con otros genes, pueden presentar un riesgo incrementado de algunos tipos de cánceres (108-111).

Por lo que el asesoramiento genético en los familiares de los pacientes con AF va más allá de la repetición de la enfermedad; este tiene que ver con el seguimiento y vigilancia por el riesgo del desarrollo de cáncer en heterocigotos (112).

## 6. Esperanza de vida y mortalidad

La mediana de esperanza de vida de los pacientes con AF varía de 22.5 a 33 años (1, 5, 10), con menor sobrevida en las mujeres (71). Las probabilidades de sobrevida general a los 10, 20 y 30 años se reportan de 88%, 56% y 37%, respectivamente (5). En la tabla 4 se resumen las causas de muerte de los pacientes con AF.

Tabla 4. Causas de muerte en los pacientes con AF			
Causa	Global (%)	No HSCT (%)	Post HSCT (%)
Infecciones	29	33	25.5
Sangrado	9.5	18.5	0
Leucemia	12	ND	ND
Tumor sólido	8	21	9
Falla hepática	1	2	0
Falla cardíaca	1	1	0
GvHD	13	NA	25.5
Otra complicación post TCPH	15	NA	30
Desconocida	11.5	24.5	10

Abrev.: GvHD, enfermedad injerto contra hospedero; TCPH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; ND, no descrito; NA, no aplicable.  
Referencias: (5, 69).

## **7. Registro de pacientes**

### **i. Definición e introducción**

La palabra registro tiene dos significados: por un lado, la acción de mirar o examinar algo con cuidado y diligencia; por el otro, el padrón o matrícula en donde los datos son almacenados (113).

Cuando los registros son utilizados para recabar datos sobre personas con una entidad determinada, se conocen como “registro de pacientes”. Algunas definiciones de estos son:

- Según la Organización Mundial de la Salud son “el conjunto de documentos que contienen información uniforme acerca de personas, colectada de forma sistemática y comprensiva, creado con un propósito en específico” (114).
- El Comité Nacional de Estadísticas Vitales y de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (USA) lo describe como “un sistema organizado para la colección, almacenamiento, recuperación, análisis y diseminación de la información sobre personas con una enfermedad o condición en particular” (115).

En función de estas definiciones, deben considerarse las siguientes afirmaciones:

- El registro está diseñado para cumplir fines específicos, y estos se definen antes de recopilar y analizar los datos.
- El registro captura datos específicos y coherentes.
- Los datos se recopilan de manera uniforme; tanto a los tipos de datos como a la frecuencia de su recolección.
- En general, los datos no se deducen de otras fuentes. Esto no excluye situaciones en las que el registro pueda completarse con otros recursos.

## **ii. Usos actuales de los registros de pacientes**

Los principales usos de los registros de pacientes son: 1) describir la historia natural de la enfermedad; 2) determinar la eficacia clínica y/o costo-efectividad; 3) evaluar la seguridad o el daño de algún tratamiento; 4) medir o mejorar la calidad de la atención; 5) vigilancia de la salud pública y el control de enfermedades; y 6) formulación de políticas públicas para la toma de decisiones (115).

Los beneficios del uso de los registros son diversos (recopilar datos y aumentar la comprensión de la historia natural de la enfermedad, facilitar la investigación y contribuir al desarrollo de pautas de tratamiento sobre esta) y están dirigidos a diferentes beneficiarios (clínicos, investigadores básicos, pacientes y organizaciones) (116, 117).

Los registros de pacientes también permiten evaluar los resultados cuando los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no son prácticos (ej., enfermedades poco frecuentes), y pueden ser la única opción cuando los ECA no son éticamente aceptables (115).

## **iii. Clasificación de los registros de pacientes**

Tres categorías, con múltiples subcategorías, superposiciones y combinaciones, agrupan la mayoría de los registros (115).

- Registro de productos (el paciente usa un producto médico).
- Registros de servicios de salud (visitas médicas a la consulta externa, hospitalizaciones o procedimientos de atención médica).
- Registros de enfermedades o condiciones (presencia de una enfermedad o condición particular).

#### **iv. Pasos para la planificación de un registro**

Durante la planeación y creación de un registro se debe tener en cuenta lo siguiente:

##### **a. Determinar el propósito del registro**

Contar con un propósito claro y lógico ayuda a evaluar si el registro es el medio adecuado para la obtención de la información de interés y a dilucidar la necesidad de la obtención de ciertos datos que pueden resultar de valor limitado (118, 119).

Un registro puede tener uno o varios propósitos, los cuales deben de ser traducidos a objetivos o preguntas específicas (120).

Para determinar los propósitos del registro se deben considerar las siguientes preguntas:

- ¿Ya existen estos datos agrupados en alguna base semejante?
- Si es así, ¿son de calidad suficiente para responder la(s) pregunta(s) de investigación?
- ¿Están accesibles o se debe iniciar un esfuerzo de recopilación de datos completamente?

##### **b. Identificar actores clave**

De manera general se puede decir que hay actores clave primarios y secundarios. Aquellos considerados como primarios son usualmente encargados de crear y fundear el registro. Por otro lado, los actores clave secundarios incluyen a aquellos que contribuyen al registro y se benefician de él, pero que no son una parte crítica para su creación.

### **c. Evaluar la viabilidad del registro**

Los gastos emanados del registro dependerán del alcance, rigor en la colección de datos y número de pacientes. Por lo que es clave evaluar si se cuenta con el apoyo económico suficiente para desarrollar el registro (115). Históricamente, la recopilación de datos electrónicos es más costosa de implementar, pero, en general, menos costosa de mantener que los formularios impresos (121). Sin embargo, una combinación de estas modalidades brinda ventajas.

Las necesidades de financiamiento también deben examinarse en términos de la vida proyectada del registro y/o su sostenibilidad a largo plazo. Las posibles fuentes de financiamiento incluyen: fundaciones, gobierno, proyectos de investigación, grupos de pacientes, apoyo privado, entre otros.

### **d. Crear un equipo para el registro**

La creación e implementación de un registro requiere de un equipo con diferentes habilidades. Algunas de las áreas involucradas son: gestión y diseño del proyecto, científica, colección y manejo de datos, aspectos legales y de privacidad y garantía de calidad (115).

### **e. Establecer el plan de gobernanza y trabajo**

Se refiere a la orientación y la toma de decisiones (el propósito, el financiamiento, la ejecución y la disseminación de información). La gobernanza puede ser asumida por varios comités de supervisión, integrados por personas que forman parte del equipo de diseño (gobierno interno), o por personas que permanecen fuera de las operaciones diarias del registro (gobierno externo) (115).

**f. Definir el alcance, rigor, conjunto de datos básicos, los desenlaces de los pacientes y la población objetivo**

- Alcance. Este incluye: tamaño, duración, configuración, geografía, costo y riqueza de los datos necesarios (115).
- Rigor. El contenido de los datos que deben recopilarse está determinado por los objetivos del registro. Del mismo modo, la medida en que los datos deben ser validados dependerá de la finalidad del registro y la complejidad de la información clínica que se busca (115).
- Conjunto de datos básicos. Los datos incluidos deben tener un valor potencial en el contexto científico (clínico y/o básico) y deben ser elegidos por un equipo de expertos, preferentemente con aportaciones de Bioestadística y Epidemiología (115).
- Desenlaces de los pacientes. Orienta al establecimiento de prioridades, y a su vez, la priorización de intereses ayuda a enfocar el trabajo del registro (115) con el objetivo de apoyar a la creación de políticas de atención y tratamiento.
- Población objetivo. Es aquella en la que los resultados del registro serán aplicados y sirve como base para planificar el registro (115).

**g. Desarrollar un plan de estudio (protocolo)**

Como mínimo, el plan de estudio debe incluir: objetivos, criterios de elegibilidad y los procedimientos para recopilación de datos; sin embargo, idealmente, debe desarrollarse un protocolo de investigación completo (115).

## **v. Diseño del registro**

### **a. Preguntas de investigación**

Las preguntas, ya sean descriptivas o analíticas, deben traducirse en resultados medibles. Los registros son particularmente adecuados para preguntas de investigación sobre enfermedades poco frecuentes (115).

### **b. Búsqueda de los datos**

Los datos del registro se pueden obtener de pacientes, médicos, registros médicos y enlaces con otras fuentes (115). Los datos no deben recopilarse a menos que existan planes explícitos para su análisis.

### **c. Recursos y Eficiencia**

Idealmente, un estudio debe estar diseñado y financiado para responder de manera óptima a una o varias preguntas de investigación (115).

### **d. Diseños metodológicos de los registros de pacientes**

Por definición, los estudios derivados de registros son observacionales; sin embargo, el análisis de los datos puede anidar otro tipo de estudios (115).

### **e. Elección de pacientes para el estudio**

Algunos registros incluyen a todos los pacientes con cierta característica, pero la mayoría incluye solo una muestra de la población blanco (115).

### **f. Tamaño y duración del registro**

Es crucial especificar y justificar que tan grande será el registro (tamaño de muestra) y cuánto tiempo se llevará a cabo el seguimiento de los pacientes, así como considerar los sitios necesarios para reclutar a los pacientes (115).

## **vi. Obtención de datos para registros**

### **a. Identificación de áreas de análisis (dominios)**

Tres dominios son importantes al considerar el diseño de un registro: *el dominio personal*, el cual consiste en los datos que describen al paciente; *el dominio de exposición*, el cual describe la experiencia del paciente con el producto o la enfermedad; y *el dominio de resultados*, el cual consiste en la información sobre los desenlaces del paciente (115).

### **b. Selección de datos**

Una vez que se han identificado los dominios, el proceso de selección de los datos comienza con la identificación de aquellos que mejor cuantifican el dominio, así como la(s) fuentes(s) a partir de la cual han de recopilarse (115).

Dado que muchos registros son longitudinales, la recopilación de información se puede dar en múltiples visitas. En estos casos es necesario determinar qué elementos se recopilarán solo una vez y cuáles en cada visita. Se recomienda que la información que esté relacionada entre sí en el tiempo, se recolecte en la misma visita (115).

La formulación de definiciones operacionales de cada variable a recopilar es esencial para garantizar la validez interna, de modo que todos los participantes en la recopilación adquieran la información de la misma manera (115).

Dependiendo de los planes de análisis, la distinción entre datos no documentados y datos faltantes puede ser importante (115). Incluir una opción en el formulario para "no documentado" o "desconocido" permitirá que la persona que complete el formulario brinde una respuesta a cada pregunta en lugar de dejarla en blanco (115).

### **c. Prueba piloto**

Una vez que se ha seleccionado la información a recopilar, es importante probar la(s) herramienta(s) de recopilación de datos para determinar el tiempo y la dificultad necesarios para completarla(s) (115). En general se requieren al menos 10 pacientes para la prueba piloto (115). Sin embargo, en enfermedades con muy baja prevalencia la prueba piloto puede ser complicada.

La dificultad en la recolección de información es un factor que determina el éxito de un registro, con importantes implicaciones en la aceptación y participación en este (115). Además, conocer el tiempo necesario para llevar a cabo la recopilación de información permitirá una mejor comunicación con los sitios de aplicación y explicar el compromiso requerido para participar en el estudio (115).

Un aspecto fundamental de las pruebas piloto es la evaluación de la exactitud e integridad de las preguntas (115). Las lagunas en la claridad de las preguntas pueden dar como resultado datos faltantes o mal clasificados, lo que a su vez puede causar sesgos y dar lugar a conclusiones inexactas (115).

### **vii. Uso de los resultados proporcionados por el paciente en los registros**

Según la agencia de administración de drogas y alimentos (FDA) de EUA, un resultado proporcionado por el paciente (PRO) se define como la información que proviene directamente del paciente, sin modificación o interpretación por el personal de salud (122).

#### **a. El papel de los PRO en los registros**

Cada vez se reconoce más la importancia de los PRO y su papel como complemento de los datos clínicos y administrativos tradicionales. Recientemente,

la FDA identificó a los PRO como el estándar regulatorio para puntos subjetivos (como los síntomas) y en la aprobación y etiquetado de medicamentos (123).

#### **b. Método de captura de información**

La elección del método de captura de PRO depende en gran medida del diseño, tamaño y el propósito del registro (115). Ambas plataformas, en papel y electrónicas, ofrecen ventajas y desventajas e, idealmente, ambas deben estar disponibles.

Cuando el registro va a ser grande, las inversiones iniciales en enfoques electrónicos obtendrán importantes beneficios en eficiencia, costo y calidad de los datos (115).

#### **c. ¿Cómo medir y evaluar PRO?**

En general, el proceso de desarrollo de instrumentos para medir los PRO requiere mucho tiempo y recursos y es mejor utilizar las medidas existentes siempre que sea posible (124). Pocas veces un instrumento existente se adapta perfectamente a las necesidades de un nuevo estudio, por lo que se recomienda evaluar las propiedades psicométricas y no psicométricas del instrumento (115).

#### **viii. Fuentes de datos para registros**

Las fuentes de datos se clasifican como primarias o secundarias según la relación de los datos con el propósito del registro. Las primarias fueron creadas e incorporan datos directamente para fines del registro. En general, la recopilación de datos mediante estas fuentes aumenta la integridad, validez y confiabilidad. Las fuentes secundarias fueron creadas para otros fines, pero pueden aportar información útil al registro. Estas deben usarse con reserva, debido a que pueden producir mayor probabilidad de sesgos (115).

## **ix. Consideraciones legales y éticas para los registros**

### **a. Principios éticos, propiedad de los datos y privacidad**

La información en salud es considerada como privada y, por lo tanto, debe mantenerse la confidencialidad. Esta puede incluir información sobre los miembros de la familia, por lo que también puede tener un impacto en la privacidad de terceros (125).

#### **1. Preocupaciones éticas relacionadas con los registros de información de salud**

El Informe Belmont identifica tres principios ética fundamentales de la investigación científica en seres humanos (126). Estos principios son: la autonomía, la beneficencia y la justicia (126). Juntos, proporcionan una base para el análisis ético de la información emanada de un registro desarrollado con fines científicos (115).

Estos principios son sustancialmente los mismos que los identificados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en sus directrices internacionales para la revisión ética de estudios epidemiológicos (127).

Además de los anteriores, el principio de respeto por las personas respalda la práctica de obtener el consentimiento de las personas para el uso de su información de salud con fines de investigación (115).

### **b. Grupo control**

Un grupo control no siempre es requerido en los registros de pacientes; cuando lo es, este puede extraerse de población general (115).

## **x. Aplicaciones especiales en registros de pacientes**

### **a. Registros de enfermedades poco frecuentes**

En USA se define como enfermedad poco frecuente aquella que afecta a menos de 200,000 individuos a nivel nacional (128), mientras que en Europa se determina que es aquella que afecte a menos de 5 individuos por cada 10,000 (129). Bajo estas premisas, la AF se clasifica entonces como una enfermedad poco frecuente.

Muchos de los conceptos básicos sobre planificación, diseño e implementación de registros son directamente aplicables a los registros de enfermedades poco frecuentes (REPF) (115). Los REPF son críticos para acumular un tamaño de muestra suficiente para la investigación epidemiológica y/o clínica sobre estas enfermedades (115).

### **b. Origen y Objetivos de un REPF**

La creación de un REPF es un gran esfuerzo, por lo que se requiere de varios tipos de actores, dirigidos por varios tipos de razones (tabla 6).

Los objetivos específicos de los REPF se resumen en los siguientes: servir de un nexo entre los pacientes, las familias, la sociedad y el personal médico; conocer la epidemiología, historia natural de la enfermedad y el tratamiento de esta; apoyar a la investigación clínica y básica relacionada con la enfermedad; y evaluar nuevas conductas terapéuticas para la enfermedad (115).

### **a. Características de los REPF**

Mientras que la selección de pacientes puede ser altamente restrictiva en los registros de enfermedades comunes, los REPF, a menudo, tienen criterios más liberales para la inclusión (115).

**Tabla 5. Papel de los actores clave en los REPF**

<b>Actor clave</b>	<b>Papel en el Registro</b>	<b>Motivos de involucro</b>
Pacientes y familiares o cuidadores	Participantes	Incrementar su conocimiento acerca de la enfermedad y probar nuevas terapias
Grupos de apoyo para los pacientes	Patrocinadores	Incrementar su conocimiento acerca de la enfermedad, aumentar el acceso a la atención y apoyar la investigación
Investigadores	Creación, análisis y manejo	Incrementar su conocimiento acerca de la evolución de la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento
Academia	Investigadores y supervisores	Mejorar el entendimiento de la enfermedad y crear una fuente de información sobre esta
Industria Bio-farmacéutica	Patrocinadores y desarrolladores	Entender la historia natural de la enfermedad y coordinar la comercialización de agentes potencialmente terapéuticos
Gobierno y agencias reguladoras	Patrocinadores y supervisores	Incrementar el conocimiento de la enfermedad, monitorear la seguridad de los productos aprobados, y evaluar los costos beneficios de las intervenciones

Referencia: (115).

Muchas enfermedades poco frecuentes son crónicas, lo que significa que los registros pueden desear rastrear a los pacientes durante varios años o incluso hasta la muerte (115). La recopilación de datos de seguimiento a largo plazo en los REPF plantea algunos problemas que solventar: qué tipo de proveedores de nuevos casos deben participar (especialista versus médico general) o cómo fomentar la retención y minimizar los pacientes perdidos durante el seguimiento (115).

## **2. Registro de pacientes con AF**

La estandarización de la recolección de datos de los pacientes con AF y un sistema de seguimiento de ellos, son esenciales para el entendimiento de la enfermedad y sus potenciales blancos terapéuticos, así como la prevención de la exposición a factores de riesgo.

Un registro de pacientes con AF procura coleccionar datos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos, citogenéticos y moleculares de los pacientes y convertirse en una herramienta importante para la comunidad científica, los pacientes y sus familias para el mejor entendimiento de la enfermedad (5). Otra utilidad es la creación de redes de colaboración, tanto a nivel de los pacientes y sus familias como a nivel científico (5). Así como poseer programas para el diagnóstico oportuno y vigilancia, enfocados a abatir costos y morbilidad (130).

Actualmente existen varios registros de pacientes con AF, en la tabla 7 se mencionan algunos.

## **3. La anemia de Fanconi en el mundo y en México**

La prevalencia de la AF está estimada en 1-5 por cada millón de personas (131), con una frecuencia de portadores de 1:181 en población general de EUA (132) y de

hasta 1:77 en algunos grupos (por ejemplo los judíos askenazí) (133). Otros datos epidemiológicos de la AF se presentan en la tabla 8.

En México se desconoce tanto la prevalencia como la frecuencia de portadores, pero si consideramos que la AF es un padecimiento panendémico, que la población mexicana es de alrededor de 120 millones de habitantes (134) y asumimos que la prevalencia es de 1-5 por cada millón de personas, se puede estimar que debe haber entre 120 y 600 pacientes en México. En el laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se diagnostican cerca de 10 casos nuevos de AF por año (135). Este laboratorio se considera como el centro de referencia nacional de pacientes con AF y a la fecha se han diagnosticado 140 casos, en un periodo de, aproximadamente, 26 años (19, 20).

En un trabajo realizado en el INP, se describieron las alteraciones clínicas y hematológicas de 25 pacientes con AF y se clasificó la gravedad de la expresión clínica y la anemia (20). El mismo grupo analizó la frecuencia en el diagnóstico de AF entre pacientes con sospecha de la enfermedad, encontrando porcentajes de diagnóstico y características clínicas semejantes a lo detallado en la literatura (19). Recientemente en el mismo laboratorio, se ha establecido una base de datos con las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes AF, la cual está siendo analizada (datos aún no publicados).

**Tabla 6. Epidemiología de la AF en diversas poblaciones**

<b>Estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Frecuencia de heterocigotos</b>	<b>Gen y variante patogénica</b>
Rosenberg 2011 (132)	EUA, población general		550-975	1:181	
Rosenberg 2011 (132)	Israel, población general		40-135	1:93	
Morgan 2005 (25)	Sudáfrica, población negra	1:40,000		1:100	<i>FANCG</i> , c.637_643delTACCGCC
Callén 2005 (136)	España, población general		3.05:1,000,000	1:64-1:70	<i>FANCA</i> , c.295C>T
Callén 2005 (136)	Gitanos españoles		31:500,000-600,000	1:64-1:70	<i>FANCA</i> , c.295C>T
Kutler 2004 (137)	Judíos Askenazí			>1:100	<i>FANCC</i> , c.711+4A>T
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (131)	En diversas poblaciones	1-5:1,000,000		1:200-300	

**Tabla 7. Registros de pacientes con AF**

<b>Continente y país</b>	<b>Registro</b>	<b>Recurso y/o referencia</b>
América, Estados Unidos de América	IBMFS, NIH	<a href="https://marrowfailure.cancer.gov/">https://marrowfailure.cancer.gov/</a>
América, Estados Unidos de América	IFAR	<a href="http://www2.rockefeller.edu/fanconi/">http://www2.rockefeller.edu/fanconi/</a> (71)
África, Túnez	TFAR	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480464">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480464</a> (38)
Europa, Italia	RIAF	(5, 138)
Asia, Israel	IIBMFR	(139)
Europa, Alemania	GFAR	(79)
IBMFS: síndromes de falla medular hereditarios; NIH: institutos nacionales de salud; IFAR: registro internacional de anemia de Fanconi; TFAR: registro de anemia de Fanconi de Túnez; RIAF: registro italiano de anemia de Fanconi; IIBMFR: Registro Israelí de falla medular hereditaria; GFAR: registro alemán de anemia de Fanconi.		

## **II. Planteamiento del problema**

En el mundo, el estudio clínico y básico de la AF se ha visto favorecido por la existencia de registros de pacientes con esta enfermedad (tabla 7). A pesar de la baja frecuencia de la AF, dichos registros han mejorado el entendimiento de la enfermedad, impactando en el diagnóstico y manejo, así como en el desarrollo de líneas de investigación para entender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad, con el propósito de proponer tratamientos específicos.

En nuestro país, y de hecho en Latinoamérica, no existe un registro de pacientes con AF, lo que limita el diagnóstico, la atención y la investigación de esta enfermedad.

### **III. Justificación**

#### **1. Práctica**

La AF supone un problema de salud, pues, aunque poco frecuente, es una patología con morbilidad y mortalidad elevadas; más del 90% de los pacientes presentan manifestaciones malformativas o desarrollan alteraciones hemato-oncológicas, lo que requiere de atención y monitorización altamente especializada y costosa (como por ejemplo TCPH).

El análisis de la AF puede también permitir el abordaje de pacientes con diagnósticos diferenciales, los cuales comparten morbilidad, mortalidad, manejo y seguimiento.

Como parte de los objetivos del registro se pretende integrar el genotipo de los pacientes, lo que, conjuntamente con el beneficio del paciente, impacta en el resto de la familia, mediante la administración de un completo y correcto asesoramiento genético; ya que, dependiendo del gen mutado, algunos miembros de ellas (heterocigotos) pueden tener riesgo más elevado de desarrollar cáncer (107, 140-144) o el patrón de herencia puede modificar el riesgo de recurrencia.

Por otro lado, la difusión del conocimiento sobre la AF puede ayudar a aumentar el número de pacientes diagnosticados, sobre todo en poblaciones en las que el índice de sospecha es bajo, tal es el caso de pacientes con presentación más leves, a edades más tardías o cuadros clínicos poco frecuentes (145).

## **2. Teórica**

El estudio de la AF puede tener un impacto profundo en diversos aspectos académicos.

Por un lado, en la investigación de los mecanismos del envejecimiento y senescencia celular, el daño y reparación del DNA, las anomalías congénitas del desarrollo, las alteraciones hemato-oncológicas, el diseño de fármacos anticancerígenos y la resistencia a la quimioterapia; lo cual puede sentar las bases para el desarrollo de tratamientos específicos.

Por otro lado, el presente proyecto puede sentar las bases para el desarrollo de protocolos de investigación en ciencias médico-biológicas y puede albergar a tesis de licenciatura, prestadores de servicio social y estudiantes de maestría y doctorado.

Un registro nacional también implicaría la generación de conocimiento que podría permitir a México ingresar a programas internacionales de intercambio de información y, con esto, acceder a procesos y productos de investigación de alta calidad.

Al ser un centro nacional de referencia para el diagnóstico de pacientes con AF, el laboratorio de citogenética del INP puede captar a la mayoría los pacientes con diagnóstico positivo y analizar sistemáticamente sus características, lo que permitirá contribuir con la descripción clínica, paraclínica, citogenética y molecular de los pacientes mexicanos con AF, la comparación con otras cohortes, la búsqueda de asociaciones genotipo-fenotipo, la investigación en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y la coordinación de la atención prestada a los pacientes.

Todo lo anterior implica además un trabajo multidisciplinario: investigadores básicos para el diagnóstico celular y molecular de la AF; hematólogos y oncólogos para el tratamiento específico de las complicaciones; pediatras y genetistas para el diagnóstico clínico (con un mayor índice de sospecha); otras especialidades para el manejo de las alteraciones correspondientes; y epidemiólogos para analizar las características de la población mexicana, en la búsqueda de correlaciones útiles para el pronóstico, diagnóstico y tratamiento. Todos ellos formando redes de colaboración.

El desarrollo del registro de pacientes mexicanos con AF se ha visto favorecido con la posibilidad de colaboración con uno de los principales centros de registros de pacientes con AF, que es el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EUA, y la Fundación para la Investigación en Anemia de Fanconi (FARF); ambos interesados en la investigación y el apoyo a la creación de recursos compartidos, bases de datos y tecnologías para la comunidad internacional de investigación de la AF. Este proyecto representa una oportunidad sumamente importante para México, ya que podría ser un modelo aplicado en otros países y otras enfermedades.

Por todo lo anterior, es evidente que la investigación epidemiológica, clínica y básica de AF en México se beneficiaría considerablemente del establecimiento del registro de la enfermedad.

#### **IV. Objetivos**

##### **1. General**

Desarrollar el conocimiento teórico y práctico para implementar el registro mexicano de pacientes con AF.

## **2. Particulares**

- i. Analizar la literatura publicada sobre AF para realizar una revisión de la literatura, proponer asociaciones genotipo-fenotipo y establecer la información médica que ha de recopilarse mediante el registro.
- ii. Establecer los objetivos y métodos para el registro de los pacientes mexicanos con AF.
- iii. Desarrollar la herramienta de primera vez para recolectar datos (sociodemográficos, clínicos y paraclínicos) de los pacientes con AF.
- iv. Evaluar la validez de apariencia y de contenido de la herramienta de recolección mediante la opinión de expertos.

## **V. Aspectos éticos**

La presente investigación está apegada al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Con relación al artículo 17 del mismo, se considera como una investigación sin riesgo y de acuerdo con el artículo 23 y 37 no es necesaria la firma de un consentimiento/asentimiento informado (146).

## **VI. Métodos**

### **1. Revisión de la literatura en AF**

Realizamos una búsqueda en PubMed de las publicaciones limitadas a seres humanos de octubre de 1982 a septiembre de 2017, usando los términos “Fanconi” y “anemia”. Comenzamos en 1982 porque en este año fue publicado el primer caso de un paciente que fue posible asociar con un gen en específico (102, 147). Identificamos todos los casos en los que el gen o el grupo de

complementación para la AF fue mencionado. Posteriormente, seleccionamos aquellos casos con información clínica disponible acerca de la presencia o ausencia de anomalías congénitas y del desarrollo. Y finalmente, buscamos asociaciones genotipo-fenotipo entre 3 tipos de exposiciones (variantes independientes) y varias variantes de desenlace (dependientes) (tabla 8). Las exposiciones consideradas fueron: el gen, la locación en la vía FA/BRCA DNA (río arriba, ID o río abajo) y el tipo de variante patogénica. Mientras que los desenlaces fueron: la presencia o ausencia de al menos una anomalía del desarrollo (de cualquier tipo), la presencia o ausencia de cada tipo específico de anomalía, la presencia o ausencia de  $\geq 3$  de las 8 anomalías VACTERL-H (6), la presencia o ausencia de  $\geq 4$  de las 6 anomalías de PHENOS (8). Las anomalías analizadas incluyeron aquellas que son parte de VACTERL-H y PHENOS, así como otras enlistadas en la Tabla 9. Para fines de esta tesis la palabra fenotipo será usada para describir el conjunto de alteraciones morfológicas (malformaciones o displasias) de los pacientes con AF.

**Tabla 8. Variables de estudio**

<b>A) Exposición (variables independientes)</b>	<b>B) Desenlace (variables dependientes)</b>
<p>1. <b>Gene</b>            Genes con &lt;10 pacientes fueron agrupados como Otros:  <i>FANCE</i> (2 pacientes), <i>F</i> (7), <i>L</i> (5), <i>M</i> (2), <i>Q</i> (4), <i>R</i> (1), <i>S</i> (1), <i>T</i> (4), <i>U</i> (1), <i>V</i> (1), and <i>W</i> (1).</p>	<p>1. Al menos una anomalía            2. Anomalías congénitas específicas            3. VACTERL-H, <math>\geq 3</math> de las 8 características</p>

<p>2. Localización en la vía de reparación del DNA FA/BRCA</p> <p><b>Río arriba</b> (<i>FANCA, B, C, E, F, G, L, M, and T</i>)</p> <p><b>Complejo ID</b> (<i>D2 and I</i>)</p> <p><b>Río abajo</b> (<i>D1, J, N, O, P, Q, R, S, U, V, and W</i>)</p> <p>3. Tipo de variante patogénica</p> <p><b>Nula</b>: sin producción de proteína (alelo nulo + alelo nulo o alelo nulo para <i>FANCB</i> o <i>R</i>)</p> <p><b>Hipomórfica</b>: con producción de proteína (alelo nulo + alelo hipomórfico, ambos alelos hipomórficos o un alelo hipomórfico para <i>FANCB</i> o <i>R</i>)</p>	<p>Anomalías <b>V</b>ertebrales</p> <p>Anomalías <b>A</b>nales</p> <p>Anomalías estructurales</p> <p><b>C</b>ardiacas</p> <p>Fístula <b>T</b>raqueoesofágica</p> <p>Atresia <b>E</b>sofágica o duodenal</p> <p>Malformaciones <b>R</b>enales</p> <p>Anomalías del eje radial (Upper <b>L</b>imb)</p> <p><b>H</b>idrocefalia</p> <p>4. PHENOS, ≥4 de las 6 características</p> <p>Anomalías <b>P</b>igmentarias en la piel, incluyendo manchas café con leche</p> <p>Microcefalia (small <b>H</b>ead)</p> <p>Microftalmia (small <b>E</b>yes)</p> <p>Anomalías del sistema <b>N</b>ervioso central</p> <p>Anomalías <b>O</b>tológicas, estructurales o funcionales</p> <p>Talla baja (<b>S</b>hort stature)</p>
<p>Las palabras en negritas significan las diferentes categorías</p>	<p>Las letras en negritas significan la letra del acrónimo</p>

**Tabla 9. Otras Anormalidades congénitas no incluidas en VACTERL-H o PHENOS**

<b>Característica</b>	<b>Número de pacientes<sup>a</sup></b>	<b>Característica</b>	<b>Número de pacientes<sup>a</sup></b>
<b>Facial</b>	<b>41</b>	<b>Genitales (masculinos)</b>	<b>43</b>
Facies de anemia de Fanconi	6	Criptorquidia	21
Facies triangular	4	Hipoplasia o agenesia testicular	1
Micrognatia	7	Microfalo	10
Mandíbula afilada	2	Hipospadias	5
Hipoplasia medifacial	2	Hipogenitalismo	1
Parálisis del nervio facial	2	No especificada	10
Microsomía hemifacial	2		
No especificada	18	<b>Genitales (femeninos)</b>	<b>6</b>
		Hipoplasia o agenesia uterina	1
<b>Oculares</b>	<b>20</b>	Útero bicorne	1
Fisuras palpebrales almendradas	2	Disgenesia gonadal	1
Fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba	3	Fístula recto-vaginal	1
Epicanto	6	Atresia vaginal	1
Hipertelorismo	4	No especificada	2
Hipotelorismo	3		
Ptosis	5	<b>Miembros inferiores</b>	<b>30</b>
No especificada	3	Rotación de cadera anómala	1

		Displasia o dislocación de cadera	21
<b>Gastrointestinal</b>	<b>20</b>	Pie equino varo	2
Páncreas anular	1	Sindactilia cutánea	7
Malrotación intestinal	2	Anormalidad en dedos del pie	1
Atresia intestinal	1	Anormalidad en rodilla	2
Posición anal anómala	3		
Ano bifurcado	1		
No especificada	12		
<sup>a</sup> Algunos pacientes tuvieron más de una de las alteraciones incluidas en la categoría			

Los genes que tuvieron menos de 10 pacientes cada uno se agruparon como otros y nos fueron considerados para los análisis específicos.

Con respecto al análisis de las variantes patogénicas, clasificamos todas las variantes como hipomórficas o nulas en aquellos casos con información molecular disponible. Las posiciones de c DNA fueron colectadas en un archivo y posteriormente convertidas a la posición genómica a través de Mutalyzer (<https://mutalyzer.nl>). Las coordinadas genómicas fueron corroboradas mediante inspección visual usando el analizador del genoma de la universidad de California en Santa Cruz (UCSC genome browser, <http://genome.ucsc.edu>). Las variantes fueron descritas usando SnpEff (148) y ANNOVAR (149). Después se clasificó a las variantes de acuerdo a las siguientes reglas: 1) todas las variantes tenían que tener una frecuencia del alelo menor de menos del 1% en la base de datos del

Consortio de Agregación del Genoma (Exome Aggregation Consortium database), si no, esta fue clasificada como un polimorfismo de nucleótido único; 2) las variantes con pérdida de función (sin sentido o delección de  $\geq 4$  nucleótidos) o aquellas en los sitios donador o aceptor del splicing fueron clasificadas como nulas (sin producción proteica). Por otro lado, aquellas de sentido erróneo se clasificaron como hipomórficas (con producción proteica) (150, 151).

Las variantes fueron agrupadas por clasificación. El primer grupo fue considerado genotipo nulo y contuvo a aquellos pacientes con variantes nulas de forma bialélica (homocigotos o heterocigotos compuestos) y hemicigotos (para el caso de *FANCB*). El segundo grupo fueron los pacientes con genotipo hipomórfico, e incluyó aquellos con al menos un alelo con producción de proteína; los pacientes en este grupo podían poseer una variante nula o hipomórfica en el segundo alelo. Finalmente, el tercer grupo se integró por aquellos pacientes sin información acerca de la producción de proteína en ninguno de los alelos, este grupo fue llamado no fue considerado para el análisis mutacional (Fig. 1).

Los análisis estadísticos fueron realizados usando Microsoft Excel Office 365 (Microsoft, Redmond, WA, USA) y STATA 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Utilizamos la prueba exacta de Fisher; los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados como significativos. Para la comparaciones múltiples aplicamos la prueba de Bonferroni.

## **2. Establecimiento de objetivos y métodos para el registro y creación y validación de las herramientas de recolección de datos**

Se realizó una búsqueda en la literatura y basado en las recomendaciones de diferentes fuentes acerca de registros de pacientes, redactamos la metodología

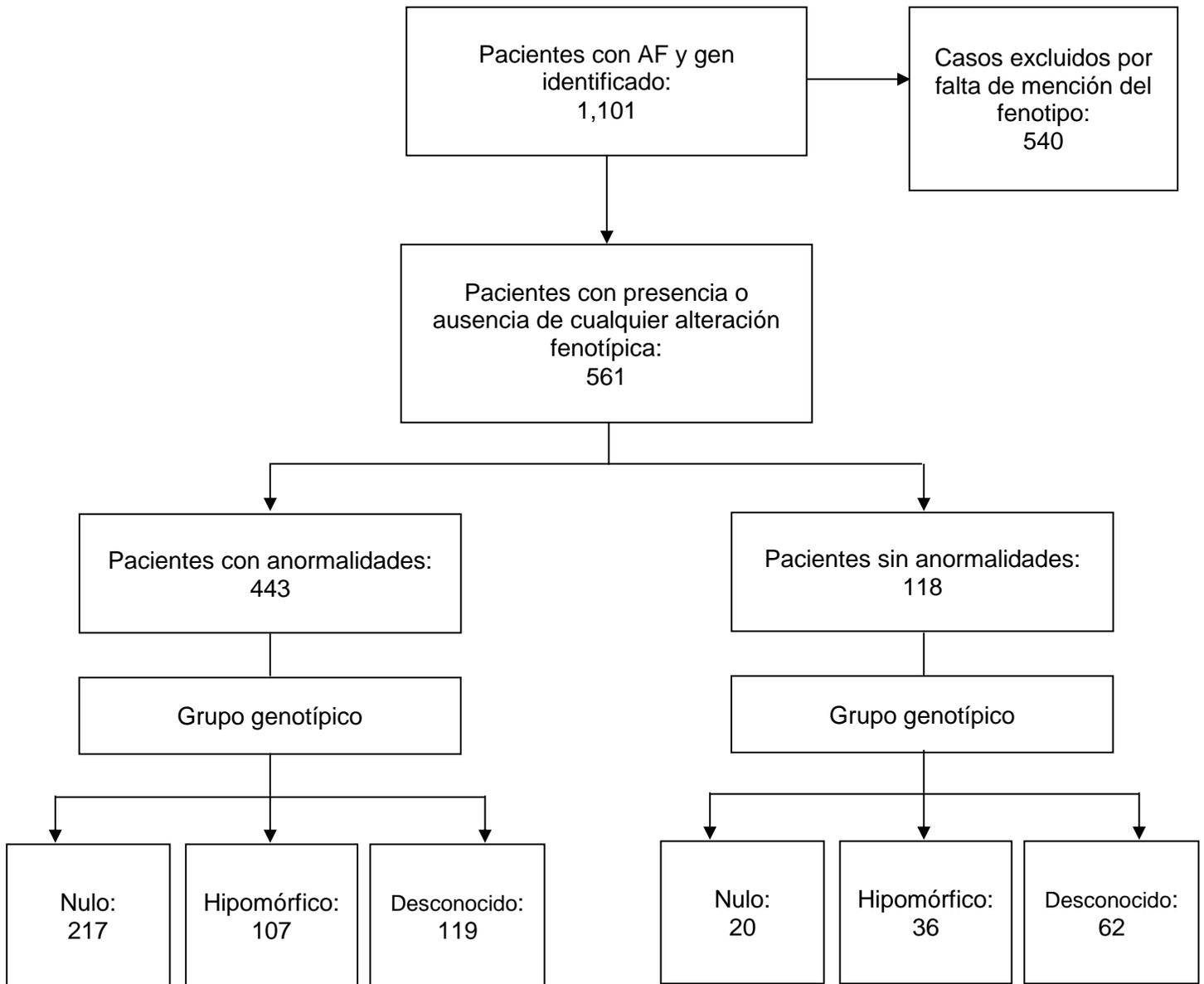
que ha de servir para el inicio del registro nacional de pacientes con anemia de Fanconi en México, así como la herramienta de recolección de datos de primera vez. Con relación a esta última, se realizó la validación externa mediante la evaluación de expertos.

## **VII. Resultados**

### **1. Revisión de la literatura en AF**

Se colectaron 1101 descripciones de pacientes con gen o grupo de complementación identificado de una revisión de 187 artículos de 26 países (Figura 2). Excluimos 540 casos en los cuales los autores no proporcionaron ninguna información acerca del fenotipo malformativo o displásico. En 561 pacientes (51%) se encontraron datos acerca del fenotipo, de los cuales 443 (79%) tuvieron al menos una anomalía y 118 fueron descritos sin anomalías.

En un primer análisis se describieron la proporción de cada gen en los diferentes subgrupos de pacientes. Subsecuente se realizó un análisis en aquellos en los que el fenotipo fue descrito (n=561) para determinar la frecuencia de las anomalías y asociaciones entre la presencia de estas y el gen, el nivel en la vía FA-BRCA y el tipo de variante patogénica. Finalmente, se analizaron las diferencias en la lateralidad de las malformaciones de los órganos pares.



**Figura 2. Diagrama de la metodología de análisis en la búsqueda de asociaciones genotipo-fenotipo en AF de acuerdo con lo descrito en la literatura.**

### **i. Aspectos demográficos**

La edad al momento del diagnóstico fue mencionada en 175 pacientes, la mediana fue de 5 años y un rango de 0-50.8 años para el grupo completo de pacientes, siendo esta diferente en los grupos de análisis. El sexo fue mencionado en 764

casos y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres, en ninguno de los subgrupos de pacientes. El detalle de estas características se resume en la tabla 10.

<b>Tabla 10. Edad al diagnóstico y proporción hombre: mujer (M:F)</b>					
	<b>Total</b>	<b>Pacientes con fenotipo descrito</b>	<b>Pacientes sin fenotipo descrito</b>	<b>Pacientes con anormalidades congénitas</b>	<b>Pacientes sin anormalidades congénitas</b>
<b>Mediana de edad al diagnóstico (años), rango</b>	5.12, 0-50.8 (n=175)	5.7, 0-40 (n=98)	6.4, 0-50.8 (n=77)	4.3, 0.1-40 (n=94)	9, 2-14 (n=4)
<b>M:F</b>	1.06:1 (n=764, p=0.3)	1.17:1 (n=487, p=0.4)	0.92:1 (n=277, p=0.5)	1.16:1 (n=383, p=0.1)	1.2:1 (n=104, p=0.3)

## ii. Distribución de los genes en los diferentes grupos de análisis

La distribución de pacientes con variantes patogénicas en cada gen varió de acuerdo al grupo de análisis. Estos porcentajes se muestran en la Tabla 9.

**Table 11. Distribución de los pacientes de acuerdo con el genotipo y fenotipo**

	Total (%) <sup>a</sup>	Con fenotipo descrito (%) <sup>a</sup>	Sin fenotipo descrito (%) <sup>a</sup>	Valor de <i>p</i> (Fisher's exact)
FA genes	1101	561	540	
<i>FANCA</i>	557 (50.6)	227 (40.5)	<b>330 (61.1)</b>	<0.0001
<i>FANCB</i>	18 (1.6)	<b>16 (2.9)</b>	2 (0.4)	0.001
<i>FANCC</i>	136 (12.4)	43 (7.7)	<b>93 (17.2)</b>	<0.0001
<i>FANCD1/BRCA2</i>	72 (6.5)	<b>68 (12.1)</b>	4 (0.7)	<0.0001
<i>FANCD2</i>	51 (4.6)	<b>42 (7.5)</b>	9 (1.7)	<0.0001
<i>FANCE</i> <sup>b</sup>	10 (0.9)	2 (0.4)	8 (1.5)	0.06
<i>FANCF</i> <sup>b</sup>	9 (0.8)	7 (1.2)	2 (0.4)	0.179
<i>FANCG</i>	158 (14.4)	73 (13)	85 (15.7)	0.439
<i>FANCI</i>	19 (1.7)	<b>17 (3)</b>	2 (0.4)	0.001
<i>FANCI/BRIP1/BACH1</i>	12 (1.1)	<b>12 (2.1)</b>	0	<0.0001
<i>FANCL</i> <sup>b</sup>	7 (0.6)	5 (0.9)	2 (0.4)	0.452
<i>FANCM</i> <sup>b</sup>	2 (0.2)	2 (0.4)	0	0.5
<i>FANCN/PALB2</i>	15 (1.4)	<b>13 (2.3)</b>	2 (0.4)	0.007
<i>FANCO/RAD51C</i>	3 (0.3)	3 (0.5)	0	0.25
<i>FANCP/SLX4</i>	19 (1.7)	<b>18 (3.2)</b>	1 (0.2)	<0.0001
<i>FANCQ/ERCC4/XPF</i> <sup>b</sup>	4 (0.4)	4 (0.7)	0	0.125
<i>FANCR/RAD51</i> <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1
<i>FANCS/BRCA1</i> <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1
<i>FANCT/UBE2T</i> <sup>b</sup>	4 (0.4)	4 (0.7)	0	0.125
<i>FANCU/XRCC2</i> <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1
<i>FANCV/MAD2L2/REV7</i> <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1
<i>FANCW/RFWD3</i> <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1

<sup>a</sup>El denominador del porcentaje es el número total de pacientes de cada columna

<sup>b</sup>Los genes con menos de 10 pacientes en cada uno, se agruparon como "Otros"

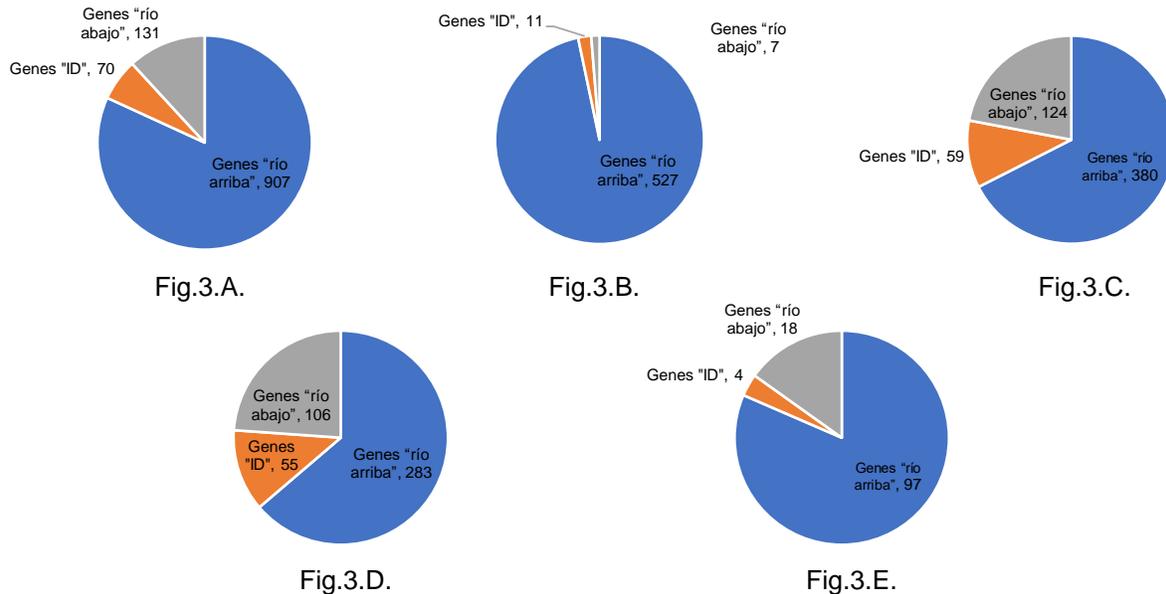
Los números en negritas indican la proporción de pacientes con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

### **iii. Distribución de los niveles de la vía FA-BRCA en los diferentes grupos de análisis**

Se analizó la proporción de pacientes en los tres niveles de la vía FA-BRCA. Estos porcentajes variaron de acuerdo al grupo. Considerando todos los pacientes: 82% pertenecieron a los genes río arriba, 6% al complejo ID y 12% a los genes río abajo (figura 3.A); en aquellos sin fenotipo descrito: 97% pertenecieron a los genes río arriba, 2% al complejo ID y 1% a los genes río abajo (figura 3.B); en aquellos con fenotipo descrito: 67% pertenecieron a los genes río arriba, 10% al complejo ID y 22% a los genes río abajo (figura 3.C); entre aquellos que presentaron anomalías: 64% correspondieron a los genes río arriba, 12% al complejo ID y 24% a los genes río abajo (figura 3.D); y en el grupo de pacientes sin anomalías: 82% pertenecieron a los genes río arriba, 3% al complejo ID y 15% a los genes río abajo (figura 3.E).

### **iv. Tipo de anomalías**

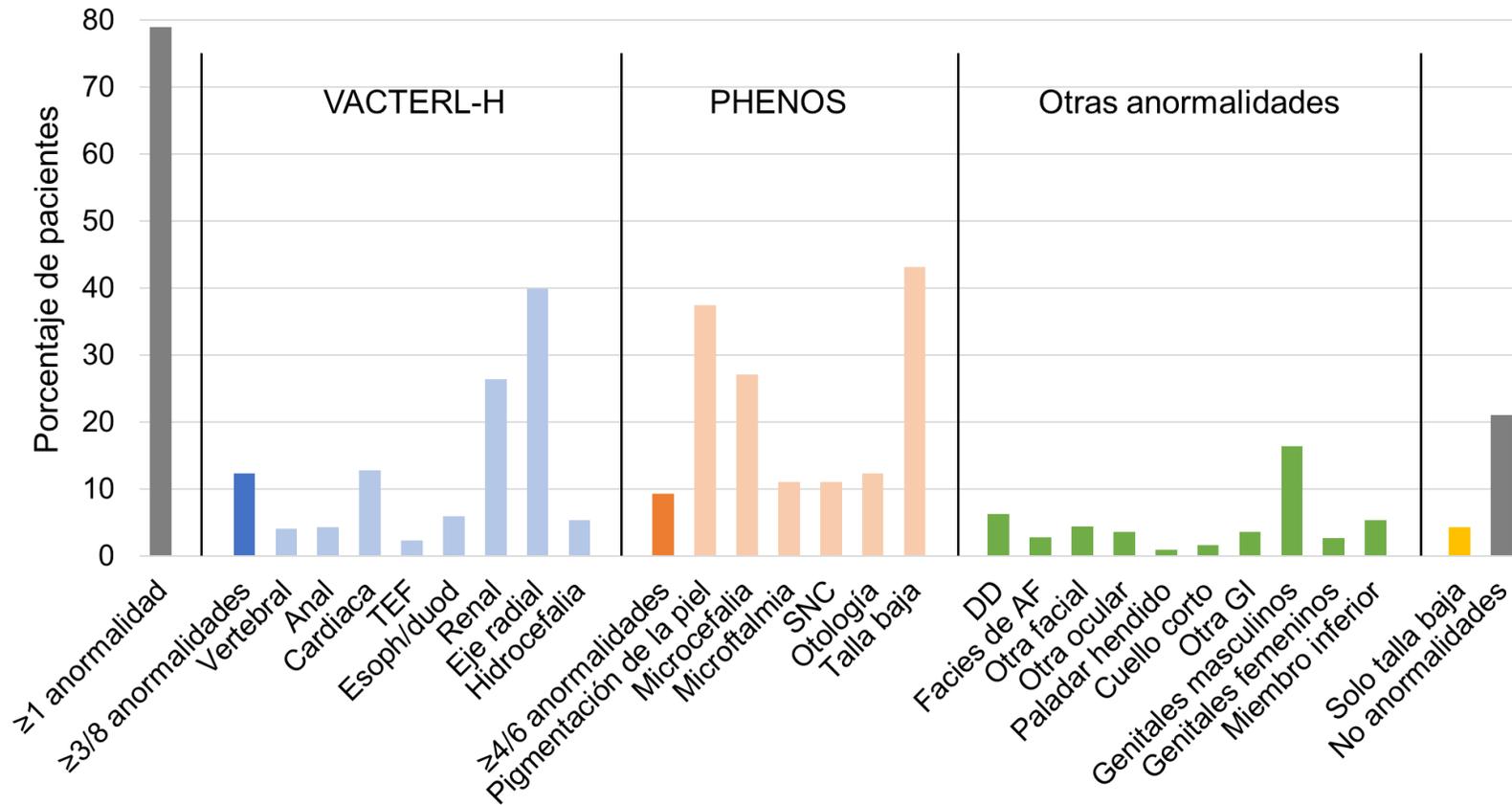
El 79% de los pacientes con fenotipo mencionado presentaron al menos una anomalía del desarrollo. El tipo y frecuencia de las anomalías son mostradas en la figura 4. El 12% de los pacientes cumplieron criterios para la asociación VACTERL-H ( $\geq 3/8$  anomalías), la presencia de  $\geq 4/6$  anomalías de PHENOS fue observada en el 9% de los pacientes y el 4% tuvieron ambos. Las anomalías más frecuentes fueron talla baja (43%), alteraciones del eje radial (40%), cambios pigmentarios de la piel, incluidas manchas café con leche, (37%), malformaciones renales (27%) y microcefalia (27%). El resto de las anomalías se vieron en  $<20\%$  de los pacientes. Cuatro por ciento de los pacientes tuvieron como única anomalía la talla baja.



**Figura 3. Distribución de los pacientes de acuerdo con la vía FA/BRCA.** A) Grupo total de pacientes (n=1101). B) Pacientes en los que el fenotipo no fue descrito (n=561). C) Pacientes en los que el fenotipo fue descrito (n=540). D) Pacientes con anormalidades (n=443). E) Pacientes sin anormalidades (n=118).

#### v. Tipo de variantes en los genes AF

La asignación del tipo de genotipo (nulo o hipomórfico) pudo hacerse en 380 de los 561 pacientes con fenotipo descrito (68%) (Figura 2). Doscientos treinta y seis pacientes (62%) tuvieron variantes bialélicas o hemicigotas nulas. La distribución del tipo de genotipo varió entre los genes analizados. Los genotipos nulo e hipomórfica fueron igualmente distribuidos en pacientes con variantes patogénicas en *FANCA*, *D1*, *D2*, *I* y *P*. El genotipo nulo más frecuente en pacientes con variantes en *FANCB*, *G*, *J* y *N* ( $p \leq 0.03$ ), mientras que el 80% de los pacientes con variantes patogénicas en *FANCC* tuvieron un genotipo hipomórfico ( $p=0.004$ ).



**Figura 4. Tipo de anomalidades.** TEF, fístula traqueoesofágica; Esoph/duod, atresia esofágica y/o duodenal; SNC, malformación del sistema nervioso central; DD, discapacidad intelectual o del desarrollo; AF, anemia de Fanconi; GI, gastrointestinal. El eje radial incluye anomalidades en pulgar +/- radio. Las malformaciones en el apartado de SNC no incluye hidrocefalia. Otología incluye malformaciones o hipoacusia funcional. "Otras anomalidades" incluyen aquellas que no son parte de VACTERL-H o PHENOS.

**vi. Presencia o ausencia de al menos una anomalía fenotípica de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patogénica**

Gen: La mayoría de los pacientes en todos genes tuvieron al menos una anomalía fenotípica. (Fig. 5A). *FANCB*, *D1*, *D2*, *J* y *N* estuvieron asociados con anomalías en cerca del 90% de los pacientes (Fig. 5A). Una alta proporción de pacientes con variantes patogénicas en *FANCD2* tuvieron al menos una anomalía, al ser comparados con los otros genes ( $p=0.01$ ), en contraste con una baja proporción de pacientes con variantes en *FANCA* ( $p=0.01$ ) (Fig. 5A).

Gen y tipo de variante patogénica: una alta proporción de pacientes con genotipo nulo tuvieron al menos una anomalía comparados con aquellos con genotipo hipomórfico ( $p<0.0001$ ) (Fig. 5B). Más de 75% de los pacientes con genotipo nulo en cada uno de los genes tuvieron al menos una anomalía, excepto por *FANCC* (2 de 5 pacientes; 40%); y más del 65% de los pacientes con genotipo hipomórfico tuvieron al menos una anomalía, excepto por *FANCB* (0 de 1 paciente; 0%) y *FANCP* (3 de 9 pacientes; 33%) (Fig. 5B). Una mayor proporción de pacientes con genotipo nulo comparados con aquellos con genotipo hipomórfico en *FANCA* y *B* tuvieron al menos una anomalía fenotípica ( $p<0.0001$ ,  $p=0.0001$  respectivamente); mientras que para *FANCC* una mayor proporción de pacientes con genotipo hipomórfico comparados con aquellos con genotipo nulo tuvieron alguna anomalía ( $p=0.01$ ) (Fig. 5B).

Vía FA/BRCA: la presencia de al menos una anomalía fue más frecuente en pacientes con variantes patogénicas en el complejo ID (93%), seguido de aquellos pertenecientes a los genes río abajo (85%) y después los genes río arriba (75%)

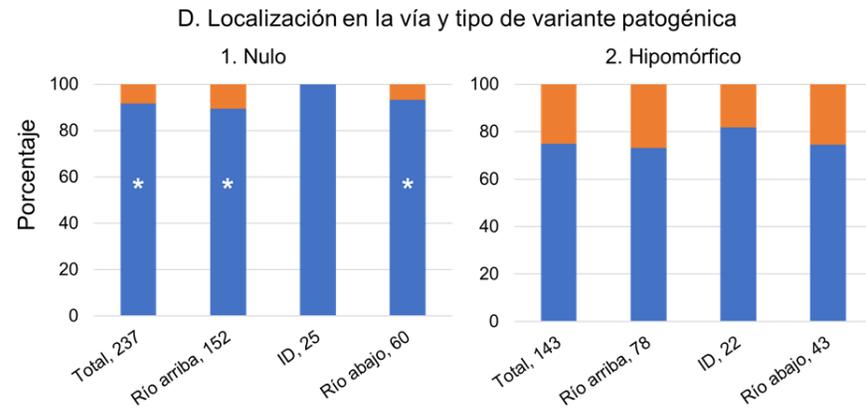
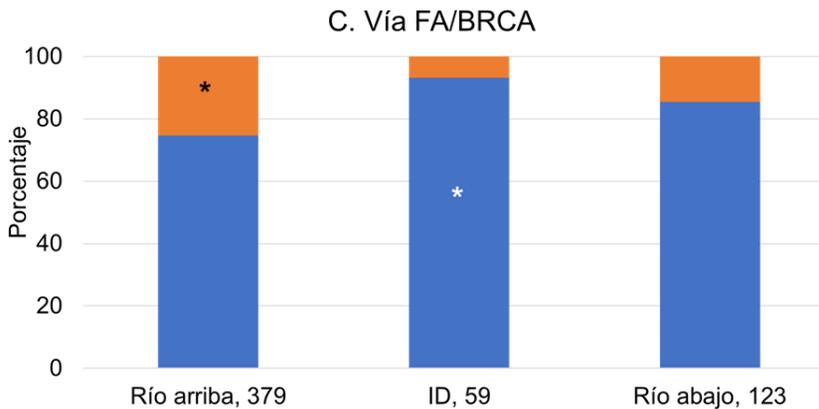
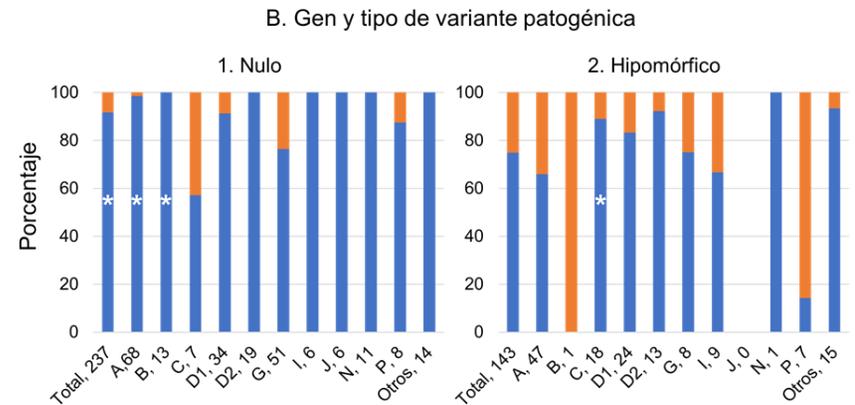
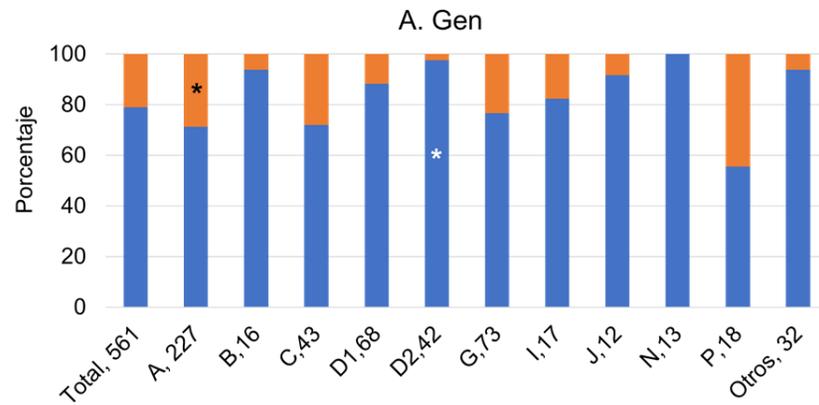
(Fig. 5C). Una menor proporción de pacientes con variantes patogénicas en genes río arriba tuvieron al menos una anomalía comparados con el complejo ID y los genes río abajo ( $p < 0.001$ ), mientras que una mayor proporción de aquellos con variantes patogénicas en el complejo ID tuvieron alguna anomalía ( $p = 0.01$ ) (Fig. 5C).

Vía y tipo de variante: Ochenta y nueve, 100 y 93% de los pacientes con genotipo nulo en los genes río arriba, complejo ID y río abajo, respectivamente, tuvieron al menos una anomalía, comparados con 73, 81 y 74% de aquellos con genotipo hipomórfico (Fig. 5D). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para los genes río arriba ( $p = 0.003$ ) y río abajo ( $p = 0.02$ ).

#### **vii. VACTERL-H y PHENOS de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patogénica**

Evaluamos la distribución de pacientes con VACTERL-H ( $\geq 3/8$  anomalías), PHENOS ( $\geq 4/6$  anomalías), ambos (VACTERL-H más PHENOS) o ninguno en el total de los 561 pacientes con fenotipo descrito, en cada gen de forma individual, de acuerdo a la posición en la vía FA/BRCA y con relación al tipo de variante patogénica.

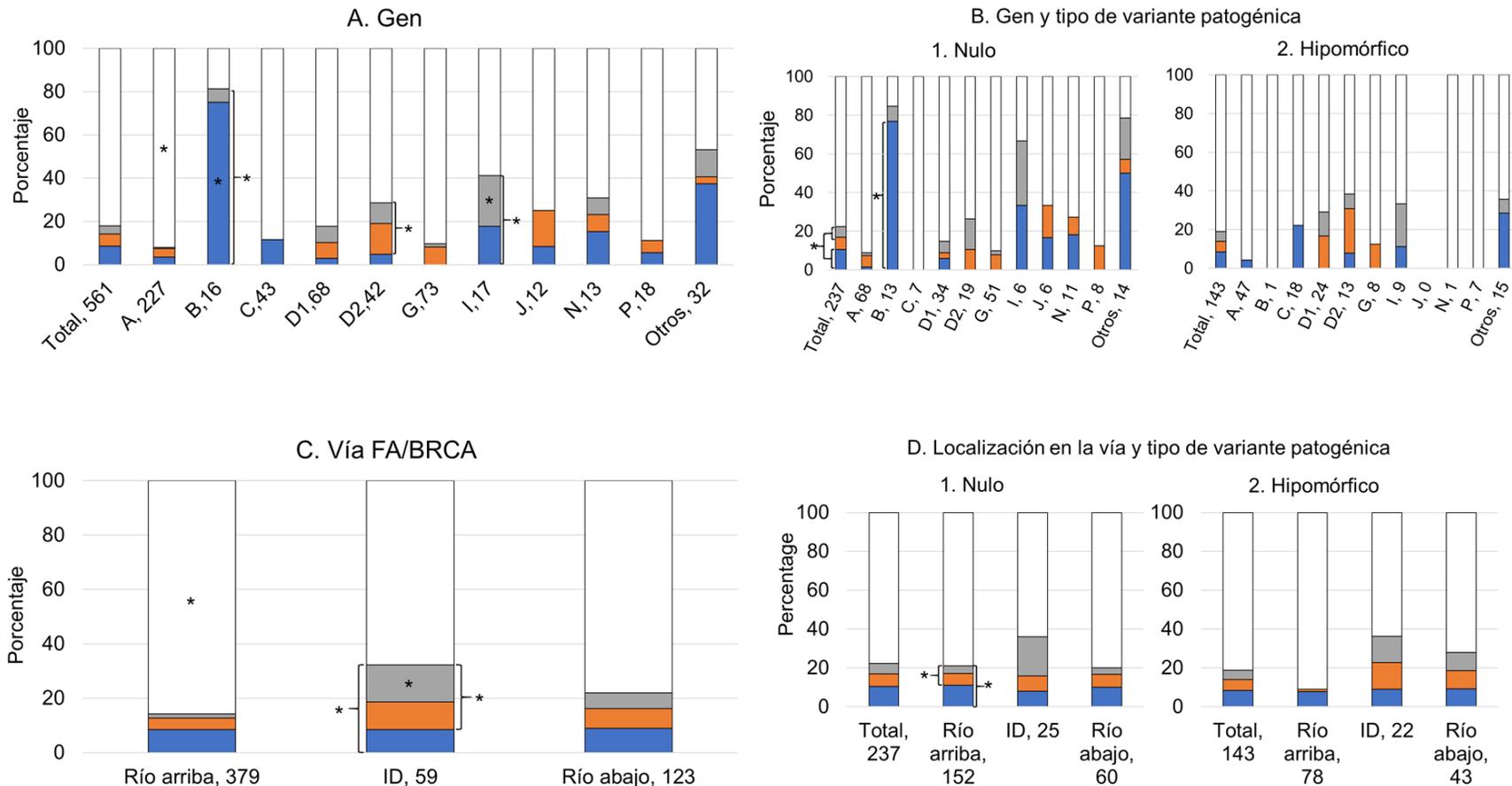
Dentro de 561 pacientes con fenotipo descrito 9% tuvieron solo VACTERL-H (sin PHENOS), 5% solo PHENOS (sin VACTERL-H), 4% ambos (VACTERL-H más PHENOS), mientras que el 82% no cumplió criterios para ninguno (Fig. 6A). El 30% de los 69 pacientes que cumplieron criterios para VACTERL-H también tuvieron PHENOS, mientras que solo el 6% de los 492 pacientes que con  $< 3$  VACTERL-H tuvieron PHENOS ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 5. Presencia o ausencia de al menos una anomalía.** Azul: con anomalías; anaranjado: sin anomalías. A and B) Eje horizontal: gen y número de pacientes; eje vertical: porcentaje de casos en cada gen. C and D) Eje horizontal: localización en la vía FA/BRCA, número de pacientes; eje vertical: porcentaje de casos en cada nivel de la vía. \* $p < 0.05$ .

Gen: una mayor proporción de pacientes con *FANCB* (81%) y *I* (41%) tuvieron VACTERL-H (independientemente de la presencia de PHENOS) ( $p < 0.001$  y  $p = 0.02$ , respectivamente), mientras que una menor proporción de pacientes con variantes patogénicas en *FANCA* y *G* tuvieron cumplieron criterios para esta asociación ( $p < 0.001$  y  $p = 0.01$ , respectivamente) (Fig. 6A). Una mayor proporción de pacientes con *FANCD2* (24%) y *I* (24%) tuvieron PHENOS (independientemente de la presencia de VACTERL-H) ( $p = 0.01$  para *FANCD2*), mientras que este fenotipo fue raro en aquellos con *FANCA* y *C* ( $p = 0.01$  and  $p = 0.02$ , respectivamente); *FANCC* fue el único gen que no presentó ningún paciente con fenotipo PHENOS (Fig. 6A). Una mayor proporción de pacientes con *FANCB* tuvieron solo VACTERL-H (sin PHENOS) ( $p < 0.001$ ), mientras que esto fue menos común en *FANCA* y *G* ( $p = 0.003$  y  $p = 0.01$ , respectivamente) (Fig. 6A). La presencia de solo PHENOS (sin VACTERL-H) no estuvo asociada con ningún gen. La proporción de pacientes con la combinación de VACTERL-H más PHENOS fue más frecuente en *FANCI* ( $p = 0.03$ ), mientras que esta fue menos frecuente en *FANCA* ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 6A).

Gen y tipo de variante patogénica: en general, VACTERL-H (independientemente de PHENOS) fue más frecuente en pacientes con genotipo nulo que en aquellos con genotipo hipomórfico ( $p = 0.01$ ) (Fig. 6B). Considerando los genes de forma individual, VACTERL-H (independientemente de PHENOS), así como al menos uno de los dos fenotipos (VACTERL-H o PHENOS) fueron más frecuentes en pacientes con genotipo nulo para *FANCB* ( $p < 0.05$ ) y *I* comparados con aquellos con variantes patogénicas en los mismos genes, pero con genotipo hipomórfico (Fig. 6B).



**Figura 6. Presencia o ausencia de VACTERL-H y/o PHENOS.** Azul: solo VACTERL-H; anaranjado: solo PHENOS; gris: VACTERL-H más PHENOS; blanco: ninguno. A and B) Eje horizontal: gen y número de pacientes; eje vertical: porcentaje de casos en cada gen. C and D) Eje horizontal: localización en la vía FA/BRCA, número de pacientes; eje vertical: porcentaje de casos en cada nivel de la vía. \* $p < 0.05$ .

Vía FA/BRCA: VACTERL-H y/o PHENOS fueron menos frecuentes en pacientes con variantes patogénicas en los genes río arriba ( $p < 0.0001$ ). Una mayor proporción de pacientes con variantes patogénicas en el complejo ID tuvieron PHENOS (independientemente de VACTERL-H) ( $p = 0.001$ ), la combinación de VACTERL-H más PHENOS ( $p = 0.003$ ) o al menos alguno de los dos ( $p = 0.01$ ) comparados con aquellos pacientes con variantes patogénicas en los genes río arriba o río abajo (Fig. 6C).

Vía FA/BRCA y tipo de variante: Una mayor proporción de pacientes con genotipo nulo en los genes río arriba tuvieron PHENOS (independientemente de VACTERL-H), así como al menos uno de los dos fenotipos (VACTERL-H o PHENOS) que aquellos con genotipo hipomórfico ( $p < 0.02$ ); esta asociación no fue identificada en el complejo ID o los genes río abajo (Fig. 6D).

#### **viii. Presencia o ausencia de anomalías de forma individual de acuerdo al gen, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patogénica**

Mediante un análisis de comparaciones múltiples identificamos que algunas anomalías congénitas específicas estaban asociadas a algunos genes, localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patogénica.

Gen: con relación a los genes, pacientes con variantes patogénicas en *FANCA*, *C*, *G* y *P* no mostraron ninguna asociación específica, mientras que *FANCB* y *D2* tuvieron el mayor número de estas asociaciones (varias anomalías estuvieron asociadas con estos genes) (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación de anomalías específicas con el gen, la vía FA/BRCA y el tipo de variante															
	Gen										Vía FA/BRCA			Variante	
	A	B	C	D1	D2	G	I	J	N	P	Río arriba	ID	Río abajo	Nulo	Hipomórfico
Al menos una anomalía fenotípica					✓							✓		✓	
VACTERL-H	Vertebral	✓													
	Anal	✓							✓				✓		
	Cardiac	✓					✓					✓			
	Tracheo-esophageal fistula	✓													
	Esophageal/duodenal atresia	✓													
	Renal	✓						✓						✓	
	upper Limb	✓				✓						✓			
	Hydrocephalus	✓													
PHENOS	Pigmented skin			✓	✓								✓		
	small Head			✓	✓			✓				✓	✓	✓	
	small Eyes				✓							✓			
	Neurologic structure											✓			
	Otology		✓		✓							✓			
	Short stature												✓	✓	
Otros	Discapacidad del desarrollo				✓							✓			
	Cualquier anomalía facial			✓								✓			
	Miembros inferiores				✓							✓			
VACTERL-H <sup>a</sup>		✓					✓							✓	
Solo VACTERL-H		✓													
PHENOS <sup>b</sup>					✓							✓			
VACTERL-H más PHENOS							✓					✓			
Al menos uno (VACTERL-H o PHENOS)		✓										✓			
Ninguno (ni VACTERL-H ni PHENOS)	✓										✓				
	*p<0.005										*p<0.02			p<0.05	
✓ Asociaciones positivas entre la anomalía y el gen, la vía FA/BRCA o el tipo de variante. *valores de p corregidos (Bonferroni) <sup>a</sup> VACTERL-H (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal, upper Limb, Hydrocephalus) <sup>b</sup> PHENOS (skin Pigmentation, small Head, small Eyes, Neurologic structure, Otology, Short stature)															

Vía FA/BRCA: pacientes con variantes patogénicas en genes río arriba no tuvieron ninguna asociación específica, mientras que aquellos con variantes patogénicas en el complejo ID tuvieron el mayor número de asociaciones seguidos de los genes río abajo.

Tipo de variante patogénica: pacientes con genotipo nulo mostraron asociación con malformaciones renales, microcefalia, talla baja y la presencia de VACTERL-H (independientemente de PHENOS).

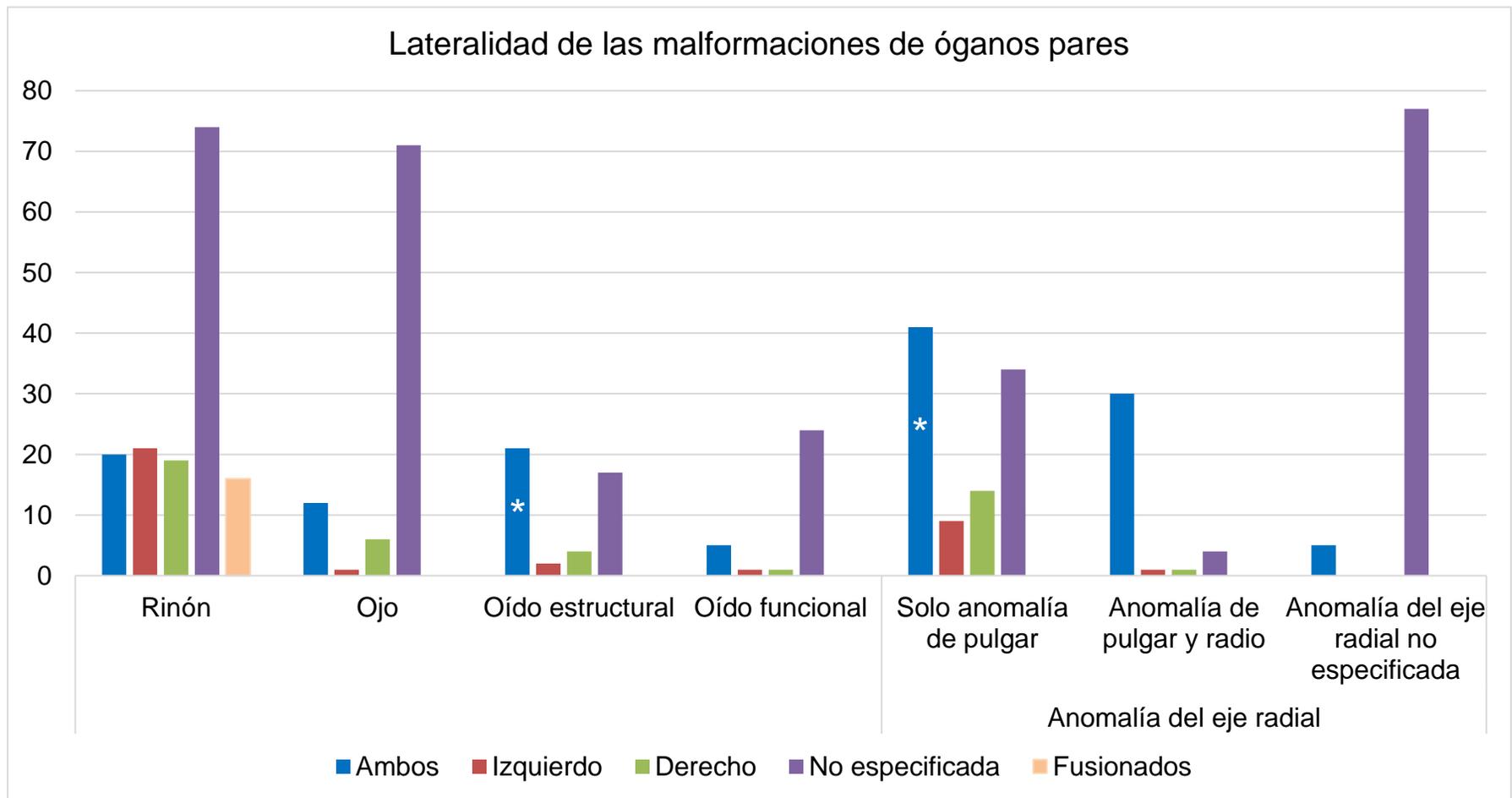
#### **ix. Distribución de la lateralidad de las malformaciones congénitas**

En la figura 9 están representadas las frecuencias de malformaciones que pueden presentar lateralidad. En ninguno de los órganos un lado (derecho o izquierdo) fue más frecuentemente afectado que el otro de forma significativa ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, las anomalías a nivel oído estructural y pulgar se presentaron de forma bilateral más frecuentemente que de manera unilateral ( $p < 0.05$ ).

#### **2. Objetivos del registro mexicano de pacientes con AF**

Una vez analizado el contexto actual de la AF, encontramos que México no posee datos sobre la prevalencia de la AF o frecuencia de portadores de variantes patogénicas de los genes relacionados con esta, y solo un par de publicaciones con relación a las características físicas y citogenéticas de los pacientes (19, 20).

Las características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas, citogénicas y moleculares, así como el tratamiento, complicaciones y pronóstico, han sido estudiados primordialmente en población caucásica.



**Figura 7. Distribución de la lateralidad de las malformaciones congénitas.** \* $p < 0.05$  al comparar la afección bilateral con la unilateral.

Tras analizar las necesidades propias de un registro de pacientes con una enfermedad poco frecuente, proponemos los siguientes puntos como objetivos para el registro mexicano de pacientes con anemia de Fanconi:

- a. Diseñar e instrumentar una plataforma funcional para el registro y análisis de los casos de AF en México.
- b. Difundir el conocimiento de la historia natural de la AF entre los pacientes, organizaciones de pacientes y personal de salud.
- c. Aumentar el índice de sospecha de la AF por parte del personal de salud y con ello el número de pacientes diagnosticados en México.
- d. Generar información científica de adecuada calidad.
- e. Describir el seguimiento y los patrones de atención de la AF en México.
- f. Describir y analizar las características sociodemográficas de los pacientes con AF de México.
- g. Describir y analizar las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con AF de México.
- h. Describir y analizar las características moleculares de los pacientes con AF de México.
- i. Identificar factores asociados y de pronóstico para varios desenlaces como: gravedad, complicaciones, sobrevida-mortalidad y calidad de vida.
- j. Facilitar la creación de redes de colaboración tanto a nivel de los pacientes y sus familias como a nivel científico.

### **3. Identificación de actores clave**

Con el fin de llevar a cabo los objetivos del registro, es importante crear una red de colaboración entre diferentes actores clave (primarios y secundarios). De acuerdo con las características de nuestro país sugerimos considerar a los siguientes como actores clave.

#### **i. Actores clave primarios**

##### **a. INP**

Este es una institución del sistema de salud federal, cuya misión es el desarrollo de modelos de atención a la infancia y adolescencia a través de la investigación básica, clínica y epidemiológica.

##### **b. FARF**

Esta es una organización no gubernamental creada por padres de pacientes con AF, que tiene como misión encontrar un tratamiento efectivo y una cura para la enfermedad, así como brindar apoyo para las familias con la enfermedad alrededor del mundo.

##### **c. Otros centros de diagnóstico y manejo de pacientes con AF en México**

Todos los laboratorios y hospitales (públicos y privados) que realizan el diagnóstico y manejo de pacientes con AF para pacientes mexicanos; esto permitirá una mayor cobertura de la población mexicana.

#### **ii. Actores clave secundarios**

##### **a. Sociedades de pacientes con enfermedades poco frecuentes en México y Latinoamérica**

En México existen diversas organizaciones que apoyan a familias de pacientes con enfermedades poco frecuentes (AMAER <https://www.amaer.org/>, OMER <http://omer.org.mx/>, FEMEXER <http://www.femexer.org/>, entre otras). Siendo la AF una enfermedad poco frecuente, la ayuda de estas organizaciones en la difusión de la información emanada del registro, puede servir como soporte para la creación de redes de apoyo de los pacientes y sus familias.

**b. Sociedades de médicos involucrados con el diagnóstico y manejo de pacientes con AF de México y Latinoamérica**

La difusión del conocimiento sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con AF entre los médicos involucrados permitirá tener un mayor número de pacientes diagnosticados y, así como orientar en el manejo y tratamiento de los pacientes. La difusión pretende ser hecha principalmente entre las asociaciones de médicos pediatras, hematólogos, oncólogos y genetistas.

**4. Otras características metodológicas del registro**

A continuación, se describen otras características metodológicas que se requieren para la creación y manejo del registro mexicano de pacientes con AF.

**i. Viabilidad del registro**

Se pretende que los gastos emanados de la creación y el manejo del registro mexicano de pacientes con AF sean cubiertos por el INP y la FARF. El INP fungiendo como la base física del registro, para la creación y replicación de los instrumentos de captura y el análisis de la información; y la FARF mediante el apoyo para la formación de recursos humanos en la creación, manejo y análisis del registro.

## **ii. Creación del equipo para el registro**

El equipo se sugiere debe estar integrado por las siguientes áreas:

- a. Área de gestión y diseño del proyecto.
- b. Área científica, con al menos un integrante de las siguientes especialidades:
  - i. Hematología.
  - ii. Oncología.
  - iii. Epidemiología.
  - iv. Bioestadística.
  - v. Citogenética.
  - vi. Biología Molecular.
  - vii. Genética clínica.
- c. Área de colección y manejo de la información.
- d. Área de aspectos legales y de privacidad.
- e. Área de garantía de calidad.

## **iii. Alcance y rigor del registro**

El registro de pacientes mexicanos con AF pretende recopilar la información de todos los pacientes mexicanos que acepten participar en el estudio. Para ello, se considerará como paciente con AF a todo aquel que tenga un resultado positivo del estudio de AC en linfocitos de sangre periférica y/o fibroblastos.

El seguimiento de los pacientes se realizará a lo largo de toda la vida del paciente o hasta que este o su familia decidan ya no seguir participando en el estudio.

Se pretende que este sea un registro que prosiga perennemente o hasta que haya que ajustarse a otras metodologías. Sin embargo, el análisis de la información se hará de manera periódica, con el fin de nutrir el acervo de conocimiento con las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, citogenéticas y moleculares de los pacientes mexicanos con AF.

Para incentivar el envío de muestras, y con esto aumentar el número de pacientes diagnosticados, se pretende realizar la presentación del registro en diferentes foros médicos a lo largo del país.

#### **iv. Desarrollo y validación del instrumento de captura de información**

Se pretende que la captura de información se realice en dos fases: 1) primera vez y 2) seguimiento (una o varias ocasiones). El cuestionario de primera vez para la captura de la información con fines del registro de pacientes mexicanos con AF se presenta en el anexo 1.

#### **v. Población objetivo**

La población objetivo son todos los pacientes con AF de México y potencialmente de otros países latinoamericanos.

#### **vi. Procedimiento para la recolección de datos**

A cada paciente con diagnóstico de AF y su familia se les ofrecerá una consulta médica (entrevista) con el fin de invitarlos a ingresar al registro, así como para la captura de la información. Esta consulta será realizada, idealmente, en el INP y de forma paralela al seguimiento que el paciente lleva, ya sea en el mismo INP o en otra institución de salud. Para aquellos pacientes que no puedan asistir al INP, se acudirá al hospital donde este es manejado para la entrevista. Y de no ser posible esto último, se solicitará al médico tratante el llenado del cuestionario.

#### **vii. Aspectos éticos y de confidencialidad del registro**

Finalmente, es importante considerar las normas nacionales e internacionales con respecto a la ética y los requisitos normativos para garantizar que el registro no ponga en peligro la privacidad del paciente (162).

La presente investigación estará apegada al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (título segundo, capítulo I, artículos 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26, así como capítulo III, artículos 34, 35, 36, 37 y 39) (146). Con relación al artículo 17 del mismo, se considera como una investigación con riesgo mínimo (146).

## **VII. Discusión**

La alta frecuencia de alteraciones del desarrollo (malformaciones y displasias) a nivel sistémico, la falla medular y la propensión a cáncer dejan claro el importante papel que juegan las proteínas de la vía FA-BRCA en la formación y el desarrollo de los diferentes órganos, el envejecimiento celular y la tumorigénesis.

Debido al involucro multiorgánico de los pacientes con AF, es importante considerar la relevancia de la evaluación clínica completa e interdisciplinaria, así como el uso de estudios de laboratorio y gabinete en la búsqueda de alteraciones potencialmente manejables.

Otro aspecto que considerar, es la importante labor del seguimiento y vigilancia mediante evaluaciones periódicas, para la detección oportuna de complicaciones.

Un ejemplo de esto son el cáncer oral y las lesiones linguales, ya que hasta dos terceras partes de los CCECC se localizan en la cavidad oral (152), sobre todo en lengua y mucosas; un estudio mostró que aproximadamente el 70% de los pacientes con AF pueden presentar lesiones premalignas en la cavidad oral antes que el diagnóstico de cáncer sea hecho (153).

Con relación al cáncer, hay pocas publicaciones de pacientes con cáncer en los que se busque de forma dirigida el diagnóstico de AF, por lo que postulamos que la

incidencia de esta enfermedad en este grupo de pacientes puede estar subestimada. Además, algunos pacientes con AF pueden presentar fenotipos leves, que pueden pasar desapercibidos. Como consecuencia, algunas personas con AF que desarrollan cáncer son tratadas de la misma forma que la población general, lo que puede limitar la respuesta al tratamiento o generar complicaciones asociadas a este (73). Cualquier paciente que presente CCECC a edades tempranas, combinación de dos tumores dentro del espectro de la AF o una elevada toxicidad a la terapia debe ser evaluado para descartar AF.

El diagnóstico oportuno como paciente con AF es elemental para el adecuado manejo, la vigilancia de las complicaciones hematológicas y el asesoramiento genético (1, 8). Por ello es primordial reconocer nichos potenciales para la identificación de pacientes con AF, ya que algunos de los pacientes pueden ser referidos a estos médicos para tratamiento, antes de que se sospeche el diagnóstico de AF.

Debido al incremento en la esperanza de vida de los pacientes con AF, un mayor número de médicos de adultos se han visto y verán involucrados en la atención de estos pacientes; una transición de atención primordialmente pediátrica a una atención también de adultos (154).

Con base en los resultados obtenidos de la revisión sistemática, observamos que la distribución del número de pacientes, de acuerdo con el gen y la vía FA-BRCA, varía según la presencia o ausencia de anomalías y difiere de lo descrito clásicamente en las cohortes de pacientes (1). Estos porcentajes podrían estar variando debido a un sesgo de reporte; los investigadores tienden a reportar más a

los pacientes con variantes patogénicas en genes menos comunes, aquellos asociados a anomalías congénitas o aquellos con fenotipos más graves.

La frecuencia general de pacientes con al menos una anomalía congénita (malformación o displasia) obtenida en la revisión sistemática fue del 79%, lo que concuerda con las descripciones en cohortes de pacientes con AF, en las cuales estas anomalías son identificadas entre el 70 al 90% de los pacientes (5, 19, 20, 50, 51, 53-57, 104). Los genes que han sido consistentemente asociados con anomalías congénitas en la literatura, *FANCB* (155), *D1* (106), *D2* (55, 156), *I* (157-160), *J* (157, 161) y *N* (107), tuvieron las mayores frecuencias de pacientes con al menos una anomalía fenotípica (>80%) en esta revisión. Las alteraciones más frecuentes (identificadas entre un 27 y un 43% de los pacientes) fueron: talla baja, alteraciones del eje radial, anomalías pigmentarias en piel, malformaciones renales y microcefalia; todas parte de VACTERL-H o PHENOS y clásicamente asociados a AF (1, 8).

La proporción de pacientes que cumplieron criterios para VACTERL-H (12%) en la revisión fue similar a descripciones previas (5% a 33%) (7, 8). Nueve por ciento de los 561 menciones del fenotipo tuvieron  $\geq 4/6$  anomalías de PHENOS.

Consistentemente con una publicación previa, entre los pacientes con VACTERL-H hubo una mayor proporción de pacientes con también  $\geq 4/6$  anomalías de PHENOS que entre aquellos que no cumplían criterios para VACTERL-H (8); lo que resalta la importancia de buscar las alteraciones del acrónimo PHENOS en pacientes con diagnóstico de VACTERL-H. La presencia de solo VACTERL-H (sin PHENOS) o asociado con PHENOS sugiere el diagnóstico de AF; sin embargo, el hecho de que los pacientes no cumplan criterios para estos no descarta AF, ya

que la moría de los pacientes con AF con cumplen criterios para ninguno (82%). La excepción es *FANCB*, el gen más frecuentemente asociado a VACTERL-H en esta revisión (81%) y en publicaciones previos (155, 162). Debido a que el 5% de los pacientes con AF pueden tener  $\geq 4/6$  anomalías de PHENOS sin cumplir criterios para VACTERL-H, la posibilidad del AF debe ser considerada durante la evaluación de pacientes con anormalidades de PHENOS, especialmente en asociación a alteraciones hematológicas u oncológicas.

No hay estudios que evalúen la lateralidad de las manifestaciones malformativas y de acuerdo con los resultados de la revisión sistemática en ninguno de los órganos un lado fue más frecuentemente afectado que el otro. No obstante, algunas manifestaciones se presentaron más frecuentemente de forma bilateral que unilateral (alteraciones estructurales de oído, de pulgar y de pulgar en combinación con radio).

El porcentaje de pacientes masculinos con AF y anormalidades en los genitales fue 16%. Esto entonces podría ser una pista clave durante la evaluación clínica de aquellos pacientes con sospecha de AF, basados en otros hallazgos o alteraciones. La baja frecuencia de anormalidades genitales en las mujeres podría ser explicada por la falta de evaluación médica mediante estudios complementarios.

Algunas asociaciones entre anormalidades específicas y el gen, la localización en la vía FA/BRCA y el tipo de variante patogénica fueron establecidas. Los genes asociados con un mayor número de anomalías específicas fueron: *FANCB* seguido de *D2*; a nivel de la vía el complejo ID, determinado principalmente por las variantes patogénicas en *FANCD2*, seguido de los genes río abajo; y el fenotipo

nulo comparado con el hipomórfico. Fuimos capaces de delinear un fenotipo (un grupo específico de anomalías congénitas) de acuerdo con el gen, la localización en la vía FA/BRCA y el genotipo. Las razones por las cuales algunos genes están más asociados con la presencia de alteraciones fenotípicas, a pesar de que la función canónica de estos es actuar en la misma vía de reparación del DNA, podría obedecer a funciones no canónicas de los mismo.

Después de analizar la literatura y definir que la creación de un registro de pacientes pudiera ser la mejor alternativa para generar y difundir conocimiento relacionado con la AF, así como para organizar a los pacientes y sus familias, se procedió al establecimiento de la metodología para la creación de este. El establecimiento de los objetivos, los instrumentos de captura de información y el consentimiento informado, así como la determinación de los actores clave, la viabilidad, el equipo de trabajo, el alcance y rigor, la población objetivo y el procedimiento de recolección de datos del registro mexicano de pacientes con AF se basó en lo recomendado por la literatura y con apego a los aspectos éticos necesarios (115, 146).

De acuerdo con las características del registro se resolvió que lo ideal es que el INP y la FARF funjan como actores clave primarios y como apoyo para la viabilidad del registro.

Se determinó que el equipo de trabajo para el desarrollo del registro debe ser multi e interdisciplinario, y que el análisis de la información debe realizarse de manera periódica, con el fin de procurar el alcance de los objetivos y generar conocimiento científico válido y aplicable acerca de las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, citogenéticas y moleculares de los pacientes mexicanos con AF.

El desarrollo del registro implica un esfuerzo amplio (nacional y multinstitucional), debido a que busca incluir a todos los pacientes mexicanos con diagnóstico de AF, por lo que la presentación del registro en diferentes foros médicos a lo largo del país resulta pieza clave. Así también un esfuerzo largo, ya que el seguimiento se realizará durante toda la vida del paciente o hasta que este o su familia decidan abandonar el registro, y se pretende que este sea un registro que prosiga perenemente o hasta que haya que ajustarse a otras metodologías.

### **VIII. Conclusiones**

La AF es una enfermedad con una distribución global, más frecuente en ciertos grupos poblacionales. Tiene una afectación multisistémica, con manifestaciones hematológicas, oncológicas y malformativas; el diagnóstico puede sospecharse por la afectación de cualquiera de las tres esferas o la combinación de estas. El seguimiento y tratamiento requiere un manejo interdisciplinario.

Aproximadamente el 80% de los pacientes en los cuales el genotipo y el fenotipo fue descrito, tienen al menos una anomalía fenotípica. Aquellos con variantes patogénicas en *FANCB*, *D2*, el complejo ID y los genes río abajo, así como variantes nulas bialélicas o hemicigotas tienen la mayor frecuencia de anomalías congénitas. Las alteraciones más frecuentes con parte de *VACTERL-H* o *PHENOS*. La presencia de *VACTERL-H* de forma aislada o en conjunto con *PHENOS* es altamente sugestiva de AF; sin embargo, la ausencia de estos no descarta el diagnóstico.

Por otro lado, los registros de pacientes con AF han demostrado ser una herramienta sumamente útil para la generación de conocimiento y la mejoría en los

patrones de atención de los pacientes y sus familias, mediante el establecimiento de redes de colaboración entre las familias y a nivel científico.

El desarrollo de un registro mexicano de pacientes con AF es un proyecto viable y con importantes beneficios para los pacientes con esta enfermedad, sus familias y la comunidad científica. En primera instancia, permitirá conocer las características de la AF en población mexicana. Así también, tendrá un impacto en el índice de sospecha, el número de pacientes diagnosticados y el manejo de la AF en México. Y finalmente, de él pueden emanar conocimientos que nutran el entendimiento de los defectos del desarrollo (malformaciones y displasias), la falla medular y el cáncer.

## IX. Anexos

### 1. Anexo 1. Cuestionario de primera vez.

#### Registro Mexicano de Pacientes con Anemia de Fanconi

#### Historia Clínica Genética

**Instrucciones:** favor de completar detalladamente todas las preguntas. Si desconoce la respuesta favor de indicarlo. Al final del cuestionario hay un apartado que da espacio para completar respuestas por si el espacio dado no fuera suficiente.

Fecha de la entrevista: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

Médico que realiza la historia clínica:

Nombre: \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_

Médico de referencia o tratante:

Nombre: \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

#### Ficha de Identificación

1. Nombre: \_\_\_\_\_

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre(s)

2. Fecha de nacimiento: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día

Mes

Año

3. Edad (meses y años) al momento de la entrevista: \_\_\_\_\_

4. Sexo: \_\_\_\_\_

- Masculino.
- Femenino.
- Desconocido.
- No especificado.

5. Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Localidad	Ciudad/Municipio
Estado/Provincia	País

6. Etnicidad (marque solo uno, el que crea más próximo).

- Africano.
- Asiático.
- Caucásico.
- Hispano/latino.
- Nativo americano (indígena). Especifique etnia: \_\_\_\_\_
- Nativo hawaiano o de alguna isla del pacífico.
- Desconoce.

7. Nombre del cónyuge o la pareja actual: \_\_\_\_\_

8. Nombre del padre o tutor (menores): \_\_\_\_\_

9. Dirección actual o última conocida: \_\_\_\_\_

Calle	Número
-------	--------

Ciudad/Municipio	Estado/Provincia	País	Código postal
------------------	------------------	------	---------------

10. Número de teléfono: (Hogar) (    ) \_\_\_\_\_ (Contacto) (    ) \_\_\_\_\_

11. Dirección de correo electrónico: \_\_\_\_\_

12. Religión:

- Agnóstico (sin religión).
- Budista.
- Católica.

\_\_\_ Judía.

\_\_\_ Otra cristiana.

\_\_\_ Protestante.

\_\_\_ Otra: \_\_\_\_\_

**Genealogía (al menos 3 generaciones).**

**Antecedentes Personales no Patológicos**

**Antecedentes Perinatológicos**

13. Duración del embarazo (semanas de gestación): \_\_\_\_\_ Desconoce: \_\_\_

\_\_\_ Pretérmino (<37 semanas de gestación). Causa: \_\_\_\_\_

\_\_\_ A término (37-42 semanas de gestación).

- Postérmino (>42 semanas de gestación). Causa: \_\_\_\_\_
- Desconoce.
14. Número de consultas prenatales: \_\_\_\_\_ Desconoce:
15. Número de ultrasonografías prenatales: \_\_\_\_\_ Desconoce:
16. Hallazgos de ultrasonografías prenatales:
- Normales.
- Anormales. Tipo de anomalía: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ Semana de gestación: \_\_\_\_\_
- Desconoce.
17. Suplementación vitamínica:
- Sí.
- Tipo de suplemento vitamínico: \_\_\_\_\_
- ¿Durante cuáles semanas de gestación? \_\_\_\_\_
- No.
- Desconoce.
18. Edad materna al momento de la concepción: \_\_\_\_\_
19. Edad paterna al momento de la concepción: \_\_\_\_\_
20. Movimientos fetales:
- Vigorosos (normales).
- Disminuidos.
- Desconoce.
- Percibidos desde qué semana de gestación aproximadamente: \_\_\_\_\_
21. Enfermedades/infecciones durante el embarazo:
- Sí ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_
- Semana de gestación \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_
- No.
- Desconoce.

22. Otra complicación durante el embarazo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

23. Vía de parto:

\_\_\_ Vaginal.

\_\_\_ Abdominal. Causa: \_\_\_\_\_

\_\_\_ Desconoce.

24. Complicaciones durante el parto

\_\_\_ Sí. ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

25. Peso al nacimiento (kg): \_\_\_\_\_

26. Percentil peso al nacimiento (graficar): \_\_\_\_\_

27. Desviaciones "z" del peso al nacimiento (calcular): \_\_\_\_\_

28. Talla al nacimiento (cm): \_\_\_\_\_

29. Percentil talla al nacimiento (graficar): \_\_\_\_\_

30. Desviaciones "z" de la talla al nacimiento (calcular): \_\_\_\_\_

31. Perímetro cefálico al nacimiento (cm): \_\_\_\_\_

32. Percentil perímetro cefálico al nacimiento (graficar): \_\_\_\_\_

33. Desviaciones "z" de la talla al nacimiento (calcular): \_\_\_\_\_

34. Anomalías congénitas detectadas al nacimiento:

\_\_\_ Sí. ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

35. Escala de Apgar al minuto: \_\_\_\_\_

36. Escala de Apgar a los 5 minutos: \_\_\_\_\_

37. Escala de Silverman-Anderson de dificultad respiratoria: \_\_\_\_\_

38. Soporte respiratorio.

\_\_\_ Sí. Causa: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

39. Egreso hospitalario:

\_\_\_ Inmediato.

\_\_\_ Diferido. Razón del diferimiento: \_\_\_\_\_

\_\_\_ Desconoce.

40. Tamiz metabólico. Ampliado: \_\_\_ Sí \_\_\_ No.

\_\_\_ Sí, normal.

\_\_\_ Sí, anormal. Hallazgo: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

41. Tamiz auditivo.

\_\_\_ Sí, normal.

\_\_\_ Sí, anormal.

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

42. Desarrollo psicomotor (escribir edades aproximadas en meses).

\_\_\_\_\_ Sostén cefálico.

\_\_\_\_\_ Fijación de la mirada.

\_\_\_\_\_ Sonrisa social.

\_\_\_\_\_ Sedestación.

\_\_\_\_\_ Bipedestación.

\_\_\_\_\_ Marcha independiente.

- Corre de forma independiente.
- Brincos en dos pies.
- Brincos en un pie.
- Balbuceos.
- Monosílabos.
- Bisílabos.
- Frases de dos palabras.
- Frases de 3 o más palabras.
- Ejecución de órdenes simples (ejemplo: "dame").
- Ejecución de órdenes complejas (ejemplo: "toma la chamarra roja y dásela a tu papá").
- Control de esfínteres.

Comportamiento agresivo.

- No presenta.
- Autoagresión.
- Heteroagresión.
- Desconoce.

Comportamientos estereotipados.

- Presentes.
- No presentes.
- Desconoce.

43. Tipo de escolarización:

- Regular.
- Especializada.
- Aún sin escolarización.
- Sin escolarización.
- Desconoce.

44. Grado máximo de estudios:

- Primaria.
- Secundaria.
- Bachillerato.
- Carrera técnica.
- Licenciatura.
- Posgrado.
- Desconoce.

45. Rendimiento escolar.

- Sobresaliente.
- Regular (promedio).
- Bajo.
- Desconoce.

46. Valoración de coeficiente intelectual o global del neurodesarrollo:

- Sí, normal. Valor: \_\_\_\_\_
- Sí, anormal. Valor: \_\_\_\_\_
- No.
- Desconoce.

47. Dentición.

Edad en meses de aparición de la dentición decidua: \_\_\_\_\_

Edad en años de inicio del recambio dental: \_\_\_\_\_

48. Alimentación.

- Regular.
- Especializada.
- Desconoce.

49. Inmunizaciones.

- Completas.

Incompletas.

Desconoce.

50. Tipo de construcción del hogar.

Cemento.

Lámina.

Madera.

Desconoce.

51. Número de cuartos del hogar: \_\_\_\_\_

52. Número de personas que la habitan en la casa: \_\_\_\_\_

53. Servicios de urbanización.

Sí.

Agua.

Drenaje.

Internet.

Luz eléctrica.

Teléfono.

No.

Desconoce.

54. Convivencia con animales.

Sí. Qué tipo de animal(es): \_\_\_\_\_

No.

Desconoce.

55. Frecuencia del baño:

Diario.

Cada dos días.

Cada tres días.

Otro: \_\_\_\_\_

56. Frecuencia del cambio de ropa:

Diario.

Cada dos días.

Cada tres días.

Otro: \_\_\_\_\_

57. Número de veces del lavado dental:

Una vez al día.

Dos veces al día.

Tres veces al día.

Más de tres veces al día.

58. Grupo sanguíneo.

A+.

AB+.

A-.

AB-.

B+.

O+.

B-.

O-.

59. Frecuencia a la semana de mínimo 30 minutos de actividad física: \_\_\_\_\_

**Antecedentes gineco-obstétricos (si el paciente es del sexo masculino pase a la pregunta 69)**

60. Edad de inicio de menarca: \_\_\_\_\_

61. Edad de inicio de telarca: \_\_\_\_\_

62. Edad de inicio de pubarca: \_\_\_\_\_

63. Edad de inicio de adrencia: \_\_\_\_\_

64. Ciclos menstruales.

Regulares.

Irregulares.

Desconoce.

Duración: \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_\_

FUM |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

Alteraciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

65. Inicio de vida sexual activa.

\_\_\_ Sí.

Edad de inicio de vida sexual: \_\_\_\_\_

Número de parejas sexuales: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

66. Método(s) de planificación familiar.

\_\_\_ Sí.

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

Tipo: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

67. Citología cervicovaginal (Papanicolau).

\_\_\_ Sí.

Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

Resultado: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

68. Evaluación de mamas.

\_\_\_ Autoexploración.

\_\_\_ Sí. Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ Evaluación manual por personal médico.

\_\_\_ Sí. Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ Mastografía.

\_\_\_ Sí. Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ Ultrasonografía.

\_\_\_ Sí. Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ Resonancia magnética nuclear.

\_\_\_ Sí. Fecha de la última: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

Si alguno de los anteriores resultó anormal, favor de especificar cuál fue y qué resultado se reportó: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Apartado andrológico (si el paciente es del sexo femenino pase a la pregunta 73)**

69. Edad de inicio de pubarca: \_\_\_\_\_

70. Edad de inicio de adrenarca: \_\_\_\_\_

71. Inicio de vida sexual activa.

\_\_\_ Sí.

Edad de inicio de vida sexual: \_\_\_\_\_

Número de parejas sexuales: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

72. Método(s) de planificación familiar.

\_\_\_ Sí. Tipo: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

### **Antecedentes Personales Patológicos**

73. Alergias.

\_\_\_ Sí. ¿Cuál/cuáles? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

74. Fracturas previas.

\_\_\_ Sí. ¿Causa y dónde? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

75. Cirugías previas.

\_\_\_ Sí. ¿Cuál/cuáles? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

\_\_\_ Desconoce.

76. Transfusiones.

\_\_\_ Sí.

Edad de inicio de las transfusiones (años y meses): \_\_\_\_\_

Fecha de la última transfusión |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Día Mes Año

Tipo del hemoderivado transfundido:

Paquete globular.

Concentrado plaquetario.

Plasma.

Sangre total.

Otro ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Número de

No.

Desconoce.

77. Tabaquismo.

Sí. Índice tabáquico (número de cigarrillos al día X años fumando/20): \_\_\_\_\_

No.

Desconoce.

78. Alcoholismo.

Sí.

No.

Desconoce.

79. Otras toxicomanías.

Sí. ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

No.

Desconoce.

80. El paciente alguna vez fue diagnosticado con cualquiera de las siguientes enfermedades:

	Sí	No	Desconoce/no se ha estudiado	Edad de inicio	Especificaciones
Infarto cardiaco.					
Angina de pecho.					
Hipertensión arterial sistémica.					
Dislipidemia.					
Hiperuricemia.					
Alteración en la función tiroidea.					
Obesidad.					
Diabetes.					
Enfermedad vascular cerebral.					
Epilepsia.					
Depresión.					
Tumor sólido.					
Leucemia.					
Síndrome mielodisplásico.					
Anemia.					
Plaquetopenia.					
Leucopenia.					
Caries.					
Otra(s).					

## Exploración física

81. Somatometría al momento de la entrevista.

Peso (kg): \_\_\_\_\_

Percentil peso (graficar): \_\_\_\_\_

Desviaciones "z" del peso (calcular): \_\_\_\_\_

Talla (cm): \_\_\_\_\_

Percentil de la talla (graficar): \_\_\_\_\_

Desviaciones "z" de la talla (calcular): \_\_\_\_\_

Perímetro cefálico (cm): \_\_\_\_\_

Percentil perímetro cefálico (graficar): \_\_\_\_\_

Desviaciones "z" del perímetro cefálico (calcular): \_\_\_\_\_

82. Dismorfias por segmentos (marcar todos los segmentos en lo que se presenten alteraciones).

\_\_\_ Facies.

\_\_\_ Ojos.

\_\_\_ Oídos.

\_\_\_ Boca.

\_\_\_ Cuello.

\_\_\_ Tórax.

\_\_\_ Cardíaco.

\_\_\_ Abdomen.

\_\_\_ Gastrointestinal.

\_\_\_ Renal.

\_\_\_ Genital.

\_\_\_ Extremidades superiores.

\_\_\_ Extremidades inferiores.

\_\_\_ Dermatológico.



No se ha realizado.

Desconoce.

86. Ultrasonografía abdominal y pélvica.

Sí. Descripción del estudio \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

87. Biometría hemática.

Sí.

Parámetro	Valor y unidades	Parámetro	Valor y unidades
Glóbulos rojos		Leucocitos totales	
Hemoglobina (Hb)		Neutrófilos segmentados totales (%)	
Hematocrito		Linfocitos totales (%)	
Reticulocitos		Monocitos totales (%)	
Volumen corpuscular medio		Basófilos totales (%)	
Concentración media de Hb		Eosinófilos totales (%)	
Ancho de distribución eritrocitaria.		Plaquetas totales	
Frotis de sangre periférica		Volumen plaquetario medio	

No se ha realizado.

Desconoce.

88. Perfil hormonal de crecimiento (hormona de crecimiento, IGF-1, IGFBP-3, etc.).

Sí. Descripción del estudio \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

89. Pruebas de función tiroidea.

Sí. Descripción del estudio \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

90. Pruebas de función hepática.

Sí. Descripción del estudio \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

91. Pruebas de función renal.

Sí. Descripción del estudio \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

92. Pruebas de función gonadal.

Sí. Detalles \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No se ha realizado.

Desconoce.

### Sospecha del diagnóstico de anemia de Fanconi

93. Edad de inicio de la sospecha: \_\_\_\_\_

94. Motivo que originó la sospecha (puede marcar más de uno).

Alteraciones hematológicas.

Leucemia.

Cáncer sólido.

Alteraciones del desarrollo (por ejemplo: malformaciones).

Historia familiar.

### Diagnóstico citogenético y molecular

95. Laboratorio en donde se realizó la prueba citogenética de aberraciones cromosómicas (AC)

Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, México.

Otro: \_\_\_\_\_

Fecha del análisis de AC: |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_|\_|\_|

Día

Mes

Año

96. Tejido en donde se realizó las AC

Sangre periférica.

Fibroblastos.

Amniocitos.

Vellosidades coriales.

Otro: \_\_\_\_\_

97. Metabolito empleado en la prueba de AC

Mitomicina C.

Diepoxibutano.

Ambos.

98. Resultado de AC por célula del paciente

---

99. Resultado de AC por célula del control positivo

---

100. Resultado de AC por célula de paciente negativo

---

101. Índice de fragilidad cromosómica

---

102. Análisis molecular de los genes FANC

\_\_\_ Sí.

Fecha del análisis: |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

                    Día            Mes                    Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ En proceso.

103. Gen afectado

\_\_\_ *FANCA*.

\_\_\_ *FANCN*.

\_\_\_ *FANCB*.

\_\_\_ *FANCO*.

\_\_\_ *FANCC*.

\_\_\_ *FANCP*.

\_\_\_ *FANCD1*.

\_\_\_ *FANCQ*.

\_\_\_ *FANCD2*.

\_\_\_ *FANCR*.

\_\_\_ *FANCE*.

\_\_\_ *FANCS*.

\_\_\_ *FANCF*.

\_\_\_ *FANCT*.

\_\_\_ *FANCG*.

\_\_\_ *FANCU*.

\_\_\_ *FANCJ*.

\_\_\_ *FANCV*.

\_\_\_ *FANCL*.

\_\_\_ *FANCW*.

\_\_\_ *FANCM*.

104. Metodología molecular para el diagnóstico

\_\_\_ *Secuenciación*.

\_\_\_ *MLPA*.

\_\_\_ *Otro:* \_\_\_\_\_

105. Variante(s) patogénica(s) (mencionar los detalles moleculares de la(s) variante(s) patogénica(s) encontradas).

\_\_\_\_\_

**Plan y Manejo**

106. Vacuna de virus del papiloma humana.

\_\_\_ Sí. ¿Edad de aplicación? \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

107. Terapia con andrógenos.

\_\_\_ Sí.

Tipo y dosis: \_\_\_\_\_

Edad de inicio y término del tratamiento: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

108. Terapia con otro esteroide.

\_\_\_ Sí.

Tipo y dosis: \_\_\_\_\_

Edad de inicio y término del tratamiento: \_\_\_\_\_

\_\_\_ No.

109. Trasplante de células precursoras hematopoyéticas.

\_\_\_ Sí.

Fecha del trasplante: |\_\_|\_| / |\_\_|\_| / |\_\_|\_|\_|\_|

Día Mes Año

\_\_\_ No.

\_\_\_ En protocolo para trasplante.

110. Tipo de donación.

Médula ósea.

Cordón umbilical.

111. Donador.

Singénico.

Alogénico de hermano HLA idéntico.

Haploidéntico.

No emparentado.

112. Complicaciones posteriores al trasplante:

Sí. ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

No.

113. Esquema de tratamiento previo al HSCT:

\_\_\_\_\_

114. Tratamiento contra cáncer.

Sí. Tipo y dosis: \_\_\_\_\_

No.

## ANÁLISIS

---

---

---

---

---

---

---





## 2. Anexo 2. Consentimiento informado para el ingreso al registro.

Instituto Nacional de Pediatría

Laboratorio de Citogenética

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL REGISTRO MEXICANO DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_ Edad del paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_ Marcar con una X si se trata de un menor de edad o el paciente se encuentra imposibilitado para dar el consentimiento.

#### **Por medio de esta carta, autorizo el ingreso de mis datos al REGISTRO MEXICANO DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI.**

La anemia de Fanconi es el más frecuente de los síndromes de falla medular por lo que cursa con alteraciones hematológicas (sanguíneas), también puede presentar alteraciones del desarrollo vistas desde el nacimiento y además posee predisposición a cáncer.

El presente registro busca incluir a todos los pacientes mexicanos con anemia de Fanconi para conocer sus características (clínicas, paraclínicas, citogenéticas y moleculares).

La duración del presente registro será por toda la vida del paciente o hasta que el paciente decida no participar más en el mismo.

El ingreso implica: 1) la realización de una entrevista inicial (historia clínica de primera vez); 2) envío a las especialidades necesarias para evaluación; 3) solicitud y evaluación de los estudios de laboratorio y gabinete necesarios; y 4) la realización de una entrevista subsecuente (historia clínica de seguimiento de manera anual) para la monitorización del manejo.

Todos los datos serán resguardados y solo comunicados para los fines que el registro ha sido creado. La información recabada será analizada por un grupo de especialistas, con el fin de encontrar asociaciones/correlaciones entre los cambios genéticos y las características físicas, así como para futuras investigaciones. En este caso, y de acuerdo con las características del paciente, es probable que haya necesidad de contactar a él y/o a su familia para la obtención de un nuevo consentimiento, esta comunicación se hará a través de teléfono. Cualquier información que impacte de forma importante en la salud del paciente o la familia serán comunicadas a la brevedad.

El ingreso al registro no implica ningún costo ni tampoco genera ninguna ganancia económica para el paciente o su familia.

La participación en el registro es voluntaria y la negativa a participar no implica penalidad ni pérdida de beneficios a los que el paciente o su familia tienen derecho como parte de su atención médica.

En caso de tener alguna duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación o querer retirar su participación del registro el paciente o su familia puede contactar a:

-Dra. Sara Frías Vázquez al teléfono (55) 10840900 extensión 1436 o al correo electrónico [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

-Dra. Benidle García de Teresa al teléfono (55) 10840900 extensión 1326 o al correo electrónico [benildirin@yahoo.com.mx](mailto:benildirin@yahoo.com.mx)

-Dr. Moisés Oscar Fiesco Roa al teléfono (55) 10840900 extensión 1326 o al correo electrónico [fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com)

Debido al proceso por medio del cual las muestras se hacen anónimas la retirada de los datos no podrá ser retroactiva.

**Al firmar este consentimiento manifiesto que se me ha explicado y he entendido todo lo anteriormente planteado.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente o representante legal      Tel., y/o correo electrónico de contacto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del primer testigo      Relación o parentesco con el paciente

\_\_\_\_\_  
Dirección del primer testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del segundo testigo      Relación o parentesco con el paciente

\_\_\_\_\_  
Dirección del segundo testigo

En caso de que el paciente sea mayor de 7 años y menor de 18 completar la siguiente información.

## **ASENTIMIENTO PARA PACIENTES ENTRE LOS 7 Y 18 AÑOS**

Mi firma en esta sección indica que la información plasmada en este formato me ha sido explicada y que asiento a que mi información se emplee como se marcó en la sección anterior.

---

Nombre y firma del paciente

---

Tel., y/o correo electrónico del paciente

---

Nombre y firma quien obtuvo el consentimiento

---

Nombre y firma del investigador principal

## Índice de tablas y figuras

### Tablas

- [Tabla 1. Comparación de la frecuencia de las anomalías congénitas en series de pacientes con AF.](#)
- [Tabla 2. Alteraciones hematológicas de los pacientes con AF](#)
- [Tabla 3. Riesgo y edad de presentación de cáncer en los pacientes con AF](#)
- [Tabla 4. Causas de muerte en los pacientes con AF](#)
- [Tabla 5. Papel de los actores clave en los REPF](#)
- [Tabla 6. Epidemiología de la AF en diversas poblaciones](#)
- [Tabla 7. Registros de pacientes con AF](#)
- [Tabla 8. Variables de estudio](#)
- [Tabla 9. Otras Anomalías congénitas no incluidas en VACTERL-H o PHENOS](#)
- [Tabla 10. Edad al diagnóstico y proporción hombre: mujer \(M:F\)](#)
- [Tabla 11. Distribución de los pacientes de acuerdo con el genotipo y fenotipo](#)
- [Tabla 12. Asociación de anomalías específicas con el gen, la vía FA/BRCA y el tipo de variante](#)

### Figuras

- [Figura 1. Promedio de la frecuencia de los defectos congénitos en series de pacientes con AF.](#)
- [Figura 2. Diagrama de la metodología de análisis en la búsqueda de asociaciones genotipo-fenotipo en AF de acuerdo con lo descrito en la literatura.](#)

- [Figura 3. Distribución de los pacientes de acuerdo con la vía FA/BRCA.](#)
- [Figura 4. Tipo de anomalías.](#)
- [Figura 5. Presencia o ausencia de al menos una anomalía.](#)
- [Figura 6. Presencia o ausencia de VACTERL-H y/o PHENOS.](#)
- [Figura 7. Distribución de la lateralidad de las malformaciones congénitas.](#)

## Bibliografía

1. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews*. 2010;24(3):101-22.
2. Fanconi G. Familiäre infantile perniziosaartige Anämie (pernizioses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch für Kinderheilkunde*. 1927;117:257-89.
3. Schmid W, Scharer K, Baumann T, Fanconi G. [Chromosomal fragility in familial panmyelopathy (Fanconi type)]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1965;95(43):1461-4.
4. Fanconi G. Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical aspects. *Seminars in hematology*. 1967;4(3):233-40.
5. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica*. 2016;101(3):319-27.
6. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, de Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(12):3087-100.
7. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *American journal of medical genetics Part A*. 2005;137(1):55-8.
8. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(6):1520-4.
9. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(3-4):214-21.
10. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *British journal of haematology*. 2010;150(2):179-88.

11. Johnson-Tesch BA, Gawande RS, Zhang L, MacMillan ML, Nascene DR. Fanconi anemia: correlating central nervous system malformations and genetic complementation groups. *Pediatric radiology*. 2017.
12. Stivaros SM, Alston R, Wright NB, Chandler K, Bonney D, Wynn RF, et al. Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging. *The British journal of radiology*. 2015;88(1056):20150088.
13. Sherafat-Kazemzadeh R, Mehta SN, Care MM, Kim MO, Williams DA, Rose SR. Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(2):166-70.
14. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(1):129-33.
15. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2624-31.
16. Lamine F, Turki Z, Mrad R, Ben Salem L, Ben Hafsa I, Akrouf S, et al. [Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia]. *Annales d'endocrinologie*. 2008;69(1):63-8.
17. Massa GG, Heinrichs C, Vamos E, Van Vliet G. Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):277.
18. Pavlakis SG, Frissora CL, Giampietro PF, Davis JG, Gould RJ, Adler-Brecher B, et al. Fanconi anemia: a model for genetic causes of abnormal brain development. *Developmental medicine and child neurology*. 1992;34(12):1081-4.
19. Esmer C, Sanchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. *American journal of medical genetics Part A*. 2004;124a(1):35-9.
20. Esmer Sanchez MC, Carnevale Cantoni A, Molina Alvarez B, Cruz-Alcivar R, Sanchez Sandoval S, Gomez Laguna L, et al. [Clinical and cytogenetic variability in 12 Mexican families with Fanconi's anemia and its relationship with the complement

group to which they belong]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1999;51(5):273-83.

21. Acikgoz A, Ozden FO, Fisgin T, Acikgoz G, Duru F, Yarali N, et al. Oral and dental findings in Fanconi's anemia. *Pediatric hematology and oncology*. 2005;22(6):531-9.

22. Tekcicek M, Tavit B, Cakar A, Pinar A, Unal S, Gumruk F. Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. *Pediatric dentistry*. 2007;29(3):248-52.

23. Tornquist AL, Martin L, Winiarski J, Fahnehjelm KT. Ocular manifestations and visual functions in patients with Fanconi anaemia. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(2):171-8.

24. Tsilou ET, Giri N, Weinstein S, Mueller C, Savage SA, Alter BP. Ocular and orbital manifestations of the inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia and dyskeratosis congenita. *Ophthalmology*. 2010;117(3):615-22.

25. Morgan NV, Essop F, Demuth I, de Ravel T, Jansen S, Tischkowitz M, et al. A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa. *Blood*. 2005;105(9):3542-4.

26. Aslan D, Ozdogan S, Onol M, Kaya Z, Gursel T. An unusual ocular manifestation in Fanconi anemia: congenital glaucoma. *American journal of hematology*. 2005;78(1):64-6.

27. Bahar I, Weinberger D, Kramer M, Axer-Siegel R. Retinal vasculopathy in Fanconi anemia: a case report. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2005;25(6):799-800.

28. Elgohary MA, Lim KS, Siriwardena D, Moore AT, Wormald RP. Increased crystalline lens thickness and phacomorphic glaucoma in patients with Fanconi anemia. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2006;32(10):1771-4.

29. Gibbons B, Scott D, Hungerford JL, Cheung KL, Harrison C, Attard-Montalto S, et al. Retinoblastoma in association with the chromosome breakage syndromes Fanconi's anaemia and Bloom's syndrome: clinical and cytogenetic findings. *Clinical genetics*. 1995;47(6):311-7.

30. Jain V, Shome D, Maiti A, Natarajan S. An unusual ocular manifestation in fanconi anaemia: anterior ischaemic syndrome. *Eye (London, England)*. 2007;21(11):1449-50.

31. Merriman M, Mora J, McGaughran J. Fanconi anemia and primary cataracts: first case. *Ophthalmic genetics*. 2002;23(4):253-5.
32. Reddy MA, Bibby K. Vitreous haemorrhage in Fanconi's anaemia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91(10):540-1.
33. Yahia SB, Touffahi SA, Zeghidi H, Zaouali S, Khairallah M. Ocular neovascularization in a patient with Fanconi anemia. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2006;41(6):778-9.
34. Kalejaiye A, Giri N, Brewer CC, Zalewski CK, King KA, Adams CD, et al. Otolgic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(12):2139-45.
35. Vale MJ, Dinis MJ, Bini-Antunes M, Porto B, Barbot J, Coutinho MB. Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia. *Acta oto-laryngologica*. 2008;128(9):992-6.
36. Verheij E, Oomen KP, Smetsers SE, van Zanten GA, Speleman L. Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia. *The Laryngoscope*. 2017.
37. Yoon BG, Kim HN, Han UJ, Jang HI, Han DK, Baek HJ, et al. Long-term follow-up of Fanconi anemia: clinical manifestation and treatment outcome. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(3):125-34.
38. Hadiji Mseddi S, Kammoun L, Bellaaj H, Ben Youssef Y, Aissaoui L, Torjemane L, et al. [Creation and report of the Tunisian Fanconi Anemia Registry (TFAR)]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2012;19(5):467-75.
39. Mantere T, Haanpaa M, Hanenberg H, Schleutker J, Kallioniemi A, Kahkonen M, et al. Finnish Fanconi anemia mutations and hereditary predisposition to breast and prostate cancer. *Clinical genetics*. 2015;88(1):68-73.
40. Roth L, Diniv, Chirita P, Georgescu L, Tudose N. [Pancytopenia associated with total situs inversus (Fanconi's syndrome in adults)]. *Medicina interna*. 1969;21(12):1503-10.

41. Schuster B, Knies K, Stoepker C, Velleuer E, Friedl R, Gottwald-Muhlhauser B, et al. Whole exome sequencing reveals uncommon mutations in the recently identified Fanconi anemia gene SLX4/FANCP. *Human mutation*. 2013;34(1):93-6.
42. Vetro A, Iacone M, Limongelli I, Ameziane N, Gana S, Della Mina E, et al. Loss-of-Function FANCL Mutations Associate with Severe Fanconi Anemia Overlapping the VACTERL Association. *Human mutation*. 2015;36(5):562-8.
43. Bluteau D, Masliah-Planchon J, Clairmont C, Rousseau A, Ceccaldi R, Dubois d'Enghien C, et al. Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(9):3580-4.
44. Sevilla-Montoya R, Aguinaga M, Martinez A, Razo G, Molina B, Frias S, et al. Heterogeneous Diagnoses Underlying Radial Ray Anomalies. *Indian journal of pediatrics*. 2017;84(3):200-5.
45. Kennelly MM, Moran P. A clinical algorithm of prenatal diagnosis of Radial Ray Defects with two and three dimensional ultrasound. *Prenatal diagnosis*. 2007;27(8):730-7.
46. Lubinsky M. Sonic Hedgehog, VACTERL, and Fanconi anemia: Pathogenetic connections and therapeutic implications. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167a(11):2594-8.
47. De Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Gluckman E, Fria J. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clinical radiology*. 2000;55(5):340-5.
48. Webb ML, Rosen H, Taghinia A, McCarty ER, Cerrato F, Upton J, et al. Incidence of Fanconi anemia in children with congenital thumb anomalies referred for diepoxybutane testing. *The Journal of hand surgery*. 2011;36(6):1052-7.
49. McGaughran J. Klippel-Feil anomaly in Fanconi anemia. *Clinical dysmorphology*. 2003;12(3):197.
50. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989;73(2):391-6.
51. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia:

a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 1993;91(6):1116-20.

52. Dokal I. The genetics of Fanconi's anaemia. *Bailliere's best practice & research Clinical haematology*. 2000;13(3):407-25.

53. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood*. 2004;104(2):350-5.

54. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood*. 2006;107(11):4223-33.

55. Kalb R, Neveling K, Hoehn H, Schneider H, Linka Y, Batish SD, et al. Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, FANCD2, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *American journal of human genetics*. 2007;80(5):895-910.

56. Korgaonkar S, Ghosh K, Vundinti BR. Clinical, genetic and cytogenetic study of Fanconi anemia in an Indian population. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2010;15(1):58-62.

57. Solanki A, Mohanty P, Shukla P, Rao A, Ghosh K, Vundinti BR. FANCA Gene Mutations with 8 Novel Molecular Changes in Indian Fanconi Anemia Patients. *PloS one*. 2016;11(1):e0147016.

58. Barnum JL, Petryk A, Zhang L, DeFor TE, Baker KS, Steinberger J, et al. Endocrinopathies, Bone Health, and Insulin Resistance in Patients with Fanconi Anemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1487-92.

59. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 2001;107(4):744-54.

60. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(4):690-6.

61. Park J, Chung NG, Chae H, Kim M, Lee S, Kim Y, et al. FANCA and FANCG are the major Fanconi anemia genes in the Korean population. *Clinical genetics*. 2013;84(3):271-5.
62. Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):803-11.
63. Polgreen LE, Thomas W, MacMillan ML, Wagner JE, Moran A, Petryk A. First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(2):191-6.
64. Masserot-Lureau C, Adoui N, Degos F, de Bazelaire C, Soulier J, Chevret S, et al. Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *American journal of hematology*. 2012;87(5):547-9.
65. Myers KC, Bleesing JJ, Davies SM, Zhang X, Martin LJ, Mueller R, et al. Impaired immune function in children with Fanconi anaemia. *British journal of haematology*. 2011;154(2):234-40.
66. Giri N, Alter BP, Penrose K, Falk RT, Pan Y, Savage SA, et al. Immune status of patients with inherited bone marrow failure syndromes. *American journal of hematology*. 2015;90(8):702-8.
67. Myers KC, Sauter S, Zhang X, Bleesing JJ, Davies SM, Wells SI, et al. Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(11).
68. Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(1):125-7.
69. Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, Onofrillo D, Caruso S, Corsolini F, et al. Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). *American journal of hematology*. 2016;91(7):666-71.

70. Tulpule A, Lensch MW, Miller JD, Austin K, D'Andrea A, Schlaeger TM, et al. Knockdown of Fanconi anemia genes in human embryonic stem cells reveals early developmental defects in the hematopoietic lineage. *Blood*. 2010;115(17):3453-62.
71. 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(4):1249-56.
72. Sousa R, Goncalves C, Guerra IC, Costa E, Fernandes A, do Bom Sucesso M, et al. Increased red cell distribution width in Fanconi anemia: a novel marker of stress erythropoiesis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):102.
73. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 2003;97(2):425-40.
74. Malric A, Defachelles AS, Leblanc T, Lescoeur B, Lacour B, Peuchmaur M, et al. Fanconi anemia and solid malignancies in childhood: a national retrospective study. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(3):463-70.
75. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101(3):822-6.
76. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *American journal of clinical pathology*. 2010;133(1):92-100.
77. Kutler DI, Patel KR, Auerbach AD, Kennedy J, Lach FP, Sanborn E, et al. Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. *The Laryngoscope*. 2016;126(4):870-9.
78. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2003;129(1):106-12.
79. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica*. 2008;93(4):511-7.
80. Hosoya Y, Lefor A, Hirashima Y, Nokubi M, Yamaguti T, Jinbu Y, et al. Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(8):805-10.

81. Degrolard-Courcet E, Sokolowska J, Padeano MM, Guiu S, Bronner M, Chery C, et al. Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene. *European journal of human genetics : EJHG*. 2014;22(8):979-87.
82. Cathcart-Rake E, Lopez-Chavez A. Young male with fanconi anemia and EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(11):e83-5.
83. 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):2554-9.
84. Loizidou MA, Hadjisavvas A, Tanteles GA, Spanou-Aristidou E, Kyriacou K, Christophidou-Anastasiadou V. Fanconi anemia-D1 due to homozygosity for the BRCA2 gene Cypriot founder mutation: A case report. *Oncology letters*. 2016;11(1):471-3.
85. Vegunta RK, Morotti RA, Shiels WE, 2nd, Rauck A, Besner GE. Collision tumors in children: a review of the literature and presentation of a rare case of mesoblastic nephroma and neuroblastoma in an infant. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(9):1359-61.
86. Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *International journal of cancer*. 2006;119(9):2001-6.
87. Berrebi D, Lebras MN, Belarbi N, Couturier J, Fattet S, Faye A, et al. Bilateral adrenal neuroblastoma and nephroblastoma occurring synchronously in a child with Fanconi's anemia and VACTERL syndrome. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(1):e11-4.
88. Bissig H, Staehelin F, Tolnay M, Avoleo P, Richter J, Betts D, et al. Co-occurrence of neuroblastoma and nephroblastoma in an infant with Fanconi's anemia. *Human pathology*. 2002;33(10):1047-51.
89. Miele E, Mastronuzzi A, Po A, Carai A, Alfano V, Serra A, et al. Characterization of medulloblastoma in Fanconi Anemia: a novel mutation in the BRCA2 gene and SHH molecular subgroup. *Biomarker research*. 2015;3:13.

90. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2016;17(6):337-49.
91. Ameziane N, May P, Haitjema A, van de Vrugt HJ, van Rossum-Fikkert SE, Ristic D, et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nature communications*. 2015;6:8829.
92. Wang AT, Smogorzewska A. SnapShot: Fanconi anemia and associated proteins. *Cell*. 2015;160(1-2):354-.e1.
93. Rodriguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Current biology : CB*. 2017;27(18):R986-r8.
94. Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *British journal of haematology*. 2017.
95. Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Current protocols in human genetics*. 2015;85:8.7.1-17.
96. García-de Teresa B, del Castillo V. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la anemia de Fanconi. *Acta Pediátrica de México*. 2014;33(1):38-43.
97. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, Oostra AB, Veerman AJ, van Weel M, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *European journal of human genetics : EJHG*. 1997;5(3):137-48.
98. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2005;131(7):635-9.
99. Sala-Trepat M, Rouillard D, Escarceller M, Laquerbe A, Moustacchi E, Papadopoulo D. Arrest of S-phase progression is impaired in Fanconi anemia cells. *Experimental cell research*. 2000;260(2):208-15.
100. Fabio T, Crescenzo N, Saracco P, Leone L, Ponzio G, Ramenghi U. Cell cycle analysis in the diagnosis of Fanconi's anemia. *Haematologica*. 2000;85(4):431-2.
101. Pinto FO, Leblanc T, Chamousset D, Le Roux G, Brethon B, Cassinat B, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica*. 2009;94(4):487-95.

102. Pulsipher M, Kupfer GM, Naf D, Suliman A, Lee JS, Jakobs P, et al. Subtyping analysis of Fanconi anemia by immunoblotting and retroviral gene transfer. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 1998;4(7):468-79.
103. Esmail Nia G, Fadaee M, Royer R, Najmabadi H, Akbari MR. Profiling Fanconi Anemia Gene Mutations among Iranian Patients. *Archives of Iranian medicine*. 2016;19(4):236-40.
104. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*. 2000;96(13):4064-70.
105. 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. *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(3):462-5.
106. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *Journal of medical genetics*. 2007;44(1):1-9.
107. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nature genetics*. 2007;39(2):162-4.
108. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, Boardman L, McWilliams R, de Andrade M, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer research*. 2005;65(2):383-6.
109. Rogers CD, van der Heijden MS, Brune K, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE, et al. The genetics of FANCC and FANCG in familial pancreatic cancer. *Cancer biology & therapy*. 2004;3(2):167-9.
110. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer research*. 2003;63(10):2585-8.
111. Rousset-Jablonski C, Gompel A. Screening for familial cancer risk: Focus on breast cancer. *Maturitas*. 2017;105:69-77.
112. Zierhut HA, Tryon R, Sanborn EM. Genetic counseling for Fanconi anemia: crosslinking disciplines. *Journal of genetic counseling*. 2014;23(6):910-21.

113. RAE. Definition of Registry 2017 [cited 2017 11.09.17]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=Vj40asb>.
114. Brooke EM, Organization WH. The current and future use of registers in health information systems. 1974.
115. Patient Registries. AHRQ (US Agency for Healthcare Research and Quality); 2014.
116. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Archives of internal medicine*. 1998;158(16):1754-60.
117. Bushby K, Lynn S, Straub T. Collaborating to bring new therapies to the patient--the TREAT-NMD model. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2009;28(1):12-5.
118. Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *Jama*. 2009;302(7):790-1.
119. Solomon DJ, Henry RC, Hogan JG, Van Amburg GH, Taylor J. Evaluation and implementation of public health registries. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 1991;106(2):142-50.
120. Glaser SL, Clarke CA, Gomez SL, O'Malley CD, Purdie DM, West DW. Cancer surveillance research: a vital subdiscipline of cancer epidemiology. *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16(9):1009-19.
121. Retchin SM, Wenzel RP. Electronic medical record systems at academic health centers: advantages and implementation issues. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*. 1999;74(5):493-8.
122. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4:79.
123. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries. 2012 [Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071639.pdf>].

124. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (London, England). 1986;1(8476):307-10.
125. Outomuro D, Mirabile LMJRB. Confidencialidad y privacidad en la medicina y en la investigación científica: desde la bioética a la ley. 2015;23(2):238-43.
126. Services USDoHH. The Belmont Report 1979 [cited 2018 01/19/18]. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.
127. Sciences CflOoM. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies 2009 [cited 2018 01/19/18]. Available from: <https://cioms.ch/?s=ethical+review+of+epidemiologic+studies>.
128. Press TNA. RARE DISEASES AND ORPHAN PRODUCTS 2010 [Available from: <https://www.nap.edu/read/12953/chapter/1>].
129. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;686:457-73.
130. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2001;50(Rr-13):1-35; quiz CE1-7.
131. Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. Fanconi Anemia. In: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014.
132. 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. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(8):1877-83.
133. Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, Harari-Shaham A, Diukman R, David M. Carrier frequency of autosomal-recessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? *Prenatal diagnosis*. 2008;28(3):236-41.

134. INEGI. Población México 2015 [cited 2018 13 noviembre 2018]. Available from: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/estructura/>.
135. García de Teresa B, Rodríguez A, Frías S. Estudio multidisciplinario del paciente con anemia de Fanconi. *Acta pediátrica de México*. 2016;37(1):54-9.
136. Callen E, Casado JA, Tischkowitz MD, Bueren JA, Creus A, Marcos R, et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood*. 2005;105(5):1946-9.
137. Kutler DI, Auerbach AD. Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. *Familial cancer*. 2004;3(3-4):241-8.
138. Zatterale A, Calzone R, Montone E, Pagano G. [The Italian Fanconi Anemia Registry]. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 1999;35(2):233-5.
139. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T, et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica*. 2010;95(8):1300-7.
140. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, De Die-Smulders C, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science (New York, NY)*. 2002;297(5581):606-9.
141. Levrán O, Attwooll C, Henry RT, Milton KL, Neveling K, Rio P, et al. The BRCA1-interacting helicase BRIP1 is deficient in Fanconi anemia. *Nature genetics*. 2005;37(9):931-3.
142. Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp BC, de Vries Y, Hussain S, Wiegant WW, et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nature genetics*. 2005;37(9):934-5.
143. Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, de Vries Y, Rooimans MA, Sheng Q, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nature genetics*. 2007;39(2):159-61.
144. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature genetics*. 2007;39(2):165-7.

145. Stevens H, Chyn Chua C, Wallis M, Hew S, Grigg A. Fanconi anemia in 55-year-old identical twins first presenting as fatal post-chemotherapy pancytopenia. *American journal of hematology*. 2016;91(12):1273-6.
146. Salud Sd. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [cited 2018 25.04.2018]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
147. Ishida R, Buchwald M. Susceptibility of Fanconi's anemia lymphoblasts to DNA-cross-linking and alkylating agents. *Cancer research*. 1982;42(10):4000-6.
148. Cingolani P, Platts A, Wang le L, Coon M, Nguyen T, Wang L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly*. 2012;6(2):80-92.
149. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic acids research*. 2010;38(16):e164.
150. Kim S, Jhong JH, Lee J, Koo JY. Meta-analytic support vector machine for integrating multiple omics data. *BioData mining*. 2017;10:2.
151. Ioannidis NM, Rothstein JH, Pejaver V, Middha S, McDonnell SK, Baheti S, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *American journal of human genetics*. 2016;99(4):877-85.
152. Velleuer E, Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Molecular and cellular pediatrics*. 2014;1(1):9.
153. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2008;113(12):3315-22.
154. Smetsers SE, Smiers FJ, Bresters D, Sonneveld MC, Bierings MB. Four decades of stem cell transplantation for Fanconi anaemia in the Netherlands. *British journal of haematology*. 2016;174(6):952-61.
155. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL, et al. X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the

phenotype caused by FANCB mutations. American journal of medical genetics Part A. 2011;155a(10):2370-80.

156. Dragana V, Sandra P, Emilija L, Milos K, Andreja L, Ivana J, et al. Prevalence of FA-D2 rare complementation group of Fanconi anemia in Serbia. Indian journal of pediatrics. 2014;81(3):260-5.

157. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. Blood. 2004;103(7):2498-503.

158. Dorsman JC, Levitus M, Rockx D, Rooimans MA, Oostra AB, Haitjema A, et al. Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. Cellular oncology : the official journal of the International Society for Cellular Oncology. 2007;29(3):211-8.

159. Sims AE, Spiteri E, Sims RJ, 3rd, Arita AG, Lach FP, Landers T, et al. FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. Nature structural & molecular biology. 2007;14(6):564-7.

160. Savage SA, Ballew BJ, Giri N, Chandrasekharappa SC, Ameziane N, de Winter J, et al. Novel FANCI mutations in Fanconi anemia with VACTERL association. American journal of medical genetics Part A. 2016;170a(2):386-91.

161. Ghazwani Y, AlBalwi M, Al-Abdulkareem I, Al-Dress M, Alharbi T, Alsudairy R, et al. Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients. Cancer genetics. 2016;209(4):171-6.

162. Winberg J, Gustavsson P, Papadogiannakis N, Sahlin E, Bradley F, Nordenskjold E, et al. Mutation screening and array comparative genomic hybridization using a 180K oligonucleotide array in VACTERL association. PloS one. 2014;9(1):e85313.