



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**“EVALUACIÓN DERMATOLÓGICA DE LOS PACIENTES QUE
FORMAN PARTE DEL REGISTRO DE ANEMIA DE FANCONI DE
MÉXICO”**

**PRESENTA:
DRA. ANDREA VENEGAS ANDRADE**

**TUTOR DE LA TESIS:
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**COTUTOR DE LA TESIS:
MOISÉS OSCAR FIESCO ROA
AYUDANTE DE INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS C,
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

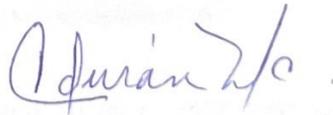
**“EVALUACIÓN DERMATOLÓGICA DE LOS PACIENTES QUE
FORMAN PARTE DEL REGISTRO DE ANEMIA DE FANCONI DE
MÉXICO”**



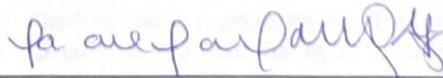
**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA**



**DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCÁRIZ GUTIÉRREZ
TUTOR DE TESIS**

Agradecimientos

Este proyecto fue desarrollado por el laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría a cargo de la Dra. Benilde García de Teresa, la Dra. Sara Frías Vázquez y el Dr. Moisés Fiesco Roa, bajo la tutoría de la Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez.

En este apartado tan importante, hago un primer agradecimiento muy especial a mis padres, quienes me han dado un apoyo incondicional durante mi proceso de formación y quienes han evidenciado el largo y complejo camino que he recorrido durante toda mi vida profesional. Mis padres, mi principal motivo y a quienes va dedicada esta tesis, que sin ellos no estaría en donde estoy en este momento.

Al Dr. Moisés Fiesco Roa (Moy), quien sin duda alguna ha sido mi mayor impulso en este proyecto. Por todo el esfuerzo y dedicación desde el día uno en que me ofreció unirme a este equipo de trabajo. Moy, te has convertido además de en mi maestro, en un gran amigo. Persiste siempre con esa vocación y ganas de enseñar. Eres un ser humano extraordinario.

A la Dra. María del Mar Sáez de Ocariz, mi tutora de tesis y jefa de mi servicio. Agradezco muchísimo su apoyo incondicional. Por impulsarme y estar conmigo de la mano en cada paso, no solo en este proyecto, si no durante toda la residencia. Un gran ser humano en todos los aspectos.

A la Dra. Benilde Gracia de Teresa (Ben), por su entrega tan admirable a este proyecto. Por impulsarme y por siempre hacerme revisiones tan precisas y rigurosas, ya que con esto me enseñó que las cosas se deben hacer de forma correcta.

A la Dra. Sara Frías Vázquez, quien me incentivó en todo momento con comentarios, correcciones y palabras de aliento. Sin duda un gran ejemplo a seguir y un ser muy admirable.

A Alfredo, Ledita, Uli, Armand, Manu, y todo el personal del laboratorio, agradezco infinitamente por su apoyo en el proyecto. Sin duda también han sido personas imprescindibles en el proceso.

Mención especial a mi primo (mi hermano) Carlos Mora, quien me ayudó a formular en Excel mi base de datos y siempre estuvo pendiente de mis avances.

A todo el Servicio de Dermatología (Dra. Orozco, Dra. Durán, Dra. Palacios, y Dra. Tere), por ser grandes maestras y ser parte de mi formación como subespecialista. Sin duda, con cada una aprendí cosas muy valiosas.

A todos mis compañeros y amigos de Derma, con quienes lloré y me reí a carcajadas e hicieron que tuviera una residencia más llevadera. A todos mis amigos de la vida, quienes me han apoyado y han visto el arduo camino que ha sido llegar hasta aquí.

Finalmente, con esto concluyo mis agradecimientos y ahora sí viene la etapa donde termino mi formación como estudiante para empezar la vida laboral. Gracias, gracias infinitas a toda la gente que estuvo presente en este largo camino.

Índice

RESUMEN.....	1
1. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	4
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
5. HIPÓTESIS.....	6
6. OBJETIVOS.....	6
• General.....	6
• Específicos.....	6
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
a) Tipo de estudio.....	6
b) Universo de estudio.....	6
• Población objetivo.....	6
• Población elegible.....	7
c) Criterios de selección.....	7
• Criterios de inclusión.....	7
• Criterios de exclusión.....	7
d) Definición operacional de las variables.....	7
8. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	7
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	8
11. RESULTADOS.....	8
a) Características generales de la muestra estudiada.....	8
b) Alteraciones de la pigmentación.....	11
I. Hiperpigmentación generalizada y periorifical.....	11
II. Manchas hiperpigmentadas.....	11
III. Manchas hipopigmentadas.....	14
c) Tumores.....	16
I. Neoformaciones de aspecto papular pigmentadas.....	16
i. Análisis histopatológico.....	17
II. Nevos melanocíticos.....	18
d) Combinatoria de lesiones.....	19
e) Otras lesiones.....	20

12. DISCUSIÓN	20
13. CONCLUSIONES	25
14. PERSPECTIVAS	26
15. REFERENCIAS	27
16. ANEXOS	29

RESUMEN

Antecedentes: la anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética poco frecuente, la cual presenta predisposición a falla medular, alteraciones del desarrollo físico y cáncer. Los pacientes tienen una vasta gama de manifestaciones clínicas, dentro de las que se incluyen las dermatológicas, las cuales hasta el momento han sido poco estudiadas, encontrando principalmente alteraciones en la pigmentación.

Objetivo: Analizar las características dermatológicas de los pacientes que forman parte del Registro de Anemia de Fanconi de México (RAFMex).

Material y métodos: estudio observacional, analítico, transversal, prolectivo y prospectivo, a través de una exploración física dermatológica de forma estandarizada y homogénea en pacientes con diagnóstico confirmado de AF e incluidos en el RAFMex.

Resultados: Se realizó una evaluación dermatológica sistematizada y homogénea en 36 pacientes con diagnóstico confirmado de AF de junio de 2021 a marzo de 2023. La mediana de edad fue de 11 (1.7-26) años y una proporción femenino:masculino de 1:0.8. La muestra fue mayoritariamente pediátrica (80%). Todos los pacientes tuvieron hallazgos dermatológicos: manchas hiperpigmentadas (frecuencia del 97%, mediana de número de 13 [0-62]); manchas hipopigmentadas (frecuencia del 93%, mediana de número de 3 [0-33]); hiperpigmentación periorifical (83%); acantomas planos pigmentados (frecuencia del 64%, mediana de número de 6.5 [0-179]); y nevos melanocíticos (frecuencia del 92%, mediana de número de 12.5 [0-111]). No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el número de manchas hiperpigmentadas. Se encontró una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre la edad y el número de manchas hipopigmentadas considerando a toda la muestra ($r = -0.40195$, $p = 0.0151$). Se encontró una correlación débil estadísticamente significativa entre la edad y el número de acantomas considerando el sexo femenino ($r = 0.46322$, $p = 0.03969$). Se encontró una correlación positiva muy fuerte estadísticamente significativa entre la edad y el número de nevos melanocíticos considerando solo pacientes del sexo femenino ($r = 0.85854$, $p = 1.0E^{-06}$).

Conclusiones: en contraste con los estudios retrospectivos, la evaluación sistemática de la piel reveló manifestaciones en todos los pacientes. Este estudio confirmó que las manchas hiperpigmentadas son el hallazgo dermatológico más frecuente en AF y detalla que sus características son diferentes a otras genodermatosis. Además, describe un nuevo hallazgo consistente en hiperpigmentación periorifical y reclasifica las manchas tipo efélides en pliegues previamente descritas, como acantomas planos pigmentados. La piel es un órgano de fácil acceso que se evalúa mediante inspección, por lo que la detección de las diversas manifestaciones en la AF es fundamental para aumentar la sospecha diagnóstica o para realizar un diagnóstico precoz y preciso.

Palabras clave: anemia de Fanconi, manchas, pigmentación, acantomas.

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad cromosómica con una amplia heterogeneidad fenotípica y genotípica.¹ La prevalencia es de 1-9 casos por millón de personas.² Esta enfermedad es causada por variantes patogénicas en uno de los 22 genes *FANC* (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7* y *FANCW/RFWD3*).¹ Estos genes codifican para proteínas que, junto con otras proteínas asociadas, conforman la vía de reparación del DNA FA/BRCA.³ Esta vía tiene como función principal, regular la reparación por recombinación homóloga de enlaces covalentes cruzados (ICL, por sus siglas en inglés) en la molécula de ADN.³ Las variantes patogénicas (VP) en estos genes explican el fenotipo de más de 99% de los pacientes con AF.¹ El patrón de herencia es ligado al X para *FANCB*, autosómico dominante para *FANCR* y autosómico recesivo para el resto de los genes.¹

Los primeros casos de AF fueron reportados por Guido Fanconi, un pediatra suizo, quien en 1927 describió a tres hermanos con alteraciones en el desarrollo físico (talla baja, microcefalia, hiperpigmentación cutánea y macroorquidismo) y anemia.⁴

Las manifestaciones que integran el fenotipo de la AF pueden agruparse en 3 rubros: hematológicas, oncológicas y del desarrollo físico.⁵

Las alteraciones hematológicas dan el nombre a la enfermedad y tienen una mediana de edad de presentación de 6.5 años.⁵ Aproximadamente 77% de los pacientes presentan alteraciones hematológicas al momento del diagnóstico y 96% las desarrolla a lo largo de la vida.⁶ Las manifestaciones hematológicas pueden ser leves, como citopenias asintomáticas, o graves, como la paitopenia, la cual es la principal complicación.^{5,6} Otras complicaciones comunes en los pacientes con AF son el síndrome mielodisplásico y la leucemia, más frecuentemente la leucemia mieloide aguda (LMA), aunque también se han reportado otros tipos de leucemias.⁷

Respecto a las alteraciones oncológicas, el porcentaje de pacientes que desarrolla cáncer varía de 12 a 20% de acuerdo con la población estudiada.⁷ La mediana de edad de presentación de cáncer, incluyendo todos los tipos de cáncer, es de 16 años.⁷ La edad de presentación de los cánceres asociados a la AF es más temprana que en la población general.⁸ Se ha estimado que aproximadamente 50% de los pacientes con AF puede desarrollar más de una neoplasia.⁹

Del total de neoplasias reportadas, 39% son leucemias, de éstas el 80% son LMA.^{7,8} La incidencia acumulada de leucemia en pacientes con AF es de 37% a los 40 años.^{7,8} Los tumores sólidos, en particular los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello se presentan frecuentemente en la 3ª década de la vida, resaltando la importancia de una evaluación periódica.^{7,8} Un gran porcentaje de pacientes presenta lesiones orales premalignas (eritroplaquias y/o eritroplaquias) como manifestaciones iniciales de un proceso tumoral.^{10,11}

Estudios retrospectivos, han mostrado que al menos una alteración del desarrollo físico se describe en alrededor del 80% de los pacientes con AF.¹² Éstas son, extremadamente heterogéneas y pueden afectar a múltiples sistemas.^{1,12} Las anomalías del desarrollo físico, clásicamente, descritas en AF incluyen las que conforman la asociación VACTERL-H [atresia **E**sofágica, alteraciones **R**enales, extremidades superiores (**L**imb) e **H**idrocefalia].^{13,14} Se ha reportado que entre el 5 y el 30% de los pacientes con AF tienen ≥ 3 de las manifestaciones del acrónimo VACTERL-H.^{12,14} Otras anomalías comunes en AF pero que no forman parte de VACTERL-H fueron agrupadas en el acrónimo PHENOS [**P**igmentación de la piel, **m**icrocefalia (small **H**ead), **m**icroftalmia (small **E**yes), **m**alformaciones del sistema **N**ervioso, alteraciones **O**tológicas y **t**alla baja (short **S**tature)].^{12,14} Las anomalías de PHENOS son útiles cuando se aborda un paciente con VACTERL-H, ya que aquel paciente que tiene 4 o más anomalías de PHENOS es más probable que tenga AF.¹⁴

De acuerdo con una revisión de 561 casos con AF, las anomalías del desarrollo físico más frecuentes son: talla baja (43%), malformaciones del eje radial (40%), alteraciones pigmentarias de la piel (37%), microcefalia (27%) y anomalías renales (27%).¹² El porcentaje de pacientes con ciertas anomalías se eleva tras su búsqueda intencionada. Por ejemplo, la presencia de alteraciones pigmentarias pueden ser detectadas después de una evaluación intencionada hasta en el 97% de las personas estudiadas.^{15,16}

A pesar de que la mayoría de los pacientes con AF presentan hallazgos físicos identificables que podrían ayudar en la sospecha diagnóstica a edades tempranas, la mayoría de los pacientes no son diagnosticados hasta que presentan complicaciones hematológicas y/u oncológicas.^{17,18}

A pesar de que las anomalías dermatológicas se detectaron desde la primera descripción del cuadro de AF, hay pocos estudios en los que se analice de forma sistemática.^{4,15} Estas alteraciones incluyen cambios pigmentarios como manchas hiperpigmentadas, manchas hipopigmentadas, lesiones hiper e hipopigmentadas tipo efélides en áreas de flexión.¹⁵

En la **tabla 1** se presenta la comparación de diversos estudios, en donde se muestra la población y los porcentajes de las manifestaciones dermatológicas encontradas.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de la AF es importante porque, a pesar de ser una enfermedad poco frecuente, los pacientes presentan una mortalidad elevada, asociada principalmente a las alteraciones hemato-oncológicas. El reconocimiento temprano de esta enfermedad, el cual puede ser motivado por las alteraciones dermatológicas en el contexto de una falla medular o un síndrome dismorfológico, impacta de forma directa en la sobrevivencia de las personas con AF.

Además, la piel al ser el órgano más extenso de cuerpo y estar accesible para evaluarse por inspección y/o palpación representa una oportunidad excepcional durante la exploración física.

Estudios retrospectivos informan que en alrededor del 35% de los pacientes se han descrito alteraciones de la piel; sin embargo, tras la revisión intencionada, este porcentaje se eleva hasta el 97%. Consideramos que este porcentaje puede ser similar en población mexicana y, a la fecha, no hay descripciones estandarizadas y homogéneas sobre las anomalías cutáneas.

2. JUSTIFICACIÓN

La descripción de la frecuencia, el tipo, el número, la topografía y la morfología de las manifestaciones cutáneas representa una ventana de oportunidad para incrementar la sospecha diagnóstica, disminuir la odisea diagnóstica y plantear hipótesis sobre la fisiopatología de la AF.

Debido a las manifestaciones dermatológicas, la AF puede ser diagnóstico diferencial de algunas genodermatosis. Por las manchas hiperpigmentadas, un diagnóstico diferencial evidente es la neurofibromatosis tipo 1 (NF1);¹⁹ sin embargo, otras RASopatías y síndromes de inestabilidad genómica también pueden cursar con este tipo de alteraciones de pigmentación. Con relación a las manchas hipopigmentadas, una entidad, clásicamente, asociada con estas es la esclerosis tuberosa (ET).²⁰ Tanto la NF1 como la ET cuentan con criterios diagnósticos y características peculiares en cuanto a la morfología de las manchas mencionadas, lo cual no está descrito para AF.

Tabla 1. Resumen de las principales manifestaciones dermatológicas de esta entidad descritas en la literatura

Artículo	Número de pacientes	Alteraciones en la pigmentación cutánea n (%)	Hiper-pigmentación generalizada n (%)	Hiper-pigmentación flexural n (%)	Hipo-pigmentación generalizada n (%)	Manchas café con leche n (%)	Manchas hipo-pigmentadas n (%)	Lesiones tipo efélides en áreas de flexión n (%)
Ruggiero, et al. ¹⁵ Estudio prospectivo. Evaluación por Dermatología.	93	90 (96)	NR	6 (6.5)	NR	86 (92.5)	43 (46.2)	23 (24.7)
Altintas, et al. ¹⁶ Estudio retrospectivo. Autorreporte de los participantes.	138	94 (68.1)	47 (34.1)	NR	0	54 (39.1)	50 (36.2)	NR
Altintas, et al. ¹⁶ Estudio prospectivo. Evaluación en el marco de la cohorte del NCI.	57	47 (82.5)	24 (42.1)	NR	2 (3.5%)	33 (57.9)	40 (70.2)	NR

*NIC, National Cancer Institute; NR, no referido.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son, cuál es la frecuencia, número y localización de las manifestaciones dermatológicas encontradas en los pacientes con anemia de Fanconi incluidos en RAFMex?

4. HIPÓTESIS

El tipo, frecuencia, número y localización de las manifestaciones dermatológicas de los pacientes que forman parte del RAFMex son semejantes a lo descrito en la literatura.

5. OBJETIVOS

- **General**
 - Analizar las características dermatológicas de los pacientes que forman parte del Registro de Anemia de Fanconi de México.
- **Específicos**
 - Describir la frecuencia de pacientes con manifestaciones dermatológicas.
 - Clasificar los tipos de lesiones dermatológicas.
 - Describir la frecuencia de cada tipo de alteración dermatológica.
 - Describir la topografía y morfología de las lesiones dermatológicas.
 - Identificar factores asociados con la aparición de las lesiones dermatológicas (medicamentos, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, enfermedad injerto contra huésped, entre otras).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio

Observacional, analítico, transversal, prolectivo y prospectivo, a través de una exploración física dermatológica de forma estandarizada y homogénea en pacientes incluidos en el RAFMex.

b) Universo de estudio

- **Población objetivo**

Pacientes con diagnóstico confirmado de AF e incluidos en el RAFMex.

- **Población elegible**

Pacientes con diagnóstico confirmado de AF e incluidos en el RAFMex de junio de 2021 a marzo de 2023.

c) Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

- Paciente que tenga diagnóstico confirmado de AF por prueba citogenética o genotipo.
- Paciente que forme parte del RAFMex habiendo firmado de consentimiento informado y, si aplica, asentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

- Paciente que no cuente con exploración dermatológica.

d) Definición operacional de las variables

Ver Anexo 1.

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo de tamaño de la muestra debido a que este estudio tuvo un muestreo no probabilístico dependiente de la accesibilidad (por conveniencia) por la baja frecuencia de la enfermedad. En el periodo de elegibilidad se incluyeron 36 pacientes quienes fueron contactados para la evaluación dermatológica dirigida.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinó la normalidad de las variables (prueba de Kolmogorov-Smirnov). El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se expresa en promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartiles, dependiendo de su curva de distribución; para las variables nominales se usaron frecuencias y porcentajes.

La búsqueda de asociaciones entre variables se hizo a través de Chi-cuadrada, U de Mann-Whitney, t de Student, o regresión logística, dependiendo del tipo de variable y su distribución.

Cualquier valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Se emplearon Microsoft Excel Office 365 (Microsoft, Redmond, WA, USA), y R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org/>).

9. ASPECTOS ÉTICOS

Se enfatizó el respeto, dignidad y confidencialidad de los derechos de los pacientes.

El proyecto se apegó a la NOM-012-SSA3-2012 (proyectos de investigación para la salud en seres humanos).

Los datos personales y resultados de los pacientes fueron manejados de forma codificada y confidencial [Declaración de Helsinki, La ley General de Salud y las Buenas Prácticas Clínicas y de Armonización del ELSI (del inglés “Ethical, Legal and Social Issues”)].

Se realizó la firma de aviso de privacidad, para el resguardo y manejo de los datos personales, una carta de consentimiento informado, y en caso de pacientes mayores de 7 años y menores de 18, una de asentimiento informado.

Este trabajo se realizó en el marco del proyecto 2020/053, titulado “Evaluación de pacientes con sospecha y diagnóstico de anemia de Fanconi para integrar el Registro de anemia de Fanconi de México”, el cual está aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

10. RESULTADOS

a) Características generales de la muestra estudiada

De junio de 2021 a marzo de 2023 se realizó la exploración física dermatológica de 36 pacientes del RAFMex (**Figura 1**). Veinte pacientes (56%) fueron de sexo femenino, con una proporción femenino:masculino de 1:0.8 ($p>0.05$) (**Tabla 2**). La mediana de edad al momento de la exploración física fue de 11 años, con un rango de 1 año 7 meses a 26 años (**Tabla 2**).



Figura 1. Diseño del estudio. A los pacientes con diagnóstico confirmado de AF se les realizó una exploración física estandarizada para la evaluación de las manifestaciones dermatológicas de junio del 2021 a marzo 2023.

De todos los pacientes, 5 (14%) habían sido trasplantados. Entre los pacientes postransplantados, 2/5 presentaron enfermedad injerto contra huésped (**Tabla 2**).

En cuanto al tratamiento farmacológico, 17 (47%) no tomaron algún medicamento, 9 (25%) danazol, 5 (14%) provirón, 12 (33%) prednisona, 2 (6%) eltrombopag, 4 (11%) suplementos y 7 (19%) tomaron algún otro fármaco como parte del manejo de la falla medular (**Tabla 2**).

Treinta (83%) de los pacientes o sus familias reportaron haber notado la presencia de lesiones cutáneas. Teniendo en cuenta estos 30 pacientes, 26 (87%) observaron las lesiones antes del diagnóstico de AF y el resto después recibir el diagnóstico (**Tabla 2**). La exposición solar reciente fue otro de los parámetros valorados, y fue referida por 24 (67%) pacientes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características generales de los 36 pacientes evaluados	
Sexo, n (%)	
Femenino	20 (56)
Masculino	16 (44)
Edad, mediana en años al diagnóstico (rango)	11 (1.7 – 26)
TCPH, n (%)	
No	31(86)
Sí	5 (14)
EICH	2 (5)
Tratamiento farmacológico, n (%)	
No	17 (47)
Si	19 (53)
Danazol	9 (25)
Provirón	5 (14)
Prednisona	12 (33)
Eltrombopag	2 (6)
Suplementos	4 (11)
Otro medicamento	7 (19)
Exposición reciente al sol, n (%)	
No	12 (33)
Sí	24 (67)
Autoreporte de lesiones cutáneas, n (%)	
No	6 (17)
Si	30 (83)
Previo al diagnóstico de AF	
No	4 (13)
Sí	26 (87)

Tabla 2. Características generales de los 36 pacientes evaluados	
Fototipo, n (%)	
III	16 (45)
IV	17 (47)
V	3 (8)
Pacientes con al menos una alteración dermatológica, n (%)	
Sí	36 (100)
Abreviaturas: AF, anemia de Fanconi; EICH: enfermedad injerto contra hospedero. TCPH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.	

Todas las personas exploradas tuvieron al menos una manifestación dermatológica. La palidez generalizada se encontró en 6 (16%) de los pacientes. El fototipo de las personas fue III en 45%, IV en 47% y V en 8%; otros fototipos no fueron identificados en la muestra evaluada. **(Tabla 2).**

La mediana de número de lesiones por paciente fue de 55, con un rango de 8 a 267 lesiones individuales. Se encontró una correlación positiva moderada estadísticamente significativa entre la edad y el número de lesiones considerando a los 36 pacientes ($r = 0.4698$, $p = 0.00384$). Esta correlación se hizo positiva fuerte manteniéndose estadísticamente significativa cuando se analizaron solo a pacientes del sexo femenino ($r = 0.62326$, $p = 0.00333$) y se perdió la significancia estadística tras el análisis de los masculinos **(Tabla 3).**

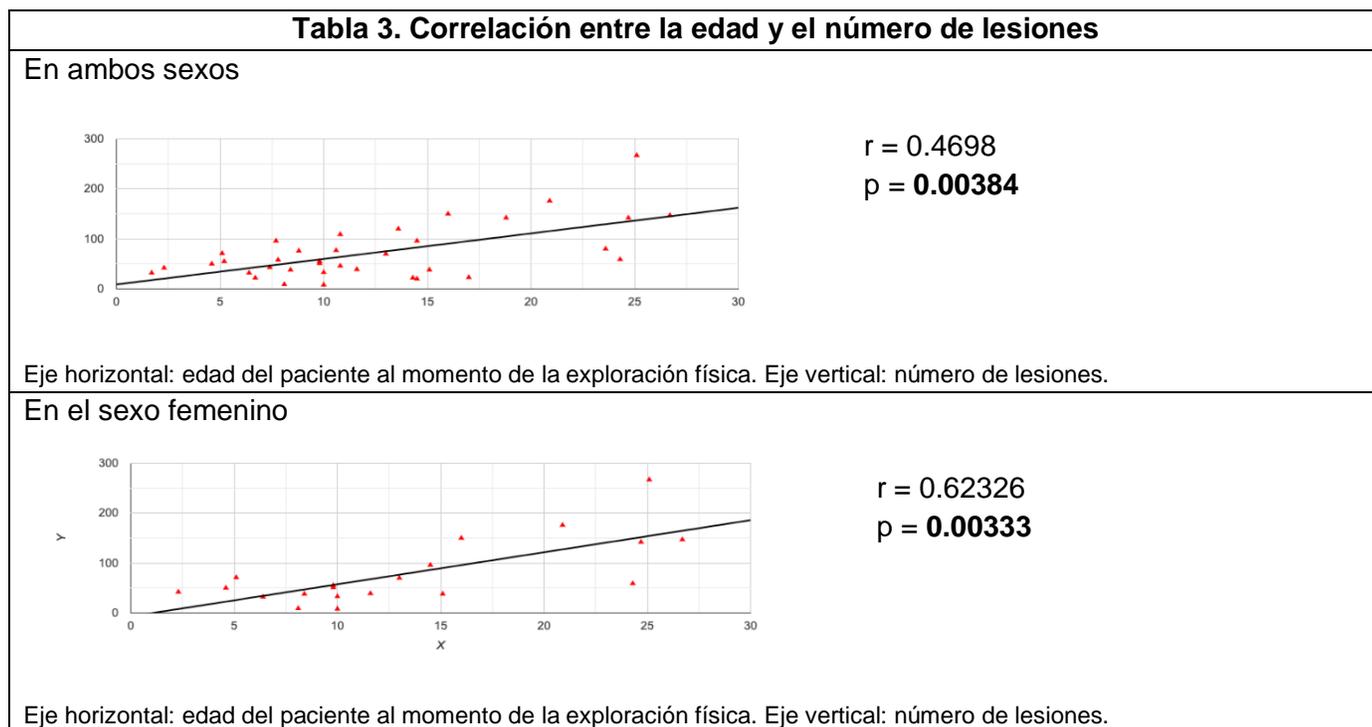
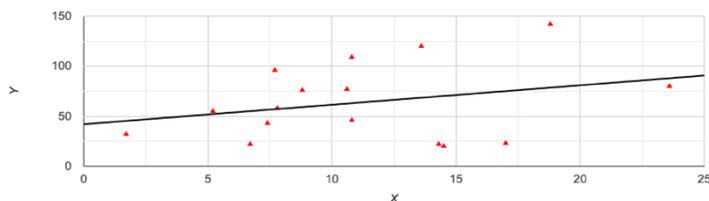


Tabla 3. Correlación entre la edad y el número de lesiones

En el sexo masculino



$$r = 0.20324$$

$$p = 0.45028$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

b) Alteraciones de la pigmentación

Al momento de la evaluación dermatológica, todas las personas evaluadas tuvieron, al menos, una alteración de la pigmentación.

Se evaluaron anomalías de pigmentación generalizadas y localizadas. Una de las alteraciones de pigmentación localizadas fueron la periorifical y las manchas. Para cada mancha se evaluaron los límites (bien o mal definidos) y la forma (regular [redonda u ovalada] o irregular [deshilachados o sin forma característica]).

Por otro lado, otro hallazgo encontrado fue discromía (hipo e hiperpigmentación) y manchas hipopigmentadas en confeti.

I. Hiperpigmentación generalizada y periorifical

La hiperpigmentación generalizada se observó en 17 (43%) pacientes. Tras la exploración estandarizada se identificó además de la hiperpigmentación generalizada, hiperpigmentación periorifical. Esta fue periorbitaria y perioral en 30 pacientes (83%), perinasal en 28 pacientes (78%), periumbilical en 25 pacientes (70%) y periauricular en 14 pacientes (39%). En la **Figura 2** se muestran ejemplos de estas alteraciones.

II. Manchas hiperpigmentadas

Las manchas hiperpigmentadas se observaron en 35 (97%) de los pacientes evaluados. Se analizaron un total de 606 manchas hiperpigmentadas en todos los pacientes. La mediana de número de estas lesiones por paciente fue de 13, con un rango de 0 a 62 y un total de 606 manchas hiperpigmentadas en toda la muestra estudiada.

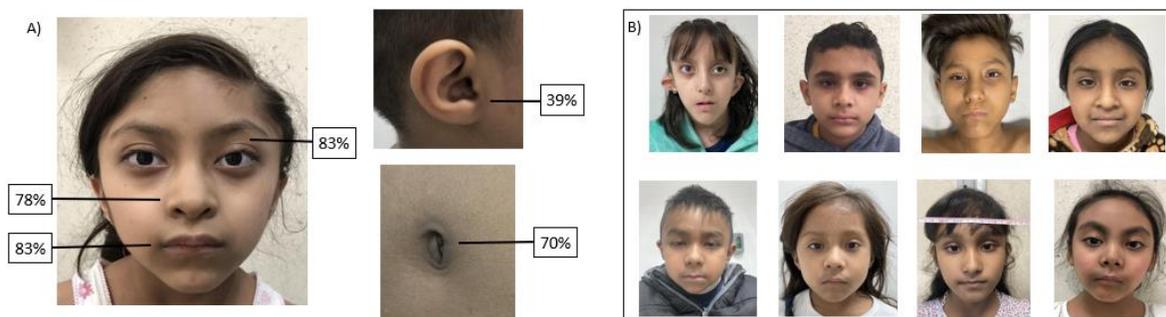


Figura 2. Hiperpigmentación periorifical. A) La hiperpigmentación periorbitaria y perioral se observó en 83% pacientes, la perinasal en 76%, la periumbilical en 70% y la periauricular en 39%. B) Otros pacientes en quienes se evidencia la hiperpigmentación periorifical.

Con respecto al tamaño, la mediana de la longitud de estas lesiones fue de 9 mm con un rango de 1 a 260 mm. De las 606 manchas hiperpigmentadas, 481 (79.4%) y 188 (31%) midieron ≥ 5 mm y ≥ 15 mm en su eje mayor, respectivamente.

De las manchas hiperpigmentadas, 487/606 (80%) estaban bien delimitadas, el resto se observaron mal delimitadas. Por otro lado, 245/606 (41%) tuvieron una forma regular. Dentro de aquellas manchas con forma regular, 150/606 (25%) fueron ovaladas y 95/606 (16%) redondas. Mientras que dentro las manchas con forma irregular, 73/606 (12%) tuvieron un aspecto “deshilachado” y 288/606 (47%) no tuvieron forma característica (**Tabla 4**).

Tabla 4. Morfología de las manchas hiperpigmentadas			
Forma regular		Forma irregular	
Ovaladas		Deshilachadas	
Redondas		Sin forma	

Con relación a la topografía de las manchas hiperpigmentadas, 31 (88%) pacientes tuvieron estas lesiones en tórax posterior, 24 (68%) en abdomen, 23 (66%) en muslos, 22 (63%) en tórax anterior, 19 (54%) en muslo derecho, 12 (34%) en ambas piernas, 11 (31%) en brazo izquierdo, 10 (27%) en brazo derecho y misma proporción en nalga izquierda, 8 (23%) en nalga derecha, 7 (20%) en antebrazo derecho, 6 (17%) en cara, 5 (14%) en antebrazo izquierdo, 4 (11%) en pie derecho, 3 (9%) en región cervical anterior, 2 (6%) en región cervical posterior y misma proporción en manos y, 1 (3%) en piel cabelluda (**Figura 3**).

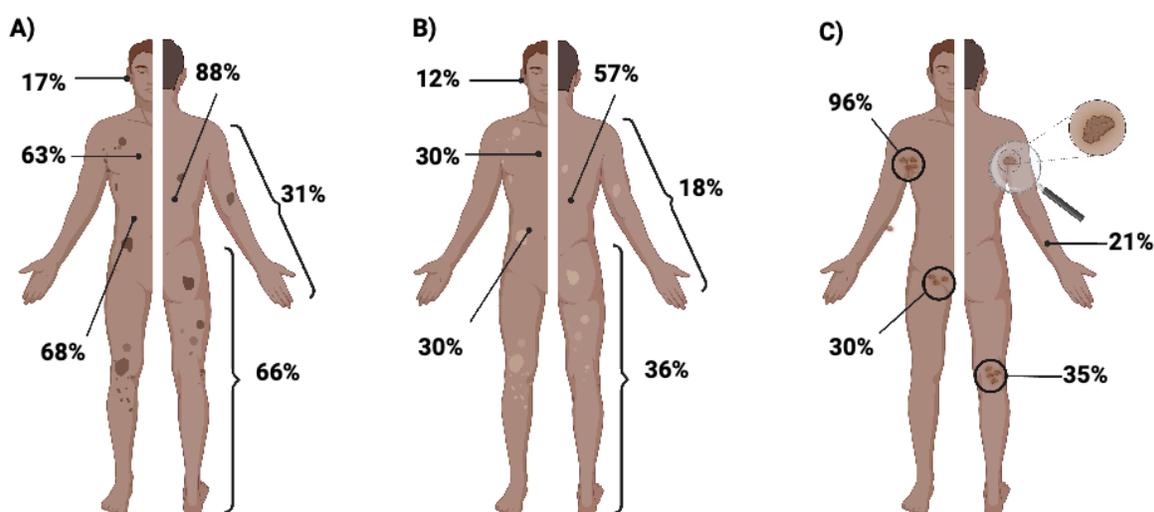


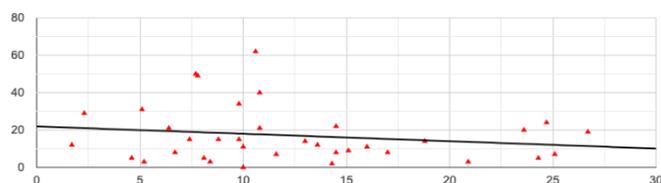
Figura 3. Topografía de las manchas hiperpigmentadas, manchas hipopigmentadas y acantomas planos.

A) Manchas hiperpigmentadas. El 88% pacientes tuvieron estas lesiones en tórax posterior, 68% en abdomen, 66% en extremidades inferiores, 63% en tórax anterior, 31% en extremidades superiores y 17% en cabeza y cuello. **B)** Manchas hipopigmentadas. El 57% en tórax posterior, 36% en extremidades superiores, 30% en tórax anterior y misma proporción en abdomen, 18% en extremidades superiores y 12% en cabeza y cuello. **C)** Acantomas planos. Veintidos de los 23 (96%) pacientes las tuvieron en axilas, 35% en fosas poplíteas, 30% en ingles y en 21% pacientes se observaron estas en dorso de las manos, dorso de las muñecas y región dorsal de los antebrazos.

No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre la edad y el número de manchas hiperpigmentadas, ni analizando toda la muestra ni analizando cada sexo por separado (**Tabla 5**).

Tabla 5. Correlación entre la edad y el número de manchas hiperpigmentadas

En ambos sexos

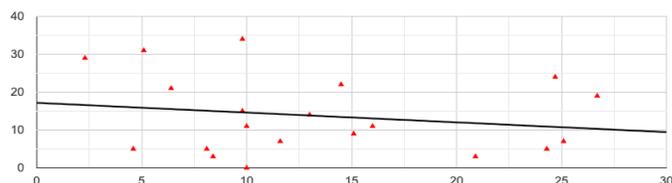


$$r = -0.14141$$

$$p = 0.41069$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

En el sexo femenino

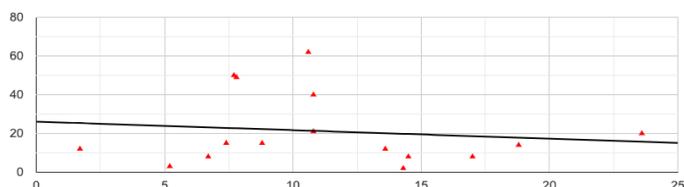


$$r = -0.13844$$

$$p = 0.56052$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

En el sexo masculino



$$r = -0.05026$$

$$p = 0.85335$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

III. Manchas hipopigmentadas

Las manchas hipopigmentadas se observaron en 33 (92%) de los pacientes evaluados. La mediana de número de lesiones por paciente fue de 3, con un rango de 0 a 33 manchas hipopigmentadas por paciente y un total de 190 manchas hipopigmentadas en toda la muestra estudiada.

Con respecto al tamaño de estas lesiones, la mediana de la longitud fue de 10 mm, con un rango de 2 a 120 mm. De las 190 manchas hipopigmentadas 138 (72.6%) midieron más 5 mm en su eje mayor.

De las manchas hipopigmentadas, 145/190 (76%) estaban bien delimitadas, el resto se observaron mal delimitadas. Con relación a la forma, 78 (41%) presentaron una forma regular, de las cuales 55/190 (29%) fueron ovaladas y 23/190 (12%) redondas. De las manchas con forma irregular, 15/190 (8%) tuvieron un aspecto “deshilachado” y 97/190 (51%) no tuvieron alguna forma característica (**Tabla 6**).

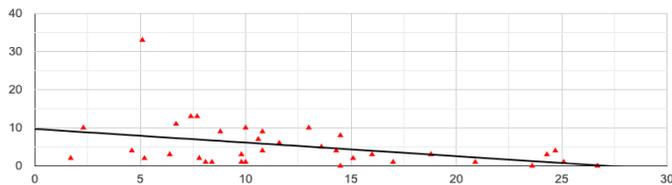
Tabla 6. Morfología de las manchas hipopigmentadas			
Forma regular		Forma irregular	
Ovaladas		Deshilachadas	
Redondas		Sin forma	

Con relación a la topografía, 19 (57%) pacientes tuvieron manchas hipopigmentadas en tórax posterior, 12 (36%) en muslo derecho, 10 (30%) en tórax anterior y misma proporción en abdomen, 7 (21%) en muslo izquierdo, 6 (18%) en brazo derecho y misma proporción en ambas nalgas, 5 (15%) en pierna izquierda, 4 (12%) en brazo izquierdo, misma proporción en región cervical anterior, antebrazo izquierdo y pierna derecha 3 (9%), misma proporción en cara, piel cabelluda, antebrazo derecho e pie izquierdo 2 (6%), y solo un paciente (3%) tanto en región cervical posterior, manos y pie derecho (**Figura 3**).

Se encontró una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre la edad y el número de manchas hipopigmentadas considerando a toda la muestra de pacientes estudiados ($r = -0.40195$, $p = 0.0151$). No se encontró correlación estadísticamente significativa tras el análisis por sexo. (**Tabla 7**).

Tabla 7. Correlación entre la edad y el número de manchas hipopigmentadas

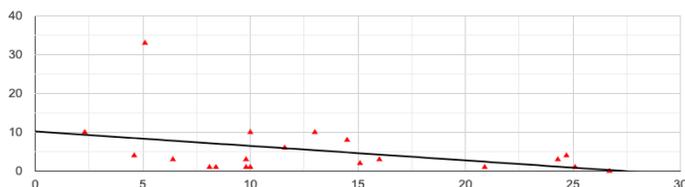
En ambos sexos



$r = -0.40195$
 $p = 0.0151$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

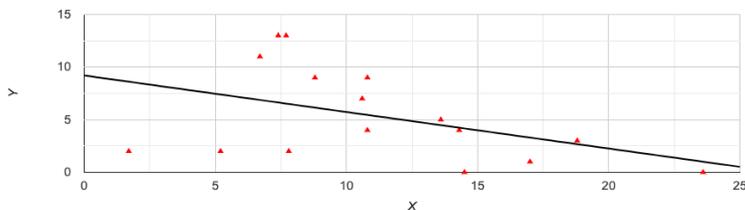
En el sexo femenino



$r = -0.34477$
 $p = 0.13658$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

En el sexo masculino



$r = -0.45004$
 $p = 0.08026$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

c) Tumores

I. Neoformaciones de aspecto papular pigmentadas

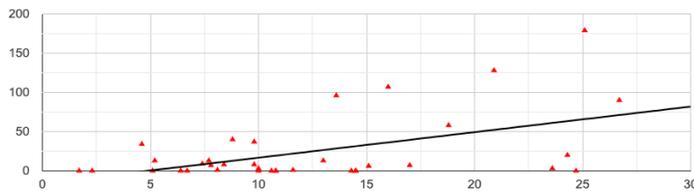
Se observaron neoformaciones hiperpigmentadas de aspecto papular en 23 (64%) de los pacientes analizados. La mediana de número de lesiones por paciente fue de 6.5, con un rango de 0 a 179 neoformaciones por paciente, con un total de 359 lesiones en toda la muestra estudiada.

Con relación a la localización, entre aquellos pacientes que presentaron las lesiones, 22 de los 23 (96%) pacientes las tuvieron en axilas, 8/23 (35%) en fosas poplíteas, 7/23 (30%) en ingles y en 5/23 (21%) pacientes se observaron en el dorso de las manos, dorso de las muñecas y región dorsal de los antebrazos (**Figura 3**).

No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el número de neoformaciones cuando se analizó a la totalidad de la muestra ni el análisis del sexo masculino ($r = 0.31254$, $p = 0.06347$ y $r = 0.05078$, $p = 0.85185$). (**Tabla 8**). Sin embargo, el análisis por sexo femenino sí mostró una correlación débil estadísticamente significativa entre la edad y el número de tumores ($r = 0.46322$, $p = 0.03969$) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Correlación entre la edad y el número de neoformaciones de aspecto papular hiperpigmentadas.

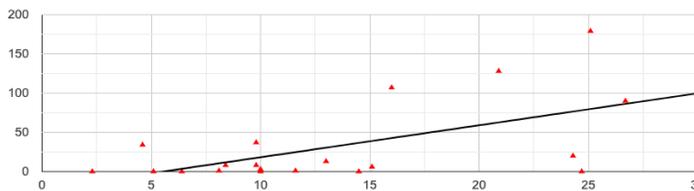
En ambos sexos



$r = 0.31254$
 $p = 0.06347$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

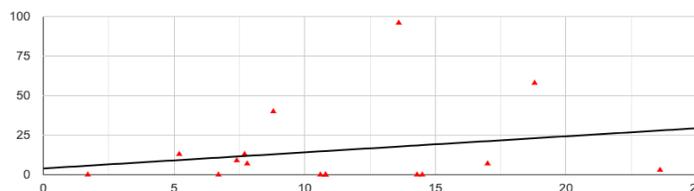
En el sexo femenino



$r = 0.46322$
 $p = 0.03969$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

En el sexo masculino



$r = 0.05078$
 $p = 0.85185$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

i. Análisis histopatológico

Se realizó biopsia de las lesiones de región axilar a dos pacientes para su análisis histopatológico. La muestra se envió en formol al área de Dermatopatología, reportándose en ambos casos una epidermis con acantosis regular e hiperqueratosis, así como elongación de los procesos interpapilares. Los queratinocitos mostraron abundante citoplasma eosinofílico. (**Figura 4**). De acuerdo con las características clínicas e

histopatológicas se propone como una variante de acantoma: **acantoma plano pigmentado**.



Figura 4. Biopsia de una neoformación de aspecto papular hiperpigmentada (teñida con hematoxilina y eosina). Epidermis con acantosis regular e hiperqueratosis (cuadro rojo) y elongación de los procesos interpapilares (círculo rojo).

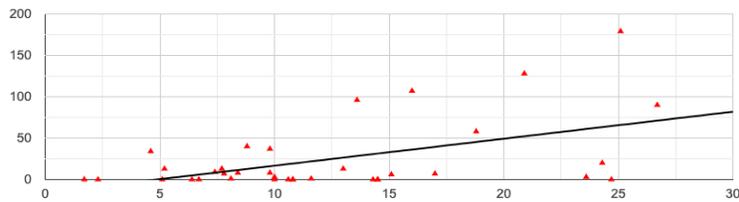
II. Nevos melanocíticos

Un número mayor a 25 nevos melanocíticos se observó en 33 (92%) de los pacientes analizados. La mediana del número de lesiones por paciente fue de 12.5, con un rango de 0 a 111 nevos melanocíticos por paciente, con un total de 754 nevos en toda la muestra estudiada. Con relación a la localización, 31 de los 33 (94%) pacientes en que se observaron nevos los tuvieron en cara, 23/33 (70%) en tórax posterior, 17/33 (52%) en tórax anterior, 16/33 (48%) en brazo izquierdo, 15/33 (45%) en muslo derecho, y 4/33 (12%) en abdomen. En su mayoría los nevos tuvieron un tamaño de 1 mm de diámetro, llegando a hasta de 10mm, excepto por un nevo de 30 mm en un paciente de 12 años. Ninguno de los nevos melanocíticos presentó datos de atipia (homogéneos, con bordes regulares y simétricos) a la exploración física y/o dermatoscópica.

Se encontró una correlación positiva fuerte estadísticamente significativa entre la edad y el número de nevos melanocíticos ($r = 0.66826$, $p = 1.0E^{-05}$). Esta correlación se hizo muy fuerte considerando solo pacientes del sexo femenino ($r = 0.85854$, $p = 1.0E^{-06}$) y no fue estadísticamente significativa al considerar solo a masculinos (**Tabla 9**).

Tabla 9. Correlación entre la edad y el número de nevos melanocíticos.

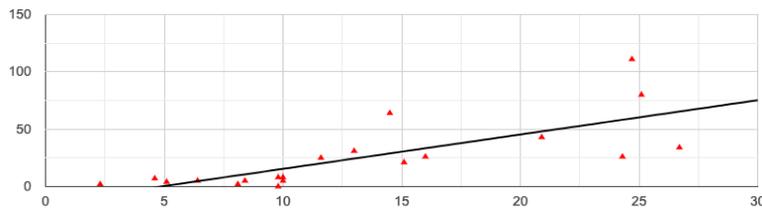
En ambos sexos



$$r = 0.66826$$
$$p = 1.00E-05$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

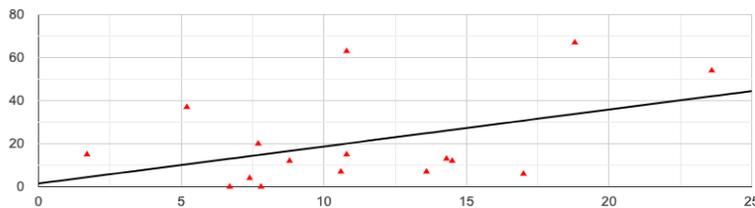
En el sexo femenino



$$r = 0.85854$$
$$p = 1.274E-06$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

En el sexo masculino



$$r = 0.2679$$
$$p = 0.31579$$

Eje horizontal: edad del paciente al momento de la exploración física. Eje vertical: número de lesiones.

d) Combinatoria de lesiones

Al analizar la combinatoria de lesiones, 23 (63.8%) pacientes tuvieron manchas hiperpigmentadas y uno o más acantomas en axilas o ingles. Un subanálisis, mostró que 16 (47.2%) pacientes tuvieron 6 o más manchas hiperpigmentadas y la presencia de acantomas en inglés o axilas.

El análisis de la combinación de manchas mostró que 32 (88.8%) pacientes tuvieron manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas, independientemente del número de éstas. Mientras que 22 (61.1%) pacientes tuvieron 3 o más manchas hipopigmentadas y una o más manchas hiperpigmentadas.

e) Otras lesiones

Siete (19%) pacientes presentaron alteraciones ungueales, observándose traquioniquia en 5/7, onicomycosis en 1/7 y melanoniquia longitudinal en 1/7. Otras manifestaciones observadas fueron acantosis *nigricans* axilar, cicatrices de varicela, comedones abiertos, dermatitis seborreica de piel cabelluda, efélides en cara, estrías albas y rubras, excoriaciones, fibromas blandos, léntigos solares, melanocitosis dérmica, manchas postinflamatorias, tilosis, nevo rubí, nevo araña, tiña de los pies, queratodermia palmoplantar, queratosis pilar, telangiectasias y verrugas vulgares.

11. DISCUSIÓN

Se realizó una evaluación dermatológica sistematizada y homogénea en 36 pacientes con diagnóstico confirmado de AF. Estos pacientes forman parte del Registro de Anemia de Fanconi de México. No hubo diferencias en la proporción masculino:femenino. La muestra estudiada fue mayoritariamente pediátrica (80%) con una mediana de edad de 11 años al momento de la exploración física y la mayoría de los pacientes no han sido trasplantados (86%).

Todas las personas estudiadas tuvieron al menos una manifestación dermatológica. En la **Tabla 10** se contrastan los hallazgos más frecuentes en la muestra de pacientes con AF estudiada (con excepción de la hiperpigmentación periorificial cuya descripción se hace en la **Figura 2**).

	Manchas hiperpigmentadas	Manchas hipopigmentadas	Acantomas planos pigmentados	Nevos melanocíticos
Imagen representativa				
Frecuencia	97%	92%	64%	92%
Mediana por paciente (rango)	13 (0-62)	3 (0-33)	6.5 (0-179)	12.5 (0-111)
Topografía	88% espalda 68% abdomen 63% tórax anterior 66% extremidades inferiores 31% extremidades superiores 17% cabeza y cuello	57% espalda 36% extremidades inferiores 30% tórax anterior 30% abdomen 18% extremidades superiores 12% cabeza y cuello	96% axilas 35% fosas poplíteas 30% ingles 21% extremidades superiores (dorso de las manos, muñecas y antebrazos)	94% cabeza y cuello 70% espalda 52% tórax anterior 48% extremidades superiores 45% extremidades inferiores 12% abdomen
Tamaño	79% >5 mm y 31% >15 mm [mediana 9 (1-260) mm]	73% >5 mm [mediana 10 (2-120) mm]	La más grande 0.5 cm La más pequeña 0.1cm	El más grande 3 cm El más pequeño 0.1 cm
Características	Manchas bien definidas con límites "deshilachados", más claras que en otras genodermatosis.	Manchas bien definidas, con límites regulares.	Neoformaciones de aspecto papular con bordes regulares, color marrón claro y oscuro.	Neoformaciones de aspecto macular o papular, bien definidas, bordes regulares, color marrón oscuro,. Sin datos de atipia.

Los cambios pigmentarios, fueron la característica fenotípica mayormente observada. Estos incluyeron, en orden decreciente, manchas hiperpigmentadas (97%), manchas hipopigmentadas (92%), hiperpigmentación periorificial (83%) e hiperpigmentación generalizada (43%). La frecuencia de alteraciones pigmentarias y los tipos de éstas, excepto por la hiperpigmentación periorificial, son concordantes con lo reportado por Ruggiero y colaboradores quienes estudiaron a 93 pacientes con AF, de entre uno y 51 años y con una mediana de 18 años 4 meses, e identificaron que posterior a una evaluación metódica por un dermatólogo 96% tuvieron, al menos, un cambio en la pigmentación cutánea.¹⁵

La **hiperpigmentación periorificial** en pacientes con AF **no había sido previamente descrita**. En este grupo de pacientes, se identificó esta característica con una frecuencia mayor al 80%, predominando a nivel periocular y perioral. Por otro lado, la hiperpigmentación generalizada, que, clásicamente, se ha asociado con AF, fue la alteración de pigmentación menos frecuente. Esto pudiera evidenciar que esta manifestación es más evidente en fototipos más claros; la muestra de pacientes mexicanos evaluados en este estudio, tuvieron fototipos mayoritariamente III y IV.

Las manchas hiperpigmentadas fueron el hallazgo cutáneo que se encontró con mayor frecuencia en los pacientes evaluados (97%). Esto en concordancia con Ruggiero y colaboradores, cuya frecuencia reportada fue de 92.5%,¹⁵ pero en franco contraste con lo reportado en la cohorte de pacientes del National Cancer Institute (NCI) de EEUU, cuya frecuencia fue del 58%.¹⁶ La comparación de proporciones entre los 57 pacientes de la cohorte clínica del NCI y los 36 pacientes evaluados del RAFMex fue estadísticamente significativa (chi-cuadrada = 17.3622; p = 0.00031). Una posible explicación de esta diferencia reside en que, tanto en el estudio de Ruggiero y colaboradores como en éste, la exploración de la piel fue realizada por el servicio de Dermatología; teniendo mayor sensibilidad para detectar lesiones pequeñas, mal definidas o en regiones que no se evalúan de forma habitual.

Se realizó un análisis de asociación entre la edad y el número de manchas hiperpigmentadas, sin encontrar correlación estadísticamente significativa ni analizando la muestra completa ni analizándola por sexo.

Las manchas hiperpigmentadas fueron encontradas en todos los segmentos corporales; pero fueron más frecuentes en el tórax posterior y el abdomen. El 79% y el 31% tuvieron un tamaño mayor o igual a 5 y 15 mm en su eje mayor, respectivamente, con una mediana de longitud de 9 mm. Los valores de corte para el tamaño se consideraron debido al límite que se usa para el diagnóstico de NF1; sin embargo, para AF el tamaño de las manchas no ha sido evaluado.

Hasta un 20% de las manchas hiperpigmentadas tuvieron límites mal definidos, con una identificación compleja al momento de hacer la exploración dermatológica. Con relación a la forma de las lesiones, la mayoría de las manchas no tuvieron una forma característica (47%). Ruggiero y colaboradores, describieron los límites de las manchas hiperpigmentadas con un aspecto “deshilachado”. Nuestra evaluación reveló que este tipo de límites se encontró en el 12% del total de las manchas hiperpigmentadas.

Las manchas hipopigmentadas fueron el segundo hallazgo dermatológico en frecuencia dentro de los pacientes evaluados, con una frecuencia de 92% y una mediana de manchas hipopigmentadas por paciente de 3. Esta proporción fue estadísticamente mayor que lo reportado por Ruggiero y colaboradores,¹⁵ en donde se presentó en el 46.2% de los pacientes (chi-cuadrada = 22.1; $p < 0.00001$) y a lo descrito en la cohorte clínica del NCI, cuya frecuencia fue del 70.2% (chi-cuadrada = 6; $p = 0.014$). Esta diferencia podría, al menos en parte, explicarse por la evaluación exhaustiva por parte de nuestro grupo y también porque los pacientes mexicanos evaluados tuvieron fototipos que, probablemente, permiten una identificación más clara de las manchas hipopigmentadas.

Encontramos una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre la edad y el número de manchas hipopigmentadas considerando a toda la muestra. Una explicación a este fenómeno pudiera ser que este tipo de lesiones son más difíciles de identificar debido a los cambios de pigmentación propios del aumento de la edad. Aunque también podríamos considerar que aquellos pacientes con mayor edad, usualmente, presentan un fenotipo más leve. Sin embargo, otro tipo de factores, como uso de medicamentos, trasplante, pubertad, deben analizarse.

Las manchas hipopigmentadas fueron encontradas en todos los segmentos corporales; siendo el tórax posterior y las extremidades inferiores, las regiones anatómicas donde más se encontraron. La mayoría de estas lesiones (72.6%) tuvieron un tamaño mayor a 5 mm en su eje mayor con una mediana de longitud fue de 10 mm. El valor de corte de 5 mm se

uso para contrastar estas manchas hipopigmentadas con aquellas halladas en la esclerosis tuberosa (ET). Con relación a la forma, que en ET es, clásicamente, lanceolada, en los pacientes mexicanos con AF el 24% de las lesiones tuvieron límites mal definidos, con una identificación compleja al momento de hacer la exploración dermatológica y la mayoría de estas manchas no tuvieron una forma característica (51%), siendo también redondas y ovaladas, pero no lanceoladas. Los límites “deshilachados” de las manchas hipopigmentadas se hallaron en el 8% de las lesiones.

Ruggiero y colaboradores¹⁵ describen la presencia de manchas tipo efélides tanto hipopigmentadas como hiperpigmentadas en pliegues con una frecuencia de 24.7%. En nuestro análisis, identificamos lesiones únicamente hiperpigmentadas, aunque con variaciones en la tonalidad. El 64% de los pacientes mexicanos analizados tuvieron este tipo de lesiones con una mediana de 6.5 lesiones por paciente.

Con relación a la localización pudimos documentar que estas lesiones no solo se encuentran en pliegues sino también en dorso del antebrazo y mano. Una hipótesis que puede hermanar los sitios de aparición de estas lesiones es que son sitios de fricción constante.

De acuerdo con el estudio de Ruggiero y colaboradores,¹⁵ existe una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el número de lesiones. Este hallazgo se replica en el grupo de pacientes que estudiamos, únicamente, cuando se analiza a las pacientes del sexo femenino, encontrando una correlación débil pero estadísticamente significativa entre la edad y el número de tumores. Dicha correlación no se halló en sujetos masculinos o al analizar la totalidad de la muestra. Esta diferencia en la correlación con la edad, pudiera estar en relación con el número de pacientes analizados, el estudio de Ruggiero y colaboradores¹⁵ contó con más del doble de sujetos que el nuestro.

La correlación con la edad y el número de lesiones en las pacientes del sexo femenino, pudiera ser explicada por cuestiones hormonales.

A diferencia de lo descrito por Ruggiero y colaboradores,¹⁵ definimos que estas lesiones no son solo alteraciones pigmentarias, sino se trata de neoformaciones de aspecto papular hiperpigmentadas.

Por otro lado, se realizó estudio histopatológico en las neoformaciones de dos pacientes. Las biopsias reportaron una epidermis acantósica, hiperqueratosis, elongación de los procesos interpapilares y queratinocitos con abundante citoplasma eosinofílico. Dicho

hallazgo fue analizado y clasificado por una Dermatopatóloga como un acantoma, por presentar un crecimiento epidérmico de células escamosas. Y con base en las manifestaciones clínicas proponemos el término de acantoma plano pigmentado, el cual no ha sido descrito, previamente, como hallazgo en AF. Sin embargo, no es de extrañarse la presencia de tumores, siendo la AF un síndrome de predisposición a cáncer, que puede incluir tumores benignos y malignos.

Al reflejar estos tumores un crecimiento epidérmico, deberá estudiarse de forma detallada si existe algún desencadenante para o una pérdida del control del crecimiento.

Los nevos melanocíticos fueron otra manifestación evaluada en nuestro estudio; un número mayor a 25 nevos melanocíticos se halló en el 92% de los pacientes. Este valor de corte se eligió tomando en cuenta un estudio en población española donde se determinó el número esperado en población general.²¹ Ningún nevo mostró datos de atipia a la exploración clínica y/o dermatoscópica. Encontramos una correlación positiva fuerte estadísticamente significativa entre la edad y el número de estas lesiones, tanto para la totalidad de la muestra estudiada, como para el sexo femenino. Esta correlación es la esperada en población general.²¹

En comparación con NF1, el 63.8% de los pacientes tuvieron, al menos, una mancha hiperpigmentada y uno o más acantomas en axilas o ingles. Por otro lado, el 47.2% de los pacientes tuvieron 6 o más manchas hiperpigmentadas y la presencia de acantomas en ingles o axilas. Debido a la posible confusión, por ojos no entrenados, de los acantomas con efélides en estas regiones casi el 50% de los pacientes con AF habrían cumplido criterios clínicos de diagnóstico para NF1.¹⁹

Al realizar el contraste con el fenotipo de la ET, encontramos que el 88.8% de los pacientes con AF evaluados en este estudio tuvieron manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas, independientemente del número de éstas. Y el 61.1% de los pacientes tuvieron 3 o más manchas hipopigmentadas y una o más manchas hiperpigmentadas, con lo cual podría haberse sospechado el diagnóstico de ET.²⁰

A pesar de que el número de lesiones por pacientes pudiera sobrelaparse entre AF y NF1 o ET, las características morfológicas de estas lesiones parecen ser diferentes. Sin embargo, un análisis más detallado que contraste las lesiones entre enfermedades es necesario.

En ambos casos, para NF1 y ET, existen criterios de diagnóstico bien establecidos que incluyen manchas hiperpigmentadas e hipopigmentadas, respectivamente. Para la AF este no es el caso, y esta es una de las primeras aproximaciones al contraste entre estas 3 genodermatosis.

Los otros hallazgos dermatológicos presentes en los pacientes fueron manifestaciones aisladas, las cuales no mostraron alguna correlación estadísticamente significativa con la edad y el sexo.

El diagnóstico de AF depende inicialmente de una exploración física detallada en búsqueda de alteraciones del desarrollo físico que nos puedan orientar al diagnóstico. Un aspecto que realza la relevancia de nuestro estudio es que los cambios en la pigmentación demostrados y los nuevos hallazgos no descritos, previamente, en la literatura, deben hacer sospechar la enfermedad, para de esta manera poder tener un diagnóstico precoz y ofrecer al paciente el tratamiento oportuno.

Siendo la piel el órgano más grande del cuerpo humano y pudiendo analizarse por simple inspección y palpación, las cuales son herramientas disponibles para cualquier profesional de salud, ésta representa una ventana de oportunidad para plantear o reforzar la sospecha de la AF.

Este es el primer estudio dermatológico detallado que se realiza en los pacientes con AF en población mexicana y sienta las bases de una descripción profunda y detallada de las lesiones, misma que es de valiosísima utilidad para la sospecha y el diagnóstico diferencial de la anemia de Fanconi.

12. CONCLUSIONES

Tras la evaluación sistematizada y homogénea de la piel, se evidenció que la totalidad de los pacientes mexicanos con AF incluidos en este estudio tienen al menos una alteración dermatológica. El número total de lesiones por paciente tiene una correlación positiva con la edad.

En concordancia con lo descrito en la literatura,^{15,16} los cambios en la pigmentación son la manifestación cutánea más frecuente. Las alteraciones de pigmentación más frecuentes son manchas hiperpigmentadas, manchas hipopigmentadas, hiperpigmentación periorificial e hiperpigmentación generalizada.

La descripción de las características morfológicas y topográficas de las manifestaciones dermatológicas, permite hacer un contraste con otras genodermatosis, como son la NF1 y la ET, cuya frecuencia es sustancialmente más elevada que la de la AF. Aunque el número de manchas hiperpigmentadas y las hipopigmentadas por paciente y su tamaño pudiera imbricarse con la NF1 y la ET, las características morfológicas son diferentes.

La hiperpigmentación periorificial es un hallazgo dermatológico no, previamente, descrito; con una frecuencia mayor al 80% dentro de la muestra de pacientes mexicanos evaluados.

Proponemos el término de acantomas planos pigmentados para los tumores presentes en áreas flexoras o de fricción constante, los cuales tienen una correlación positiva con la edad en pacientes del sexo femenino.

13. PERSPECTIVAS

- Realizar un **estudio longitudinal**, que permita **contrastar el fenotipo dermatológico** con el **paso del tiempo** sería imprescindible para evidenciar la evolución del número, tamaño y características de las lesiones.
- Una **evaluación sistematizada y homogénea** de pacientes con AF que tengan **otros fototipos** permitiría el contraste entre ellos y ayudaría a entender si la pigmentación basal de las personas con AF influye en el tipo, número y características de las manifestaciones dermatológicas.
- Debido al tipo y número de las manchas hiper e hipopigmentadas la AF puede ser diagnóstico diferencial de RASopatías u otras genodermatosis; por lo tanto, un estudio comparativo de las manifestaciones dermatológicas con estas enfermedades sería fundamental para contrastar sus características.
- La evaluación microscópica y molecular de los acantomas es un área de oportunidad valiosa para el entendimiento de los procesos proliferativos en AF.
- **El análisis de las lesiones de acuerdo con otras variables** como el estado puberal de los pacientes, la medicación, entre otras, es importante para saber si hay variables que modifiquen el fenotipo.

14. REFERENCIAS

1. Fiesco-Roa MÓ, García-de Teresa B, Leal-Anaya P, et al. Fanconi anemia and dyskeratosis congenita/telomere biology disorders: Two inherited bone marrow failure syndromes with genomic instability. *Front Oncol.* 2022;12:949435. Published 2022 Aug 25. doi:10.3389/fonc.2022.949435
2. Orphanet, Anemia de Fanconi. Enciclopedia de Orphanet, julio, 2023, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=84.
3. Rodríguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol.* 2017;27(18):R986-R988. doi:10.1016/j.cub.2017.07.043
4. Fanconi G. Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (pernizioses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* 1927;117:257–89
5. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes [published correction appears in *Blood Rev.* 2010 Jul-Sep;24(4-5):201]. *Blood Rev.* 2010;24(3):101-122. doi:10.1016/j.blre.2010.03.002
6. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A; RIAF Contributors. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica.* 2016;101(3):319-327. doi:10.3324/haematol.2015.133520
7. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 2003;97(2):425-440. doi:10.1002/cncr.11046
8. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica.* 2008;93(4):511-517. doi:10.3324/haematol.12234
9. Kutler DI, Patel KR, Auerbach AD, et al. Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. *Laryngoscope.* 2016;126(4):870-879. doi:10.1002/lary.25726
10. Lyko K, Lemes AL, Bonfim C, Torres-Pereira CC, Amenábar JM. Oral health status in children and adolescents with Fanconi anemia. *Spec Care Dentist.* 2016;36(2):71-74. doi:10.1111/scd.12151

11. Velleuer E, Dietrich R, Pomjanski N, et al. Diagnostic accuracy of brush biopsy-based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(6):403-413. doi:10.1002/cncy.22249
12. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev.* 2019;37:100589. doi:10.1016/j.blre.2019.100589
13. Savage SA, Ballew BJ, Giri N, et al. Novel FANCI mutations in Fanconi anemia with VACTERL association. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(2):386-391. doi:10.1002/ajmg.a.37461
14. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1520-1524. doi:10.1002/ajmg.a.37637
15. Ruggiero JL, Dodds M, Freese R, et al. Cutaneous findings in Fanconi anemia. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1253-1258. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.047
16. Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica.* 2023;108(1):69-82. Published 2023 Jan 1. doi:10.3324/haematol.2021.279981
17. Alter BP, Giri N, McReynolds LJ, Altintas B. Fanconi anaemia: A syndrome with distinct subgroups. *Br J Haematol.* 2022;197(4):467-474. doi:10.1111/bjh.18091
18. Fiesco-Roa M, Gómez-Moreno P, Espinosa-Curiel R, Rodriguez A, Frías S. Dysmorphology as a clinical tool for an early diagnosis of Fanconi anemia. *Acta Pediatr Mex (2022)* 43(2):129–40. doi: 10.18233/APM43No2pp129-1402402
19. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1131-1153. doi:10.1016/j.pcl.2010.07.002
20. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001

21. Buendía-Eisman A, Paláu-Lázaro MC, Arias-Santiago S, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S. Prevalence of melanocytic nevi in 8- to 10-year-old children in Southern Spain and analysis of associated factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1558-1564. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04342.x

15. ANEXOS

ANEXO 1
VARIABLES

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
Sexo	Condición física que identifica masculinos y femeninas de acuerdo con los genitales externos valorados al nacimiento.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Edad	Tiempo especificado por el día, el mes y el año en que nació el paciente	Cuantitativa continua	Meses
Administración de Medicamentos	Antecedente de la ingesta de medicamentos	Cualitativa nominal dicotómica	1 = No 2 = Sí
Tipo de medicamentos	Fármacos que utiliza el paciente para la enfermedad de estudio	Cualitativa nominal politómica	Nombre del medicamento
Estado de trasplante	Procedimiento que consiste en reemplazar las células hematopoyéticas progenitoras del paciente por las de un donador compatible	Cualitativa nominal dicotómica	1 = pre-trasplante 2 = post-trasplante
Enfermedad injerto contra huésped	Enfermedad desencadenada en algunos casos como respuesta al trasplante	Cualitativa nominal dicotómica	1 = No 2 = Sí
Fototipo	Tipo de color de piel de acuerdo a la escala de Fitzpatrick	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV, V, VI
Código Pantone	Código alfanumérico de cuatro dígitos que refleja el matiz y el tono de la piel	Cualitativa nominal politómica	Numérica

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
MANCHAS HIPERPIGMENTADAS			
Manchas hiperpigmentadas	Presencia de manchas hiperpigmentadas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= sí 2= no
Topografía	Localización de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal politómica	1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical anterior 4=Cervical posterior 5=Tórax anterior 6=Tórax posterior 7=Abdomen 8=Brazo derecho 9=Brazo izquierdo 10=Antebrazo derecho 11=Antebrazo izquierdo 12=Mano derecha 13=Mano izquierda 14=Nalga derecha 15= Nalga izquierda 16=Muslo derecho 17=Muslo izquierdo 18=Pierna derecha 19=Pierna izquierda 20=Pie derecho 21=Pie izquierdo
Número	Número de manchas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Numero de manchas
Tamaño	Tamaño de las manchas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Medida en milímetros

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
Forma	Forma de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1=regular 2=irregular
Límites	Límite de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1=bien delimitada 2= mal delimitada
MANCHAS HIPOPIGMENTADAS			
Manchas hipopigmentadas	Presencia de manchas hipopigmentadas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= sí 2= no
Topografía	Localización de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal politómica	1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical anterior 4=Cervical posterior 5=Tórax anterior 6=Tórax posterior 7=Abdomen 8=Brazo derecho 9=Brazo izquierdo 10=Antebrazo derecho 11=Antebrazo izquierdo 12=Mano derecha 13=Mano izquierda 14=Nalga derecha 15= Nalga izquierda 16=Muslo derecho 17=Muslo izquierdo 18=Pierna derecha 19=Pierna izquierda

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
			10=Pie derecho 21=Pie izquierdo
Número	Número de manchas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Numero de manchas
Tamaño	Tamaño de las manchas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Medida en milímetros
Forma	Forma de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1=regular 2=irregular
Límites	Límite de las manchas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1=bien delimitada 2= mal delimitada
Neoformaciones de aspecto papular pigmentadas			
Neoformaciones de aspecto papular pigmentadas	Presencia de neoformaciones de aspecto papular pigmentadas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= sí 2= no
Topografía	Localización de las neoformaciones de aspecto papular pigmentadas encontradas en un paciente	Cualitativa nominal politómica	1= Cervical anterior 2 = Cervical posterior 3 = Axila derecha 4 = Axila izquierda 5 = Cresta suprapúbica 6 = Ingle derecha 7 = Ingle izquierda 8 = Fosa poplítea derecha 9 = Fosa poplítea izquierda 10 = Otra topografía
Número	Número de neoformaciones de aspecto papular pigmentadas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Numero de neoformaciones de aspecto papular

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
Tamaño	Tamaño de las neoformaciones de aspecto papular pigmentadas encontradas en un paciente	Cuantitativa continua	Medida en milímetros
Nevos melanocíticos			
Nevos melanocíticos	Presencia de nevos melanocíticos encontrados en un paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= sí 2= no
Topografía	Localización de los nevos melanocíticos encontrados en un paciente	Cualitativa nominal politómica	1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical anterior 4=Cervical posterior 5=Tórax anterior 6=Tórax posterior 7=Abdomen 8=Brazo derecho 9=Brazo izquierdo 10=Antebrazo derecho 11=Antebrazo izquierdo 12=Mano derecha 13=Mano izquierda 14=Nalga derecha 15= Nalga izquierda 16=Muslo derecho 17=Muslo izquierdo 18=Pierna derecha 19=Pierna izquierda 10=Pie derecho 21=Pie izquierdo

Variables			
Nombre	Definición conceptual	Tipo	Medición
Número de nevos melanocíticos	Número de nevos melanocíticos encontrados en un paciente	Cuantitativa continua	Numero de nevos
Tamaño de los nevos melanocíticos	Tamaño de los nevos melanocíticos encontrados en un paciente	Cuantitativa continua	Medida en milímetros
Otras lesiones cutáneas			
Otras lesiones cutáneas	Evaluación de otra lesión cutánea en cualquier segmento corporal, con medición de cada una, análisis de los bordes y forma	Cualitativa nominal politómica	Xerosis Fotodaño Tilosis Otra (describir)

ANEXO 2
LISTA DE COTEJO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Lista de Cotejo Dermatológica “Evaluación de Pacientes con Sospecha y Diagnóstico de Anemia de Fanconi para Integrar el RAFMex”

Nombre de la Investigadora Principal: Dra. Benilde García de Teresa

Nombre de la Investigadora Asociada: Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez

ID RAFMex (para llenarse solo por el investigador): _____

Fecha de la exploración física: ____/____/____

Nombre del paciente: _____

No. Expediente: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____

Tel. del paciente: _____

Sexo: femenino masculino Consulta: primera vez subsecuente

Nombre de quien llena la lista: _____

Pretransplante () Posttransplante () EICH ()

Medicamentos (dosis): _____

Fototipo: I, II, III, IV, V, VI Código Pantone zona expuesta al sol: _____ Código Pantone zona no expuesta al sol: _____

Auto reporte alteraciones cutáneas: No Sí → Antes del diagnóstico Después del diagnóstico pretransplante Después del diagnóstico posttransplante

Registro iconográfico: Sí No

Exposición reciente al sol: Sí No Palidez: Sí No Hiperpigmentación generalizada: Sí No Hiperpigmentación periorbitaria: Sí No

Hiperpigmentación perinasal: Sí No Hiperpigmentación periauricular: Sí No Hiperpigmentación perioral: Sí No Hiperpigmentación periumbilical: Sí No

Alteración ungueal: Sí (describir en adicional) No Alteración de pelo: Sí (describir en adicional) No

Manifestaciones cutáneas de EICH: Sí No. Si sí, describa: _____

MANCHAS HIPERPIGMENTADAS (INCLUYE CAFÉ CON LECHE) Sí () NO ()

No. de mancha	Topografía 1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical ant 4=Cervical post 5=Tórax ant 6=Tórax post 7=Abdomen 8=Brazo der 9=Brazo izq 10=Antebrazo der 11=Antebrazo izq 12=Mano der 13=Mano izq 14=Nalga der 15=Nalga izq 16=Muslo der 17=Muslo izq 18=Pierna der 19=Pierna izq 20=Pie der 21=Pie izq	Medida (mm)	Bordes 1=bien definidos 2= mal definidos	Forma		Código Pantone
				1=Regular 2=Irregular	Si regular 1=Ovalada 2=Redonda Si irregular 3=deshilachada 4=Sin forma	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

17					
----	--	--	--	--	--

MANCHAS HIPOPIGMENTADAS SÍ () NO ()

No. de mancha	Topografía 1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical ant 4=Cervical post 5=Tórax ant 6=Tórax post 7=Abdomen 8=Brazo der 9=Brazo izq 10=Antebrazo der 11=Antebrazo izq 12=Mano der 13=Mano izq 14=Nalga der 15= Nalga izq 16=Muslo der 17=Muslo izq 18=Pierna der 19=Pierna izq 10=Pie der 21=Pie izq	Medida (mm)	Bordes 1=bien definidos 2= mal definidos	Forma		Código Pantone
				1=Regular 2=Irregular	Si regular 1=Ovalada 2=Redonda Si irregular 3=deshilachada 4=Sin forma	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						

NEOFORMACIONES DE ASPECTO PAPULAR PIGMENTADAS Sí () NO ()

	Número de lesiones	Medida (mm)		Código Pantone
		Mayor	Menor	
Cervical der				
Cervical izq				
Axila der				
Axila izq				
Cresta suprapúbica				
Ingle der				
Ingle izq				
Fosa poplítea der				
Fosa poplítea izq				

NEVOS MELANOCÍTICOS Sí () No () Número total de nevos: _____

	Número de lesiones	Medida (mm)		Descripción de la lesión
		Mayor	Menor	
Cara				
Piel cabelluda				
Cervical ant				
Cervical post				
Tórax ant				
Tórax post				
Abdomen				
Brazo der				
Brazo izq				
Antebrazo der				
Antebrazo izq				
Mano der				
Mano izq				
Nalga der				
Nalga izq				
Muslo der				
Muslo izq				
Pierna der				
Pierna izq				
Pie der				
Pie izq				

OTRAS LESIONES CUTÁNEAS

No. de lesiones	Topografía 1=Cara 2=Piel cabelluda 3=Cervical ant 4=Cervical post 5=Tórax ant 6=Tórax post 7=Abdomen 8=Brazo der 9=Brazo izq 10=Antebrazo der 11=Antebrazo izq 12=Mano der 13=Mano izq 14=Nalga der 15= Nalga izq 16=Muslo der 17=Muslo izq 18=Pierna der 19=Pierna izq 20=Pie der 21=Pie izq	Medida (mm)	Bordes 1=bien definidos 2= mal definidos	Forma		Descripción de la lesión
				1=Regular 2=Irregular	Si regular 1=Ovalada 2=Redonda	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

Comentarios adicionales: _____